

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 771 323**

51 Int. Cl.:

C07D 231/06	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
A61K 31/415	(2006.01) A61P 9/10	(2006.01)
A61K 31/351	(2006.01) A61P 9/12	(2006.01)
A61K 31/435	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61P 1/00	(2006.01)	
A61P 1/16	(2006.01)	
A61P 3/04	(2006.01)	
A61P 3/06	(2006.01)	
A61P 3/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.07.2013 PCT/US2013/051919**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2014 WO14018695**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2013 E 13822747 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 2877173**

54 Título: **Antagonistas/agonistas inversos del receptor cannabinoide**

30 Prioridad:

25.07.2012 US 201261675806 P
15.03.2013 US 201361787214 P
24.07.2013 US 201313950195

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2020

73 Titular/es:

JENRIN DISCOVERY, INC. (100.0%)
2515 Lori Lane North
Wilmington, Delaware 19810, US

72 Inventor/es:

MCELROY, JOHN y
CHORVAT, ROBERT

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 771 323 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Antagonistas/agonistas inversos del receptor cannabinoide

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona antagonistas/agonistas inversos del receptor de cannabinoides de pirazolina y composiciones farmacéuticas de los mismos y métodos de uso de los mismos para tratar afecciones de enfermedades que incluyen enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes

10 y trastornos hepáticos, trastornos cardiometabólicos y cánceres.

Antecedentes de la invención

15 El sistema endocannabinoide (ECS) está compuesto por dos subtipos de receptores de cannabinoides (CB1 y CB2), sus ligandos endógenos (esto es, los endocannabinoides anandamida y 2-araquidonoilglicerol) y enzimas para la biosíntesis y degradación de ligandos (por ejemplo, monoacilglicerol lipasa, amida hidrolasa de ácidos grasos). El ECS desempeña un papel destacado en la regulación de una variedad de funciones fisiológicas, incluido el control de la ingesta de alimentos y el metabolismo energético, el comportamiento emocional, el dolor, la división celular y la inflamación. Los receptores CB1 se expresan ampliamente en numerosos órganos y tejidos periféricos, incluyendo la

20 glándula tiroides, la glándula suprarrenal, los órganos reproductores, los huesos, el tejido adiposo, el hígado, los músculos, el páncreas, los riñones y el tracto gastrointestinal. Los receptores CB1 también se han identificado en el cerebro, incluidos la corteza, el hipocampo, la amígdala, la hipófisis y el hipotálamo. Los receptores CB2 se localizan en gran medida en las células inmunes y sanguíneas, pero se han identificado más recientemente en el cerebro [para revisiones véanse Endocrine Reviews 2006, 27, 73; Int J Obesity 2006, 30, S30; J Clin Endocrin Metab 2006, 91, 3171; Int J Obesity 2009, 33, 947].

25

Muchos estados de enfermedad, incluyendo enfermedades inflamatorias y metabólicas y ciertos cánceres están asociados con la hiperactividad del sistema ECS. Esto se caracteriza por un aumento en el tono de ECS en los tejidos periféricos, incluidos el adiposo, el hígado, los músculos y el páncreas. El tono ECS elevado se refleja en la

30 expresión tisular aumentada de los receptores CB1, así como en los niveles tisulares elevados de los principales cannabinoides endógenos anandamida y/o 2-araquidonoil glicerol. Prevenir y/o revertir la hiperactividad del sistema ECS ha demostrado ser un enfoque útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y metabólicas y ciertos tipos de cáncer [Mol Pharmacol 2003;63, 908; J Clin Invest 2008;118:3160; Diabetes 2010, 59, 926; Cancer Res 2011, 71, 7471; Cell Metab 2010;11:273; J Biol Chem 2008;283:33021; Int J Obesity 2007, 31, 692].

35

El agonista de cannabinoides derivado de plantas Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), el principal componente psicoactivo de la marihuana, se une a los receptores CB1 y CB2. Se informa ampliamente que el Δ^9 -THC aumenta el apetito y la ingesta de alimentos (hiperfagia) en humanos y animales. Este efecto hiperfágico está bloqueado en gran medida por el pretratamiento con antagonistas CB1 y agonistas inversos (por ejemplo, rimonabant, taranabant, otenabant, ibipinabant), fármacos que bloquean eficazmente el receptor CB1, lo que respalda firmemente la creencia de que la activación del receptor CB1 media el efecto hiperfágico de Δ^9 -THC, [Endocrine Reviews 2006, 27, 73].

40

En humanos, rimonabant y taranabant producen una pérdida de peso clínicamente significativa en pacientes obesos. Los pacientes obesos también experimentan mejoras en los factores de riesgo diabético y cardiometabólico asociados con la obesidad, incluido un aumento en el nivel de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y disminuciones en los niveles de triglicéridos, glucosa y hemoglobina A1c (HbA1c, un marcador de exposición acumulativa a la glucosa). Rimonabant también produce reducciones en los depósitos de grasa abdominal, que son un factor de riesgo conocido para la diabetes y las enfermedades cardíacas [Science 2006, 311, 323]. En conjunto, estas mejoras en los factores de riesgo de adiposidad y cardiometabólicos producen una disminución general en la

45

50 prevalencia del síndrome metabólico [Lancet 2005, 365, 1389 and NEJM 2005, 353, 2121].

En pacientes con diabetes tipo 2 que no se tratan actualmente con otros medicamentos antidiabéticos, se demostró que rimonabant mejora significativamente el control y el peso del azúcar en la sangre, así como otros factores de riesgo tales como HDL y triglicéridos, en comparación con el placebo. Después de seis meses de tratamiento, los

55

60

65

niveles de HbA1c se redujeron significativamente en un 0.8% desde un valor inicial de 7.9 en comparación con una reducción del 0.3% en el grupo placebo [(Diabetes Care 2008, 31, 2169; Lancet 2006, 368(9548), 1660-7]. Rimonabant también mejoró el control glucémico y los factores de riesgo cardiometabólico en pacientes diabéticos tipo 2 que recibieron insulina [Diabetes Care 2010, 33, 605]. Estos resultados son consistentes con estudios preclínicos que demuestran que el control glucémico y lipídico mejorado en ratones, ratas y perros diabéticos y dislipidémicos (Pharmacology Biochemistry & Behavior, 2006, 84, 353; American Journal of Physiology, 2003, 284, R345; American Diabetes Association Annual Meeting, 2007; Abstract Number 0372-OR).

Los efectos beneficiosos de rimonabant sobre los factores de riesgo diabético y cardiometabólico tales como presión arterial alta, resistencia a la insulina y triglicéridos elevados no pueden explicarse solo por la pérdida de peso relacionada con la dieta. Por ejemplo, en pacientes que reciben 20 mg de rimonabant, solo aproximadamente el 50% de los efectos beneficiosos sobre los triglicéridos, la insulina en ayunas y la resistencia a la insulina pueden

explicarse por la pérdida de peso secundaria a la ingesta reducida de alimentos. Estos resultados sugieren un efecto farmacológico directo de los antagonistas de CB1 sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos, además de los efectos indirectos sobre el metabolismo secundario a la pérdida de peso mediada por la hipofagia [Science 2006, 311, 323 and JAMA 2006, 311, 323]. En conjunto, estos resultados sugieren que los antagonistas de CB1 podrían ser efectivos en el tratamiento de la diabetes, dislipidemias (por ejemplo, Triglicéridos altos y LDL, HDL bajo), trastornos cardiovasculares (por ejemplo, aterosclerosis, hipertensión) y trastornos hepáticos (por ejemplo, enfermedades del hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis, cánceres de hígado), incluso en pacientes que no tienen sobrepeso u obesidad clínicamente.

El receptor CB1 se sobreexpresa en rhabdomyosarcoma alveolar (ARMS), un tumor pediátrico de tejidos blandos derivado del músculo esquelético, y la regulación positiva de CB1 es un marcador de diagnóstico para ARMS [Cancer Res 2004, 64, 5539]. La sobreexpresión de CB1 es esencial para la proliferación y metástasis de células tumorales, y el agonista inverso de CB1 AM251 anula tanto la invasión celular como la metástasis pulmonar in vivo [Cancer Res 2011, 71, 7471]. También se ha demostrado que el agonista inverso CB1 rimonabant inhibe la proliferación del cáncer de mama y próstata humano [Mol Pharmacol 2006, 70, 1298; Cancer Res 2005, 65, 1635], y para inhibir el crecimiento celular de cáncer de colon humano y reducir la formación de lesiones precancerosas en el colon de ratón [Int J Cancer 2009, 125, 996].

El receptor CB1 es uno de los receptores acoplados a proteínas G más abundantes y ampliamente distribuidos en el cerebro de los mamíferos. Ahora se sabe que las propiedades supresoras del apetito de los antagonistas de CB1 se pueden mediar a través de una acción directa con los receptores CB1 en las regiones cerebrales asociadas con el hambre y la saciedad (por ejemplo, hipotálamo, regiones mesolímbicas) o una acción directa con los receptores CB1 en tejidos periféricos (por ejemplo, tejido adiposo, riñón) [J. Clin Invest 2010, 120: 2953; Obesity 2011, 19: 1325]. Sin embargo, los receptores CB1 se distribuyen mucho más ampliamente en el cerebro (por ejemplo, Neocorteza, hipocampo, tálamo, cerebelo y pituitaria), y al interactuar con los receptores CB1 dirigidos en el hipotálamo y las regiones mesolímbicas para suprimir el apetito, los antagonistas de CB1 tienen igual acceso a los receptores CB1 no dirigidos que tienen poco o ningún papel en el control del apetito. La unión a receptores no dirigidos a menudo puede conducir a efectos secundarios no deseados de los fármacos del CNS [Endocrine Reviews 2006, 27: 73]. Los bloqueadores CB1 rimonabant y taranabant producen efectos secundarios psiquiátricos y neurológicos. Estos incluyen estado de ánimo deprimido, ansiedad, irritabilidad, insomnio, mareos, dolor de cabeza, convulsiones y tendencias suicidas.

Estos efectos secundarios están relacionados con la dosis y parecen pronunciados con las dosis más eficaces de reducción de peso de rimonabant y taranabant (JAMA 2006, 311, 323; Cell Metabolism 2008, 7, 68). La aparición de la eficacia terapéutica (supresión del apetito) y los efectos secundarios en el mismo intervalo de dosis sugieren fuertemente que ambos efectos están mediados por el bloqueo concurrente de los receptores CB1 en las regiones cerebrales tanto "dirigidas" como "no dirigidas". Los bloqueadores CB1 penetrantes en el cerebro no se dirigen selectivamente a los receptores CB1 en las regiones cerebrales de eficacia, mientras que ignoran los receptores CB1 en las regiones cerebrales de efectos secundarios.

Los efectos beneficiosos del antagonista de CB1 rimonabant sobre el peso corporal, la adiposidad y los factores de riesgo diabético y cardiometabólico tales como presión arterial alta, resistencia a la insulina y lípidos en la sangre no pueden explicarse por la pérdida de peso derivada de la supresión del apetito mediada por el CNS solo [JAMA 2006, 311, 323]. Al menos el 50% del beneficio probablemente se deriva de una interacción con los receptores CB1 en los tejidos periféricos que se sabe que juegan un papel activo en el metabolismo. Estos incluyen tejido adiposo, hígado, músculo, páncreas, riñón, tejidos reproductivos y tracto gastrointestinal.

En vista de lo anterior, es altamente deseable encontrar bloqueadores del receptor CB1 efectivos y altamente selectivos con efectos secundarios adversos del CNS limitados o nulos, incluyendo trastornos del estado de ánimo. En particular, es deseable encontrar compuestos que se dirijan preferentemente a los receptores CB1 en los tejidos periféricos (por ejemplo, tejido adiposo, hígado, músculo, páncreas, tejidos reproductivos y tracto gastrointestinal), sin afectar los receptores CB1 en el cerebro. De esta manera, se pueden mantener los efectos beneficiosos mediados periféricamente de los bloqueadores CB1, mientras que los efectos secundarios del CNS se reducirán o eliminarán. Esto debería proporcionar una nueva oportunidad para desarrollar alternativas más seguras a los bloqueadores CB1 altamente penetrantes en el cerebro para la prevención o el tratamiento de la obesidad, diabetes, dislipidemia, trastornos cardiovasculares, trastornos hepáticos y/o ciertos tipos de cáncer. El documento US8138216 se refiere a pirazoles que son útiles como antagonistas de los receptores de cannabinoides y composiciones farmacéuticas de los mismos. El documento WO2012068529 se refiere a pirazolininas que son útiles como bloqueadores de los receptores de cannabinoides y composiciones farmacéuticas de los mismos.

Resumen de la invención

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto, la presente invención proporciona nuevas pirazolininas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas que son antagonistas/agonistas inversos del receptor CB1.

En otro aspecto, la presente invención proporciona nuevas composiciones farmacéuticas, que comprenden: un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Los presentes métodos se pueden usar para tratar la obesidad, la diabetes (por ejemplo, resistencia a la insulina, tolerancia inadecuada a la glucosa, diabetes tipo I y diabetes tipo II), dislipidemias (por ejemplo, triglicéridos y LDL elevados y HDL bajo), trastornos cardiovasculares (por ejemplo, aterosclerosis e hipertensión), trastornos inflamatorios (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino e inflamación asociada a la obesidad), trastornos hepáticos (por ejemplo, esteatohepatitis no alcohólica y alcohólica, cirrosis y enfermedad del hígado graso), y/o cáncer (por ejemplo, cáncer de colon, mama, tiroides y de rhabdomyosarcoma alveolar), que comprende: administrar a un mamífero que necesita tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona procedimientos de preparación de nuevos compuestos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona nuevos compuestos o sales farmacéuticamente aceptables para uso en terapia.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de nuevos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad, diabetes, dislipidemia, trastornos cardiovasculares, trastornos hepáticos y/o ciertos tipos de cáncer.

25 Estos y otros objetos, que serán evidentes durante la siguiente descripción detallada, se han logrado mediante el descubrimiento de los inventores de que se espera que los compuestos reivindicados actualmente o sus formas de sal farmacéuticamente aceptables sean bloqueadores eficaces de los receptores CB1.

Descripción detallada de la invención

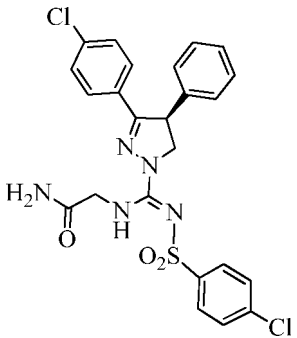
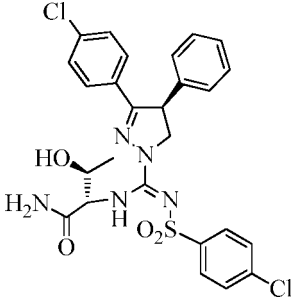
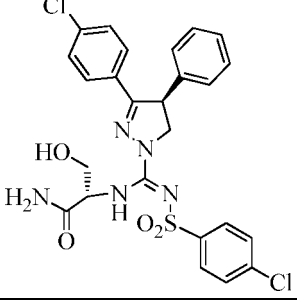
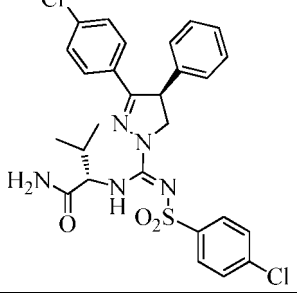
30 Un bloqueador CB1 es un antagonista neutro del receptor CB1 y/o un agonista inverso del receptor CB1.

La presente invención se basa en el hallazgo de que un bloqueador del receptor CB1 tiene efectos beneficiosos sobre trastornos metabólicos que incluyen obesidad, diabetes, dislipidemias y enfermedades hepáticas que no pueden explicarse por la pérdida de peso derivada de la supresión del apetito mediada por el CNS solo, y que este efecto está mediado, al menos en parte, a través de la interacción en los receptores periféricos CB1. Con este fin, la presente invención proporciona compuestos que están diseñados para dirigirse preferentemente a los receptores CB1 en los tejidos periféricos (por ejemplo, tejido adiposo, hígado, músculo, páncreas, riñón y tracto gastrointestinal), sin afectar los receptores CB1 en el cerebro. Con estos tipos de compuestos, se deben mantener los efectos beneficiosos mediados periféricamente de los bloqueadores CB1, mientras que los efectos secundarios del CNS se deben reducir o eliminar.

45 Los compuestos de la presente invención han sido diseñados para tener una exposición reducida al CNS en virtud de su incapacidad o capacidad limitada para penetrar la barrera hematoencefálica (BBB), o por su participación en sistemas de transporte activos, reduciendo de este modo los efectos secundarios mediados centralmente, un problema potencial con muchos agentes contra la obesidad. Se espera que los compuestos restringidos periféricamente de la presente invención no tengan o tengan efectos muy limitados en el CNS, incluidos trastornos del estado de ánimo, convulsiones y tendencias suicidas. De este modo, sus propiedades antagonistas CB1 mediadas periféricamente deberían proporcionar agentes terapéuticos con mayor seguridad.

50 Además, si la dosis máxima de un antagonista/agonista inverso de CB1 usado en el tratamiento de la obesidad, diabetes, dislipidemia, trastornos cardiovasculares, trastornos inflamatorios, trastornos hepáticos y/o cánceres está limitada como resultado de los efectos secundarios del CNS (por ejemplo, convulsiones, depresión, ansiedad, tendencias suicidas, trastornos del movimiento e hiperactividad), la incorporación de un grupo de restricción periférica en dicho fármaco reduciría la concentración cerebral del fármaco en relación con la concentración en la circulación sistémica, lo que brinda la oportunidad de aumentar la dosis empleada para tratar el trastorno periférico (por ejemplo, obesidad, diabetes, dislipidemia, trastornos cardiovasculares, trastornos inflamatorios, trastornos hepáticos y/o cánceres). El aumento de la dosis puede proporcionar una mayor eficacia terapéutica, así como un inicio más rápido de la acción terapéutica.

60 En un aspecto, la presente invención proporciona un nuevo compuesto seleccionado de los ejemplos 1-4, todos los cuales tienen centros quirales se prepararon a partir de formas naturales (L) de aminoácidos:

1	
2	
3	
4	

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otro aspecto, la pureza estereomérica de un estereoisómero deseado (por ejemplo, un enantiómero del compuesto 1 o un diastereómero único de los compuestos 2-4) se selecciona de al menos 60% a aproximadamente 99.8%, ejemplos adicionales incluyen 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, al aproximadamente 99.8%.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos enriquecidos con deuterio. En estos compuestos, uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazados por deuterio. Este tipo de incorporación o enriquecimiento de deuterio se puede lograr mediante el uso de materiales de partida deuterados (por ejemplo, L-treonina-2,3-d₂) o mediante el intercambio de deuterio en NaOD/D₂O si el hidrógeno del producto final es ácido.

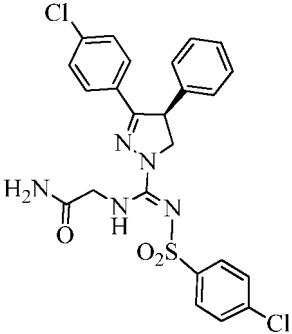
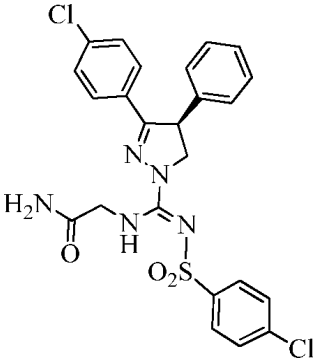
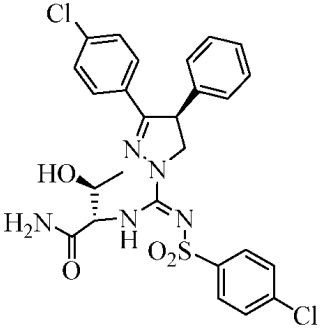
15 Un compuesto enriquecido en deuterio es una cantidad medible de moléculas en las que aumenta la abundancia natural de deuterio (0.015%). La cantidad medible incluye al menos (a) un mg, (b) 10 mg, (c) 100 mg, (d) un gramo, (e) 10 g, (f) 100 g, (g) un kg y hasta una escala apropiada para la fabricación de fármacos. Otros ejemplos incluyen

la escala de kilo-laboratorio (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 kg, etc.) y la escala industrial o comercial (por ejemplo, la escala de varios kilogramos o superior que incluye 100, 200, 300, 400, 500 kg, etc.)

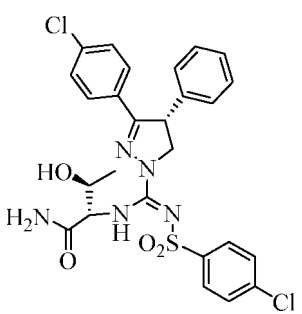
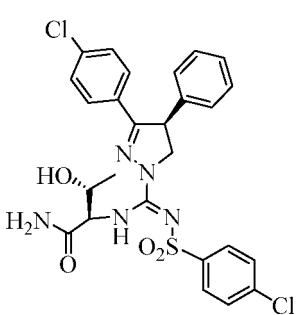
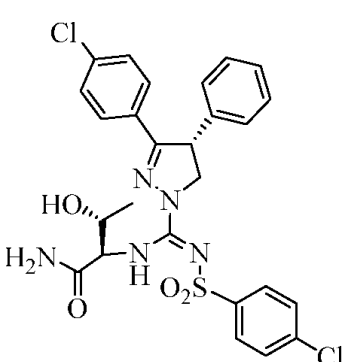
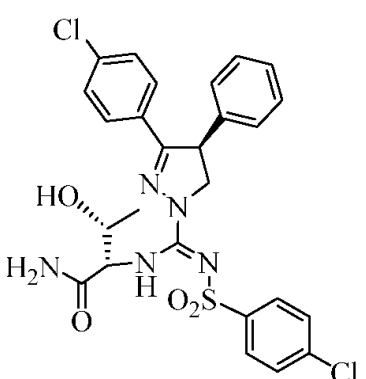
5 Los ejemplos A-V de la tabla A muestran estructuras representativas de compuestos de la presente invención en los que se han usado materiales de partida deuterados. El nivel de incorporación de deuterio alcanzado depende de la pureza del material de partida, así como de las condiciones de reacción si el deuterio es ácido. Los ejemplos de niveles de incorporación incluyen 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, a aproximadamente el 100%.

10

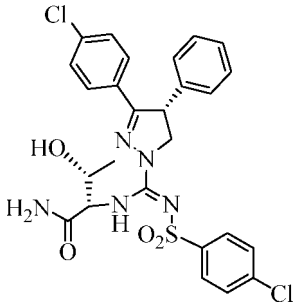
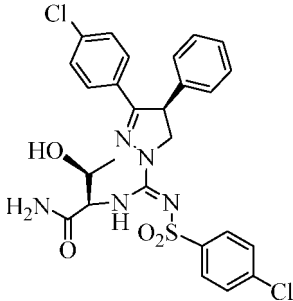
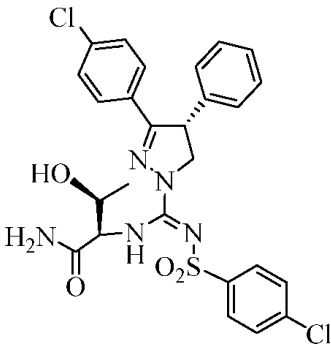
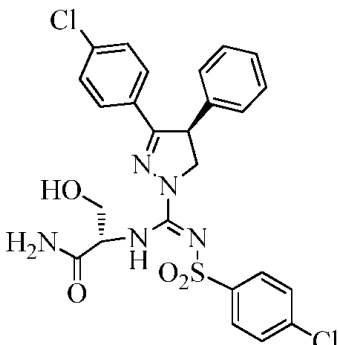
Tabla A

Ej. #	Compuestos enriquecidos con deuterio	Material de partida deuterado
A.	 La unidad estructural CH₂ en la posición 2 de la glicina es CD₂ (2 deuterios)	H ₂ NC(D ₂)C(O) NH ₂
B.	 La unidad estructural CH₂ en la posición 2 de la glicina es CD₂ (2 deuterios)	H ₂ NC(D ₂)C(O) NH ₂
C.	 La unidad estructural CHCH de la treonina es CDCD (2 deuterios)	L-Treonina-2,3-d ₂

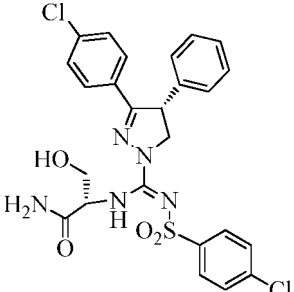
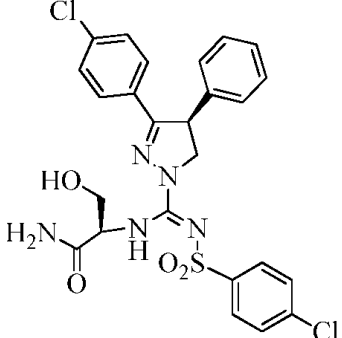
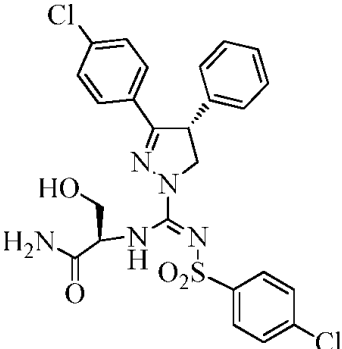
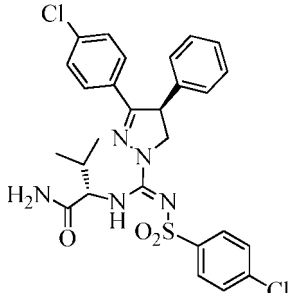
(continuación)

Ej. #	Compuestos enriquecidos con deuterio	Material de partida deuterado
D.	 La unidad estructural CHCH de la treonina es CDCH (2 deuterios)	L-Treonina-2,3-d ₂
E.	 La unidad estructural CHCH de la treonina es CDCH (2 deuterios)	D-Treonina-2,3-d ₂
F.	 La unidad estructural CHCH de la treonina es CDCH (2 deuterios)	D-Treonina-2,3-d ₂
G.	 La unidad estructural CHCH de la treonina es CDCH (2 deuterios)	L-Treonina-2,3-d ₂

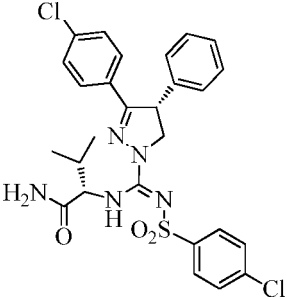
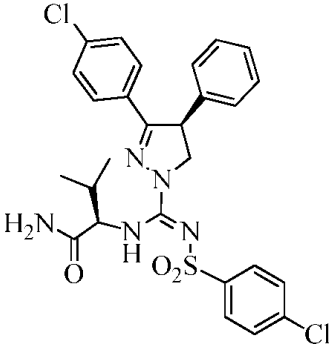
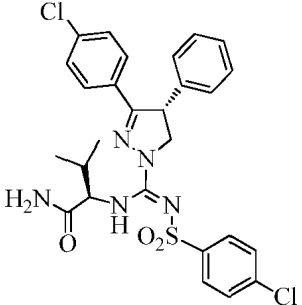
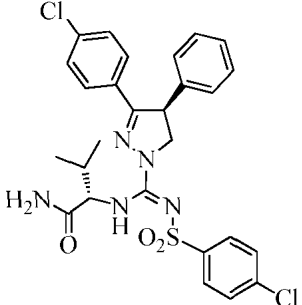
(continuación)

Ej. #	Compuestos enriquecidos con deuterio	Material de partida deuterado
H.	 La unidad estructural CHCH de la treonina es CDCH (2 deuterio)	L-Treonina-2,3-d ₂
I.	 La unidad estructural CHCH de la treonina es CDCH (2 deuterios)	D-Treonina-2,3-d ₂
J.	 La unidad estructural CHCH de la treonina es CDCH (2 deuterio)	D-Treonina-2,3-d ₂
K.	 La unidad estructural CHCH₂ de la serina es CDCH₂ (3 deuterios)	L-Serina-2,3,3-d ₃

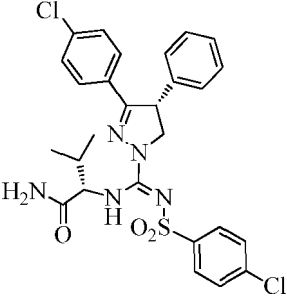
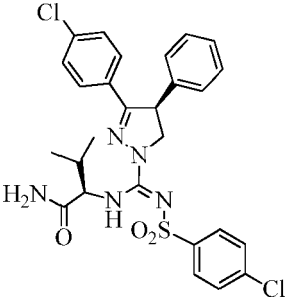
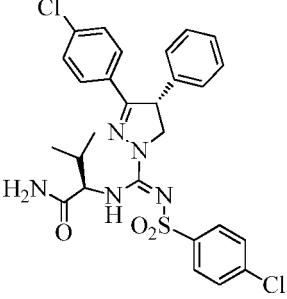
(continuación)

Ej. #	Compuestos enriquecidos con deuterio	Material de partida deuterado
L.	 La unidad estructural CHCH₂ de la serina es CD₂CD₂ (3 deuterios)	L-Serina-2,3,3-d ₃
M.	 La unidad estructural CHCH₂ de la serina es CD₂CD₂ (3 deuterios)	D-Serina-2,3,3-d ₃
N.	 La unidad estructural CHCH₂ de la serina es CD₂CD₂ (3 deuterios)	D-Serina-2,3,3-d ₃
O.	 La unidad estructural CH en la posición 2 de la valina es CD (1 deuterio)	L-Valina-2-d ₁

(continuación)

Ej. #	Compuestos enriquecidos con deuterio	Material de partida deuterado
P.	 La unidad estructural CH en la posición 2 de la valina es CD (1 deuterio)	L-Valina-2-d ₁
Q.	 La unidad estructural CH en la posición 2 de la valina es CD (1 deuterio)	D-Valina-2-d ₁
R.	 La unidad estructural CH en la posición 2 de la valina es CD (1 deuterio)	D-Valina-2-d ₁
S.	 La unidad estructural CHCH(CH₃)₂ de la valina es CD₂CD(CD₃)₂ (8 deuterios)	L-Valina-ds

(continuación)

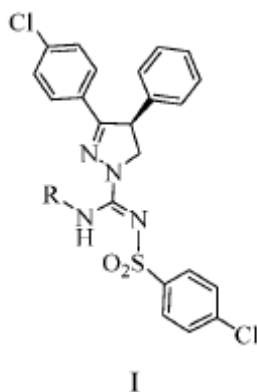
Ej. #	Compuestos enriquecidos con deuterio	Material de partida deuterado
T.	 La unidad estructural CHCH(CH₃)₂ de la valina es CD₂CD(CD₃)₂ (8 deuterios)	L-Valina-d ₈
U.	 La unidad estructural CHCH(CH₃)₂ de la valina es CD₂CD(CD₃)₂ (8 deuterios)	D-Valina-d ₈
V.	 La unidad estructural CHCH(CH₃)₂ de la valina es CD₂CD(CD₃)₂ (8 deuterios)	D-Valina-d ₈

- 5 En otro aspecto, la pureza estereomérica de un estereoisómero deseado del compuesto enriquecido con deuterio es al menos del 60% a aproximadamente el 99.8%, ejemplos adicionales incluyen 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99, 99.1, 99.2., 99.3, 99.4, 99.5, 99.6, 99.7, a aproximadamente 99.8%.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos que son agonistas inversos.

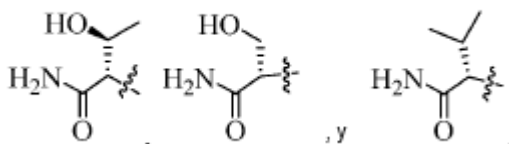
10

En otro aspecto, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 R se selecciona de: $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,



En otro aspecto, los compuestos de la presente invención tienen un valor hERG IC_{50} mayor que 3 μm . Otros ejemplos de valores de hERG IC_{50} incluyen aquellos mayores que 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 20, 25, y 30 μm . Los ensayos hERG son bien conocidos, por ejemplo, J. Pharmacol. Sci. 2004, 95(3), 311-9, "Validation of a $[^3\text{H}]$ astemizole binding assay in HEK293 cells expressing HERG K⁺ channels."

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención tienen un valor de CBI IC_{50} inferior a 500 nM. Otros ejemplos de valores de unión a CBI IC_{50} incluyen aquellos inferiores a 400, 300, 200, 100, 75, 50, 25, 10, y 5 nM.

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención son hidratos o solvatos.

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención son sólidos cristalinos.

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención son sólidos amorfos.

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención solos o en combinación con al menos un portador farmacéuticamente aceptable (esto es, una composición farmacéutica) están en forma de partículas. En otro aspecto, estas partículas están micronizadas (por ejemplo, partículas apropiadas para inhalación). Micronizado se define por lo general como que tiene aproximadamente el 90 por ciento o más de las partículas con un diámetro de menos de aproximadamente 50 μm o menos de aproximadamente 10 μm . Las partículas de tales tamaños se pueden preparar por lo general usando un método de trituration conocido para los expertos en el arte, tal como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro de lecho fluido, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

En otro aspecto, la presente invención proporciona nuevas composiciones farmacéuticas, que comprenden: un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona nuevas composiciones farmacéuticas, que comprenden: un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En este documento se proporcionan métodos para modular la actividad de los receptores CB I (por ejemplo, receptores periféricos de CBI) en un paciente, que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En este documento se proporcionan métodos de tratamiento de una enfermedad caracterizada por una activación inapropiada de receptores periféricos de CBI, que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una

cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En este documento se proporcionan métodos de tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor CB₁ en un paciente, que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un ejemplo, la enfermedad está mediada por receptores periféricos de CB₁. En otro ejemplo, los receptores CB₁ que están bloqueados son receptores periféricos de CB₁.

10 En este documento se proporcionan métodos de tratamiento de una enfermedad, que comprenden: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad se selecciona entre obesidad, diabetes, dislipidemias, trastornos cardiovasculares, trastornos inflamatorios, trastornos hepáticos, cánceres y una combinación de los mismos.

15 En otro aspecto, el trastorno de diabetes se selecciona de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, tolerancia inadecuada a la glucosa y resistencia a la insulina.

20 En otro aspecto, el trastorno de dislipidemia se selecciona de niveles indeseables de lípidos en sangre, que incluyen niveles bajos de lipoproteína de alta densidad, niveles altos de lipoproteína de baja densidad, niveles altos de triglicéridos y una combinación de los mismos.

25 En otro aspecto, el trastorno cardiovascular se selecciona de aterosclerosis, hipertensión, accidente cerebrovascular y ataque cardíaco.

En otro aspecto, el trastorno inflamatorio se selecciona de osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino e inflamación asociada a la obesidad.

30 En otro aspecto, el trastorno hepático se selecciona entre inflamación hepática, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, hígado graso, hígado agrandado, enfermedades hepáticas alcohólicas, ictericia, cirrosis y hepatitis.

En otro aspecto, el cáncer se selecciona de colon, mama, tiroides y rhabdomyosarcoma alveolar.

35 En este documento se proporcionan métodos de tratamiento de una comorbilidad de obesidad, que comprenden: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En otro aspecto, la comorbilidad se selecciona de diabetes, dislipidemias, síndrome metabólico, demencia, enfermedad cardiovascular y enfermedad hepática.

45 En otro aspecto, la comorbilidad se selecciona de hipertensión; enfermedad de la vesícula; desórdenes gastrointestinales; irregularidades menstruales; artritis degenerativa; úlceras de estado venoso; síndrome de hipoventilación pulmonar; apnea del sueño; ronquidos; enfermedad de la arteria coronaria; enfermedad esclerótica arterial; seudotumor cerebral; propensión a accidentes; mayores riesgos con cirugías; osteoartritis; colesterol alto; y, aumento de la incidencia de tumores malignos de los ovarios, el cuello uterino, el útero, los senos, la próstata y la vesícula biliar.

50 En este documento se proporcionan métodos para prevenir o revertir el depósito de tejido adiposo en un mamífero mediante la administración de un compuesto de la presente invención. Al prevenir o revertir la deposición de tejido adiposo, se espera que el compuesto de la presente invención reduzca la incidencia o gravedad de la obesidad, reduciendo así la incidencia o gravedad de las comorbilidades asociadas.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para uso en terapia.

55 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una indicación mencionada en este documento (por ejemplo, obesidad, diabetes, dislipidemias, trastornos cardiovasculares, trastornos inflamatorios, trastornos hepáticos, cánceres, y una combinación de los mismos).

60 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición novedosa que comprende una acción activa que es un compuesto de uno de la presente invención para uso en el tratamiento de una enfermedad mencionada en este documento (por ejemplo, obesidad, diabetes, dislipidemias, trastornos cardiovasculares, trastornos inflamatorios, trastornos hepáticos, cánceres y una combinación de los mismos).

65 La presente invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o atributos esenciales de la misma. Esta invención abarca todas las combinaciones de aspectos de la invención indicadas en este

documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También se debe entender que cada elemento individual de las realizaciones está destinado a tomarse individualmente como su propia realización independiente.

Adicionalmente, cualquier elemento de una realización está destinado a combinarse con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

Definiciones

Los ejemplos proporcionados en las definiciones presentes en esta solicitud no son inclusivos a menos que se indique lo contrario. Incluyen pero no se limitan a los ejemplos recitados.

Los compuestos descritos en este documento pueden tener centros asimétricos, centros geométricos (por ejemplo, doble enlace) o ambos. Todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura están destinadas, a menos que la estereoquímica específica o la forma isomérica se indique específicamente. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tales como por resolución de formas racémicas, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, o mediante el uso de auxiliares quirales. Los isómeros geométricos de olefinas, enlaces dobles C = N u otros tipos de enlaces dobles pueden estar presentes en los compuestos descritos en este documento, y todos estos isómeros estables están incluidos en la presente invención. Específicamente, los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención también pueden existir y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Todos los procedimientos usados para preparar los compuestos de la presente invención y productos intermedios hechos en ellos se consideran parte de la presente invención. Todos los tautómeros de los compuestos mostrados o descritos también se consideran parte de la presente invención.

La pureza estereomérica de un compuesto es el exceso estereomérico de ese estereoisómero o estereoisómeros específicos (por lo general denominado exceso enantiomérico cuando solo está presente un estereocentro, esto es, dos estereoisómeros posibles). La pureza estereométrica (SP) se calcula de la siguiente manera:

$$\% \text{ SP} = (\% \text{ en peso de estereoisómero \#1}) - (\% \text{ en peso de todos los estereoisómeros restantes})$$

Otro porcentaje medible, tal como la fracción molar, también se puede usar para determinar el % SP. Por ejemplo, 80% de SP se refiere al 90% en peso de la mezcla que es estereoisómero #1 y 10% que es estereoisómero # 2 (si hay un estereocentro) o 10% que es estereoisómeros # 2-4 (si hay dos estereocentros) o 10% que es estereoisómeros # 2-8 (si hay tres estereocentros).

La presente invención incluye todos los isótopos de átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14. Los compuestos con cadenas laterales de aminoácidos que contienen deuterio para hidrógeno en átomos de carbono son miembros particularmente notables de esta clase. Los ejemplos de L-valina deuterada como material de partida incluyen: $(\text{CD}_3)(\text{CH}_3)\text{CHCH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{CD}_3)(\text{CD}_3)\text{CHCH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{CHCD}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{CD}_3)(\text{CD}_3)\text{CHCD}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$, y $(\text{CD}_3)_2\text{CD}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$. Los ejemplos de L-serinamida deuterada como material de partida incluyen: $\text{HOCD}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CONH}_2$, $\text{HOCH}_2\text{CD}(\text{NH}_2)\text{CONH}_2$, y $\text{HOCD}_2\text{CD}(\text{NH}_2)\text{CONH}_2$. Los ejemplos de L-treoninamida deuterada como material de partida incluyen: $\text{CD}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CONH}_2$, $\text{CH}_3\text{CD}(\text{OH})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CONH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CD}(\text{NH}_2)\text{CONH}_2$, y $\text{CD}_3\text{CD}(\text{OH})\text{CD}(\text{NH}_2)\text{CONH}_2$. Los ejemplos de amino-acetamida deuterada como material de partida incluyen: $\text{H}_2\text{NCHDCONH}_2$ y $\text{H}_2\text{NCD}_2\text{CONH}_2$.

"Mamífero" y "paciente" cubren mamíferos de sangre caliente que están por lo general bajo atención médica (por ejemplo, humanos y animales domesticados). Los ejemplos incluyen felino, canino, equino, bovino y humano, así como también humano.

"Tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, e incluye: (a) evitar que el estado de enfermedad ocurra en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la estado de la enfermedad pero aún no se ha diagnosticado que lo tiene; (b) inhibir el estado de enfermedad, por ejemplo, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de la enfermedad, por ejemplo, provocar la regresión del estado de la enfermedad hasta que se alcanza un punto final deseado. El tratamiento también incluye la mejora de un síntoma de una enfermedad (por ejemplo, disminuir el dolor o la incomodidad), en el que dicha mejora puede o no estar afectando directamente la enfermedad (por ejemplo, causa, transmisión, expresión, etc.).

Las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica haciendo sales de ácido o base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados de 1, 2-etanodisulfónico, 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbonico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, etano sulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftóico, isetionico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propionico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, toluensulfónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene una unidad estructural básica o ácida por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, son útiles los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales apropiadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p 1445.

La "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra sola o en combinación para tratar la obesidad, diabetes, dislipidemias, trastornos cardiovasculares, trastornos inflamatorios, trastornos hepáticos, cánceres y una combinación o comorbilidad de los mismos u otra indicación enumerada en este documento. La "cantidad terapéuticamente eficaz" también incluye una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada que es eficaz para tratar la indicación deseada. La combinación de compuestos puede ser una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22:27-55, ocurre cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un agente único. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente en concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de citotoxicidad más baja, mayor efecto o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

La obesidad se define como tener un índice de masa corporal (BMI) de 30 o superior. El índice es una medida del peso corporal de un individuo en relación con la altura. El BMI se calcula dividiendo el peso corporal (en kilogramos) por la altura (en metros) al cuadrado. El peso corporal normal y saludable se define como tener un BMI entre 20 y 24.9. El sobrepeso se define como tener un BMI ≥ 25 . La obesidad se asocia con un aumento en la cantidad total de tejido adiposo (esto es, grasa corporal), especialmente el tejido adiposo localizado en el área abdominal. La obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas en los Estados Unidos. La prevalencia de la obesidad ha aumentado constantemente a lo largo de los años entre todos los grupos raciales y étnicos. En 2012, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades informan que el 35.7% de los adultos en los EE. UU. son obesos. Aún más alarmante, el 17% de los niños y adolescentes de 2 a 19 años son obesos. Esto se traduce en más de 50 millones de estadounidenses identificados como obesos. La obesidad es responsable de más de 300,000 muertes anualmente, y pronto superará el consumo de tabaco como la causa principal de muerte evitable en los Estados Unidos. La obesidad es una enfermedad crónica que contribuye directamente a numerosas comorbilidades peligrosas, incluyendo diabetes tipo 2, enfermedades cardiometabólicas, trastornos hepáticos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias, envejecimiento prematuro y algunas formas de cáncer.

Los fármacos actualmente aprobados para el tratamiento de la obesidad se dividen en dos categorías: (a) supresores del apetito del CNS, como fentermina, lorcaserina y una combinación de topiramato/fentermina, y (b) inhibidores de la lipasa intestinal como orlistat. Los supresores del apetito del CNS reducen el comportamiento alimentario mediante la activación del "centro de saciedad" en el cerebro y/o mediante la inhibición del "centro de hambre" en el cerebro. Los inhibidores de la lipasa intestinal reducen la absorción de grasa en la dieta del tracto gastrointestinal (GI). Aunque los supresores del apetito y los inhibidores de la lipasa intestinal funcionan a través de mecanismos muy diferentes, comparten en común el mismo objetivo general de reducir el peso corporal secundario a reducir la cantidad de calorías que alcanzan la circulación sistémica. Desafortunadamente, estas terapias indirectas producen solo una modesta pérdida de peso inicial (aproximadamente 5% en comparación con placebo) que generalmente no se mantiene. Después de uno o dos años de tratamiento, la mayoría de los pacientes regresan o superan su peso inicial. Además, la mayoría de las terapias contra la obesidad aprobadas producen efectos secundarios indeseables y a menudo peligrosos que pueden complicar el tratamiento e interferir con la calidad de vida del paciente. La falta de efectividad terapéutica, junto con la epidemia de obesidad en espiral, posiciona el "tratamiento de la obesidad" como una de las necesidades médicas insatisfechas más grandes y urgentes. Por lo tanto, existe una necesidad real y continua de desarrollar medicamentos mejorados para tratar o prevenir la obesidad.

Es deseable tratar a pacientes con sobrepeso u obesidad reduciendo su cantidad de tejido adiposo y, reduciendo así, su peso corporal general dentro del intervalo normal para su sexo y estatura. De esta forma, se reducirá su riesgo de comorbilidades tales como diabetes, dislipidemias, trastornos cardiovasculares, trastornos inflamatorios, trastornos hepáticos y cánceres. También es deseable evitar que las personas de peso normal acumulen un exceso de tejido adiposo adicional, manteniendo efectivamente su peso corporal con un BMI < 25, y previniendo el desarrollo de comorbilidades. También es deseable controlar la obesidad, evitando de manera eficaz que las personas con sobrepeso y obesas acumulen un exceso de tejido adiposo adicional, reduciendo el riesgo de exacerbar aún más sus comorbilidades.

La definición de diabetes de la Organización Mundial de la Salud es para una sola lectura de glucosa elevada con síntomas que de otra manera elevaron los valores en dos ocasiones, ya sea de glucosa en plasma en ayunas ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl) o con una prueba de tolerancia a la glucosa: dos horas después de la dosis oral, una glucosa plasmática ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl). La diabetes tipo 2 está aumentando rápidamente en el mundo desarrollado y hay alguna evidencia de que este patrón se seguirá en gran parte del resto del mundo en los próximos años. El CDC ha caracterizado el aumento como una epidemia, con más de 25.8 millones de estadounidenses diagnosticados con diabetes y otros 79 millones identificados como prediabéticos (National Diabetes Facts Sheet, publicado en enero, 2011). Además, mientras que esta enfermedad se veía principalmente en adultos mayores de 40 años (en contraste con la diabetes mellitus tipo 1), ahora se ve cada vez más en niños y adolescentes, un aumento que se cree que está relacionado con el aumento de las tasas de obesidad en este grupo de edad.

La diabetes tipo 2 o diabetes mellitus tipo 2 o (anteriormente llamada diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) o diabetes de inicio en adultos) es un trastorno metabólico que se caracteriza principalmente por resistencia a la insulina, deficiencia relativa de insulina, intolerancia a la glucosa, y/o hiperglucemia. La resistencia a la insulina significa que las células del cuerpo no responden adecuadamente cuando hay insulina presente. A diferencia de la diabetes mellitus insulino dependiente (Tipo 1), la resistencia a la insulina es generalmente "post-receptor", lo que significa que es un problema con las células que responden a la insulina en lugar de un problema con la producción de insulina. La diabetes tipo 2 es actualmente de etiología desconocida (esto es, origen). Alrededor del 90-95% de todos los casos de diabetes en América del Norte son de tipo 2, y aproximadamente el 20% de la población mayor de 65 años tiene diabetes mellitus tipo 2 (Nature, 2001, 414, 6865). La mayoría de los diabéticos tipo 2 son obesos, y la obesidad crónica conduce a una mayor resistencia a la insulina que puede convertirse en diabetes (Morbidity and Mortality Weekly Report 2008, 53, 1066). La diabetes tipo 2 a menudo se asocia con obesidad, hipertensión, colesterol elevado (hiperlipidemia combinada) y con la afección a menudo denominada síndrome metabólico (también conocido como síndrome X, síndrome de Reavan o CHAOS). Hay varios fármacos disponibles para los diabéticos tipo 2, incluidos metformina, tiazolidinedionas, que aumentan la sensibilidad a la insulina del tejido, inhibidores de la α -glucosidasa que interfieren con la absorción de algunos nutrientes que contienen glucosa y análogos de péptidos que se deben inyectar.

La dislipidemia es la presencia de niveles anormales de lípidos y/o lipoproteínas en la sangre. Los lípidos (moléculas grasas) se transportan en una cápsula de proteína, y la densidad de los lípidos y el tipo de proteína determina el destino de la partícula y su influencia en el metabolismo. Las anomalías de lípidos y lipoproteínas son extremadamente comunes en la población general, y se consideran un factor de riesgo altamente modificable para la enfermedad cardiovascular debido a la influencia del colesterol, una de las sustancias lipídicas más relevantes clínicamente, en la aterosclerosis. Además, algunas formas pueden predisponer a la pancreatitis aguda.

En las sociedades occidentales, la mayoría de las dislipidemias son hiperlipidemias; esto es, una elevación de los lípidos en la sangre, a menudo debido a la dieta y el estilo de vida. La elevación prolongada de los niveles de insulina también puede provocar dislipidemia. Las hiperlipidemias más frecuentes incluyen: hipercolesterolemia, caracterizada por colesterol elevado (generalmente LDL), hipertrigliceridemia, caracterizada por triglicéridos elevados (TG); hiperlipoproteinemia, caracterizada por lipoproteínas elevadas; hiperquilomicronemia, caracterizada por quilomicrones elevados; e hiperlipidemia combinada, caracterizada por niveles elevados de LDL y triglicéridos. También pueden ocurrir disminuciones anormales en los niveles de lípidos y/o lipoproteínas en la sangre. Estos incluyen hipocolesterolemia, caracterizada por colesterol reducido (generalmente lipoproteína de alta densidad o HDL); y abetalipoproteinemia, caracterizada por la disminución de las beta lipoproteínas.

La dislipidemia contribuye al desarrollo de la aterosclerosis. Las causas pueden ser primarias (genéticas) o secundarias. El diagnóstico se realiza midiendo los niveles plasmáticos de colesterol total, TG y lipoproteínas individuales. El tratamiento consiste en cambios en la dieta, ejercicio y fármacos hipolipemiantes. Probablemente existe una relación lineal entre los niveles de lípidos y el riesgo cardiovascular, por lo que muchas personas con niveles de colesterol "normales" se benefician de alcanzar niveles aún más bajos. Los niveles de lípidos normales y anormales se han definido en the Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2001.

El tratamiento de elección para las dislipidemias es el cambio de estilo de vida, que incluye dieta y ejercicio. Los fármacos son la siguiente etapa cuando los cambios en el estilo de vida no son efectivos. Los fármacos hipolipemiantes incluyen estatinas, ácido nicotínico, secuestrantes de ácidos biliares, fibratos, inhibidores de la absorción de colesterol y tratamientos combinados (por ejemplo, niacina y una estatina). Estos agentes no están

exentos de efectos adversos, incluidos el enrojecimiento y la alteración de la tolerancia a la glucosa (ácido nicotínico), hinchazón, náuseas, calambres y estreñimiento (secuestrantes de ácidos biliares). Los secuestrantes de ácidos biliares también pueden aumentar los TG, por lo que su uso está contraindicado en pacientes con hipertrigliceridemia. Los fibratos potencian la toxicidad muscular cuando se usan con estatinas y pueden aumentar el LDL en pacientes con TG altos.

Hay muchos tipos de enfermedades hepáticas (esto es, del hígado). Algunos virus causan algunos de ellos, como hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C. Otros pueden ser el resultado de fármacos, venenos o beber demasiado alcohol. Si el hígado forma tejido cicatricial debido a una enfermedad, se llama cirrosis. La ictericia, o coloración amarillenta de la piel, puede ser un signo de enfermedad hepática. El cáncer puede afectar el hígado. Las enfermedades hepáticas tal como la hemocromatosis se pueden heredar. Las enfermedades hepáticas adicionales incluyen esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad hepática alcohólica, colangiocarcinoma, encefalopatía hepática, insuficiencia hepática, absceso hepático, tumores hepáticos, coagulopatía hepática, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, hipertensión portal, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria.

Hay pocas buenas opciones de tratamiento para enfermedades del hígado. Las opciones incluyen cambio de estilo de vida (incluyendo dieta y ejercicio), trasplante de hígado e inserción de una derivación portosistémica intrahepática transyugular que se coloca en las venas en el medio del hígado para mejorar el flujo sanguíneo hacia y desde el órgano. Existen pocas opciones efectivas de tratamiento farmacológico para las enfermedades hepáticas. El interferón es un medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la hepatitis viral. La proteína quimérica Hyper-IL-6 mejora dramáticamente la proliferación de hepatocitos y actualmente se está evaluando como un tratamiento farmacológico para la lesión hepática.

Los fármacos ingresan al CNS desde la circulación sistémica cruzando la barrera hematoencefálica (BBB). La BBB es un "guardián de puerta" altamente especializado que protege el cerebro al evitar la entrada de muchas sustancias potencialmente dañinas en el CNS desde la circulación sistémica. Se sabe mucho sobre la BBB y sobre las propiedades fisicoquímicas requeridas para los compuestos transportados a través de esta.

Los fármacos que no cruzan la BBB hacia el CNS o que se eliminan fácilmente mediante mecanismos de transporte (J. Clin. Invest. 1996, 97, 2517) son conocidos en la literatura y tienen baja actividad del CNS debido a su incapacidad para desarrollar niveles en el cerebro necesarios para la acción farmacológica. La BBB tiene al menos un mecanismo para eliminar los medicamentos antes de su acumulación en el CNS. Las glicoproteínas P (P-gp) localizadas en la membrana plasmática de la BBB pueden influir en la penetración cerebral y la actividad farmacológica de muchos fármacos a través de la translocación a través de las membranas. La falta de acumulación en el cerebro por algunos fármacos se puede explicar por su eliminación activa del cerebro por la P-gp que reside en la BBB. Por ejemplo, el fármaco opioide típico loperamida, usado clínicamente como antidiarreico, se elimina activamente del cerebro mediante P-gp, explicando de este modo su falta de efectos del CNS similares a los opiáceos. Otro ejemplo es la domperidona, un bloqueador del receptor de dopamina que participa en el transporte de P-gp (J. Clin. Invest. 1996, 97, 2517). Mientras que los bloqueadores de los receptores de dopamina que cruzan la BBB se pueden usar para tratar la esquizofrenia, la domperidona fácilmente eliminada se puede usar para prevenir la emesis, sin la probabilidad de producir efectos adversos en el CNS.

Además de los compuestos anteriores, los agentes que poseen características estructurales que retardan o impiden la penetración de BBB o contribuyen a la participación en los procedimientos de eliminación activa se han identificado en diversas clases de terapias. Estos incluyen antihistamínicos (Drug Metab. Dispos. 2003, 31, 312), antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos (Eur. J. Clin. Pharmacol. 1985, 28, Suppl: 21; Br. J. Clin. Pharmacol., 1981, 11, 549), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTIs, J. Pharm. Sci., 1999, 88, 950), y antagonistas opioides. Este último grupo ha sido probado en relación con su actividad en el tracto gastrointestinal. Estos antagonistas opioides selectivos periféricamente se describen en diversas patentes estadounidenses como útiles en el tratamiento de patologías no relacionadas con el CNS en mamíferos, en particular las del tracto gastrointestinal [véanse los documentos US 5,260,542; US 5,434,171; US 5,159,081; y US 5,270,238].

Se pueden preparar otros tipos de compuestos penetrantes no cerebrales mediante la creación de una carga dentro de la molécula. De este modo, la adición de un grupo metilo a la funcionalidad de la amina terciaria de los fármacos escopolamina o atropina, a diferencia de las moléculas originales, impide su paso a través de la BBB a través de la presencia de una carga positiva. Sin embargo, las nuevas moléculas (metil-escopolamina y metil-atropina) conservan sus propiedades farmacológicas anticolinérgicas completas. Como tal, estos fármacos también se pueden usar para tratar enfermedades periféricas, sin la preocupación de los efectos adversos del CNS. El compuesto de amonio cuaternario metilnaltrexona también se usa para la prevención y/o el tratamiento de los efectos secundarios gastrointestinales inducidos por opioides asociados con la administración de opioides (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002, 300, 118).

El descubrimiento de que la actividad antiobesidad de los bloqueadores de los receptores de cannabinoides está mediada en parte por un mecanismo que no es del CNS hace que sea beneficioso que los compuestos de la presente invención estén restringidos periféricamente (esto es, tienen una incapacidad o capacidad limitada para

cruzar la BBB, o ser eliminado fácilmente del cerebro a través de sistemas de transporte activos). Puede ser deseable que los compuestos de la presente invención estén restringidos periféricamente, lo que a su vez dará como resultado efectos del CNS nulos o muy limitados. Los compuestos que proporcionan eficacia mediada periféricamente en el tratamiento de la obesidad, diabetes, dislipidemias, trastornos cardiovasculares, trastornos inflamatorios, trastornos hepáticos, cánceres, una comorbilidad de los mismos, o una combinación de estos, o deberían dar como resultado agentes terapéuticos con mayor seguridad. Puede ser deseable que los compuestos de la presente invención, cuando se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, no tengan o tengan efectos muy limitados sobre el CNS. También puede ser deseable que la falta de efectos sobre el CNS sea el resultado de que los compuestos de la presente invención tengan concentraciones cerebrales mínimas cuando se administran en cantidades terapéuticamente efectivas. En este contexto, las concentraciones cerebrales mínimas significan niveles demasiado bajos para ser terapéuticamente efectivos para el tratamiento de una indicación del CNS o demasiado bajos para causar efectos secundarios nocivos o indeseables significativos o medibles, o ambos.

Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención son bloqueadores activos de los receptores de cannabinoides (por ejemplo, tienen actividad a $\leq 10 \mu\text{M}$). Los compuestos de la presente invención son por lo general bloqueadores de los receptores cannabinoides CB1. Sin embargo, los bloqueadores CB1 con frecuencia también son bloqueadores CB2 (esto es, antagonistas o agonistas inversos de CB2). De este modo, la presente invención también incluye bloqueadores CB2 y compuestos que son bloqueadores CB1 y CB2.

Un agonista inverso es un compuesto que no solo bloquea la acción del agonista endógeno en el receptor, sino que también exhibe su propia actividad, que generalmente es la opuesta a la que muestra el agonista. Los agonistas inversos también son efectivos contra ciertos tipos de receptores (por ejemplo, ciertos receptores de histamina/receptores GABA) que tienen actividad intrínseca sin la interacción de un ligando sobre ellos (también denominada "actividad constitutiva").

La mayoría de los métodos de tratamiento de la obesidad dependen de una reducción significativa en la ingesta de energía, ya sea por una disminución en la ingesta de alimentos (por ejemplo, lorcaserina) o por la inhibición de la absorción de grasas (por ejemplo, orlistat). En la presente invención, el tejido adiposo se puede reducir en ausencia de una reducción significativa en la ingesta de alimentos. La pérdida de peso, como resultado de la presente invención, proviene del tratamiento con un compuesto de la presente invención, en gran medida independiente, aunque no totalmente disociado, del apetito y la ingesta de alimentos. Puede ser deseable que ocurra pérdida de tejido adiposo mientras se mantiene, aumenta o (a) aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20% por debajo del intervalo normal del sujeto antes de ser tratado de acuerdo con la presente invención (esto es, su nivel previo a la administración), (b) aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15% por debajo de su nivel previo a la administración, (c) aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10% por debajo de su nivel previo a la administración, o (d) aproximadamente 1, 2, 3, 4 o 5% por debajo de su nivel previo a la administración.

En algunos casos, la pérdida de tejido adiposo puede ir acompañada de una pérdida concomitante de masa muscular magra. Esto es particularmente evidente en pacientes con cáncer que muestran un desgaste generalizado de los tejidos corporales, incluido el tejido adiposo y la masa muscular magra. Sin embargo, en la presente invención, puede ser deseable que la grasa corporal se reduzca significativamente en ausencia de una reducción significativa en la masa corporal magra. La pérdida de tejido adiposo proviene del tratamiento con un compuesto de la presente invención, independiente de un cambio significativo en la masa corporal magra. De este modo, la pérdida de tejido adiposo puede ocurrir mientras la masa corporal magra se mantiene, aumenta o (a) no es más de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30% por debajo del intervalo normal del sujeto antes de ser tratado de acuerdo con la presente invención (esto es, su nivel de administración previa), (b) no es más de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15% por debajo de los niveles previos a la administración, (c) no es más de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10% por debajo de los niveles previos a la administración, o (d) no es más de aproximadamente 1, 2, 3, 4, o 5% por debajo de los niveles previos a la administración.

En algunos casos, la pérdida de tejido adiposo puede ir acompañada de una pérdida concomitante de masa de agua. Esto es particularmente evidente con regímenes de dieta que promueven la deshidratación. En la presente invención, puede ser deseable que la grasa corporal se reduzca significativamente en ausencia de una reducción significativa en la masa de agua. En otras palabras, la pérdida de tejido adiposo proviene del tratamiento con un compuesto de la presente invención, independiente de un cambio significativo en la masa de agua. Puede ser deseable que se produzca una pérdida de tejido adiposo mientras que la masa de agua se mantiene, aumenta, o (a) no es más de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30% por debajo del intervalo normal del sujeto antes de ser tratado de acuerdo con la presente invención (esto es, su nivel previo a la administración), (b) no es más de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15% por debajo de los niveles previos a la administración, (c) no es más de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10% por debajo de los niveles previos a la administración, o (d) no es más de aproximadamente 1, 2, 3, 4, o 5% por debajo de los niveles previos a la administración.

La fentermina y el orlistat se comercializan actualmente para su uso en el tratamiento de la obesidad, aunque la pérdida de peso se logra mediante un mecanismo de acción completamente diferente. La fentermina inhibe el apetito a través de una acción cerebral directa, y el orlistat inhibe las enzimas de la lipasa intestinal que son responsables de descomponer la grasa ingerida.

Los bloqueadores de los receptores de cannabinoides pueden promover la pérdida de peso mediante la inhibición de los receptores de cannabinoides periféricos, un mecanismo completamente diferente de los supresores directos del apetito cerebral, los inhibidores de la lipasa intestinal y otros agentes con indicaciones similares (por ejemplo, agonistas de la serotonina, inhibidores de la sintasa de ácidos grasos e inhibidores de la oxidasa monoamina (MAO)). Se espera que la administración conjunta de un bloqueador del receptor de cannabinoides junto con uno o más agentes que sean útiles para tratar las indicaciones descritas anteriormente (por ejemplo, obesidad, diabetes, dislipidemias, trastornos cardiovasculares, trastornos inflamatorios, trastornos hepáticos, cánceres y una combinación de los mismos) ser beneficioso, produciendo, por ejemplo, efectos ya sea aditivos o sinérgicos. Los ejemplos de agentes adicionales incluyen un supresor del apetito, un inhibidor de la lipasa y un inhibidor de la MAO (por ejemplo, MAO-B y una combinación de MAO-A/B). Por lo tanto, tales métodos pueden ser útiles cuando se trata obesidad, diabetes, dislipidemias, trastornos cardiovasculares, trastornos inflamatorios, trastornos hepáticos y/o cánceres, y una combinación de los mismos, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y un segundo componente eficaz para tratar la indicación deseada.

Los ejemplos de segundos componentes incluyen agentes antiobesidad, que incluyen, pero no se limitan a: 1) secretagogos de hormona de crecimiento; 2) agonistas/antagonistas del receptor del secretagogo de la hormona del crecimiento; 3) agonistas de melanocortina; 4) agonistas de Mc4r (receptor de melanocortina 4); 5) agonistas beta-3; 7) agonistas de 5HT2C (receptor de serotonina 2C); 8) antagonistas de orexina; 9) antagonistas de la hormona concentradora de melanina; 10) antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina 1 (MCH1R); 11) agonistas/antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina 2 (MCH2R); 12) antagonistas de galanina; 13) agonistas de CCK; 14) agonistas de CCK-A (colecistoquinina-A); 16) agonistas de la hormona liberadora de corticotropina; 17) antagonistas de NPY 5; 18) antagonistas de NPY 1; 19) moduladores del receptor de histamina-3 (H3); 20) bloqueadores del receptor de histamina-3 (H3); 21) inhibidores -hidroxiesteroide deshidrogenasa-1 (beta-HSD-1); 22) inhibidores de PDE (fosfodiesterasa); 23) inhibidores de la fosfodiesterasa-3B (PDE3B); 24) inhibidores del transporte de NE (norepinefrina); 25) inhibidores no selectivos del transporte de serotonina/norepinefrina, tales como sibutramina, fentermina o fenfluramina; 26) antagonistas de grelina; 28) derivados de leptina; 29) agonistas de BRS3 (receptor de bombesina subtipo 3); 30) CNTF (factores neurotróficos ciliares); 31) derivados de CNTF, tales como axokine (Regeneron); 32) inhibidores de la recaptación de monoamina; 33) UCP-1 (proteína desacopladora-1), 2 o 3 activadores; 34) agonistas beta de la hormona tiroidea; 35) inhibidores de FAS (ácido graso sintasa); 37) inhibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 2); 38) inhibidores de ACC2 (acetil-CoA carboxilasa-2); 39) antagonistas de glucocorticoides; 40) acil-estrógenos; 41) inhibidores de la lipasa, tales como orlistat (Xenical (R)); 42) inhibidores del transportador de ácidos grasos; 43) inhibidores del transportador de dicarboxilato; 44) inhibidores del transportador de glucosa; 45) inhibidores del transportador de fosfato; 46) inhibidores de la recaptación de serotonina; 47) Metformina (Glucófago (R)); 48) Topiramato (Topimax (R)); 49) antagonistas opiáceos tales como la naltrexona, 50) el inhibidor de transporte no selectivo bupropion y/o 51) inhibidores de la MAO.

Los ejemplos de inhibidores de MAO incluyen Moclobemida; Brofaromina; BW A616U; Ro 41-1049; RS-2232; SR 95191; Harmaline Harman Amiflamina; BW 1370U87; FLA 688; FLA 788; Bifemelano; Clorgilina; LY 51641; MDL 72,394; 5-(4-benciloxifenil)-3-(2-cianoetil)-(3H)-1,3,4-oxadiazol-2-ona; 5-(4-arilmetoxifenil)-2-(2-cianoetil)tetrazoles; Lazabemida; Ro 16-6491; Almoxatona; XB308; RS-1636; RS-1653; NW-1015; SL 340026 ; L-selegilina; Rasagilina; Pargilina AGN 1135; MDL 72,974; MDL 72,145; MDL 72,638; LY 54761; MD 780236; MD 240931; Bifemelano; Toloxatona; Cimoxatona; Iproniazida; Fenelzina; Nialamida; Fenilhidrazina; 1-fenilciclopropilamina; Isocarboxazida; y tranilcipromina. Se pueden encontrar ejemplos adicionales de inhibidores de la MAO en los documentos USPA 2007/0004683; USAN 11/445,044; USPA 2007/0015734; y USAN 11/424,274.

Los ejemplos de trastornos de diabetes incluyen el tratamiento de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, tolerancia inadecuada a la glucosa y resistencia a la insulina.

Los ejemplos de segundos componentes útiles para tratar la diabetes incluyen (a) sensibilizadores de insulina que incluyen (i) agonistas de PPAR- γ tales como las glitazonas (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona) y compuestos descritos en los documentos WO97/27857, 97/28115, 97/28137, y 97/27847; y (ii) biguanidas tales como metformina y fenformina; (b) insulina o miméticos de insulina; (c) sulfonilureas tales como tolbutamida y glipizida, o materiales relacionados; (d) inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, acarbosa); (e) agentes reductores del colesterol tales como (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina y otras estatinas), (ii) secuestrantes (por ejemplo, colestiramina, colestipol y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas PPAR- α (por ejemplo, derivados del ácido fenofíbrico que incluyen gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (v) inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo, β -sitosterol) y acil CoA: inhibidores de la colesterol aciltransferasa (por ejemplo, melinamida) y (vi) probucol; (f) agonistas PPAR- α/γ ; (g) compuestos antiobesidad (descritos anteriormente); (h) inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares; (i)

activadores del receptor de insulina, (j) dipeptidil peptidasa IV o inhibidores de DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina y otros inhibidores de DPP-4 (k) exenatida, (l) pramlintida, (m) inhibidores de FBPasa, (n) antagonistas del receptor glucagón, (o) péptido-1 similar al glucagón, y (p) los análogos del péptido-1 similar al glucagón (liraglutida y otros).

Los compuestos de la presente invención son bloqueadores del receptor CB₁ y se espera que sean útiles para tratar enfermedades mediadas por el receptor CB₁. Los compuestos del presente poseen una afinidad in vitro por los receptores cannabinoides centrales y/o periféricos en las condiciones experimentales descritas por Devane et al., *Molecular Pharmacology*, 1988, 34, 605-613. Los compuestos según la invención también poseen una afinidad por los receptores de cannabinoides presentes en las preparaciones de órganos aislados estimulados eléctricamente. Estas pruebas se pueden realizar en ileon de cobaya y en conductos deferentes de ratón según Roselt et al., *Acta Physiologica Scandinavia* 1975, 94, 142-144, y según Nicolau et al., *Arch. Int. Pharmacodyn*, 1978, 236, 131-136.

Las afinidades del receptor CB₁ se pueden determinar usando preparaciones de membrana de células de ovario de hámster chino (CHO) en las que el receptor cannabinoide CB₁ humano se transfecta de manera estable (*Biochem J.* 1991, 279, 129-134) junto con [³H] CP -55,940 como radioligando. Después de la incubación de una preparación de membrana celular recién preparada con el radioligando [³H], con o sin adición del compuesto de prueba, la separación del ligando unido y libre se realiza por filtración sobre filtros de fibra de vidrio. La radiactividad en el filtro se mide por recuento de centelleo líquido. Los valores de IC₅₀ se pueden determinar a partir de al menos tres mediciones independientes. Los compuestos también se pueden evaluar por su afinidad de unión al receptor CB₁ por su capacidad para desplazar [³H] CP 55,940 de la proteína CB₁ recombinante humana. [*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996, 278, 871]. Todos los datos se generan por duplicado con valores de IC₅₀ determinados a partir de experimentos independientes.

La unión del compuesto a CB₁R se puede evaluar en ensayos de desplazamiento de competición usando [³H] CP-55,940 como radioligando y membranas en bruto del cerebro de ratón. Véase Tam, J., Vemuri, V.K., Liu, J., Batkai, S., Mukhopadhyay, B., Godlewski, G., Osei-Hyiaman, D., Ohnuma, S., Ambudkar, S.V., Pickel, J., et al., *J. Clin. Invest.* 2010, 120, 2953- 2966.

Formulaciones y dosis

En la presente invención, el (los) compuesto (s) de la presente invención se pueden administrar de cualquier manera conveniente (por ejemplo, enteral o parenteralmente). Los ejemplos de métodos de administración incluyen por vía oral y transdérmica. Un experto en este arte es consciente de que las rutas de administración de los compuestos de la presente invención pueden variar significativamente. Además de otras administraciones orales, se pueden favorecer las composiciones de liberación sostenida. Otras rutas aceptables pueden incluir inyecciones (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal); implantes subdérmicos; y administraciones bucal, sublingual, tópica, rectal, vaginal e intranasal. También se pueden usar sistemas de administración bioerosionables, no bioerosionables, biodegradables y no biodegradables. Los ejemplos de formulaciones orales incluyen comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones y suspensiones.

Si se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, el ingrediente activo principal se puede mezclar con un vehículo farmacéutico, cuyos ejemplos incluyen sílice, almidón, lactosa, estearato de magnesio y talco. Los comprimidos se pueden recubrir con sacarosa u otra sustancia apropiada o se pueden tratar para que tengan una actividad sostenida o retrasada y para liberar continuamente una cantidad predeterminada de ingrediente activo. Las cápsulas de gelatina se pueden obtener mezclando el ingrediente activo con un diluyente e incorporando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blandas o duras. Un jarabe o elixir puede contener el ingrediente activo junto con un edulcorante, que generalmente no contiene calorías, un antiséptico (por ejemplo, metilparabeno y/o propilparabeno), un saborizante y un color apropiado. Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden contener el ingrediente activo mezclado con dispersantes o agentes humectantes o con agentes de suspensión tales como la polivinilpirrolidona, así como con edulcorantes o correctores del sabor. La administración rectal se puede realizar usando supositorios, que se preparan con aglutinantes que se funden a la temperatura rectal (por ejemplo, manteca de cacao y/o polietilenglicoles). La administración parenteral se puede realizar usando suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles inyectables, que contienen dispersantes y/o agentes humectantes farmacológicamente compatibles (por ejemplo, propilenglicol y/o polietilenglicol). El ingrediente activo también se puede formular como microcápsulas o microesferas, opcionalmente con uno o más portadores o aditivos. El ingrediente activo también se puede presentar en forma de un complejo con una ciclodextrina, por ejemplo α -, β -o γ -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina y/o metil- β -ciclodextrina.

La dosis del compuesto de la presente invención administrada diariamente variará de forma individual y, en cierta medida, puede determinarse por la gravedad de la enfermedad que se está tratando (por ejemplo, obesidad, diabetes, enfermedades hepáticas, trastornos cardiometabólicos y cánceres). La dosis del compuesto de la presente invención también variará dependiendo del compuesto administrado. Los ejemplos de dosificaciones de compuestos de la presente invención incluyen desde aproximadamente 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 76, 80, 85, 90, 95, a 100 mg/kg de peso corporal de mamífero. El compuesto se puede administrar en una dosis única o en varias dosis más pequeñas durante un período de tiempo. El período de tiempo durante el cual se administra el

compuesto varía de forma individual y puede continuar hasta que se logren los resultados deseados (esto es, reducción de la grasa corporal o prevención de un aumento de la grasa corporal). La terapia podría, por lo tanto, durar de 1 día a semanas, meses o incluso años, dependiendo del sujeto que se va a tratar, los resultados deseados y la rapidez con la que el sujeto responde al tratamiento de acuerdo con la presente invención.

5

Un posible ejemplo de un comprimido de la presente invención es de la siguiente manera.

Ingrediente	mg/Comprimido
Ingrediente activo	100
Lactosa en polvo	95
Almidón de maíz blanco	35
Polivinilpirrolidona	8
Na carboximetil almidón	10
Estearato de magnesio	2
Peso del comprimido	250

10 Un posible ejemplo de una cápsula de la presente invención es de la siguiente manera.

Ingrediente	mg/Cápsula
Ingrediente activo	50
Lactosa cristalina	60
Celulosa microcristalina	34
Talco	5
Estearato de magnesio	1
Peso de llenado de cápsula	150

En la cápsula anterior, el ingrediente activo tiene un tamaño de partícula apropiado. La lactosa cristalina y la celulosa microcristalina se mezclan homogéneamente entre sí, se tamizan, y después se mezclan el talco y el estearato de magnesio. La mezcla final se llena en cápsulas de gelatina dura de tamaño apropiado.

15

Un posible ejemplo de una solución de inyección de la presente invención es de la siguiente manera.

Ingrediente	mg/ Solución
Sustancia activa	1.0 mg
HCl 1 N	20.0 µl
ácido acético	0.5 mg
NaCl	8.0 mg
Fenol	10.0 mg
NaOH 1 N	c.s. a pH 5
H ₂ O	c.s. a 1 mL

20 Síntesis

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de varias maneras conocidas para un experto en el arte de la síntesis orgánica (por ejemplo, véase la Patente de los Estados Unidos 6,476,060 B2, J Med Chem 2004, 47, 627). Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica de síntesis, o mediante variaciones al respecto, como aprecian los expertos en el arte.

25

Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos a continuación. Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente apropiado para los reactivos y materiales empleados y apropiados para las transformaciones que se efectúan. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas de síntesis o seleccionar un esquema del procedimiento particular sobre otro para obtener un compuesto deseado de la invención. También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Una descripción autorizada que describe las muchas alternativas al profesional capacitado es Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991).

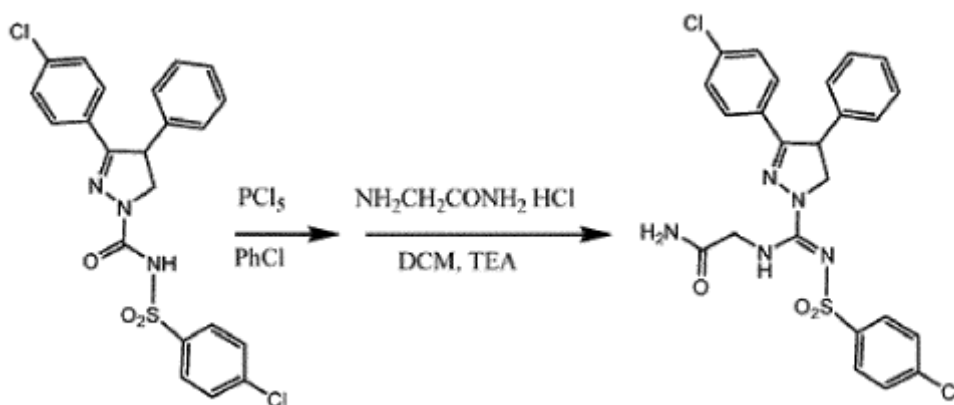
35

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son representativos de los procedimientos usados para preparar los compuestos preferidos en esta solicitud (véase Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2012, 22, 6173).

Ejemplo 1

El material de partida de pirazolina se preparó según los procedimientos descritos previamente [véase J. Agric. Food Chem., 27, 406 (1979); J. Med Chem., 47, 627(2004)]. La condensación con éster metílico del ácido N- [4-clorofenil] sulfonil] carbámico, obtenido de la sulfonamida y el cloroformiato de metilo apropiadamente sustituidos como se describió anteriormente, dio la sulfonilurea que se muestra a continuación.

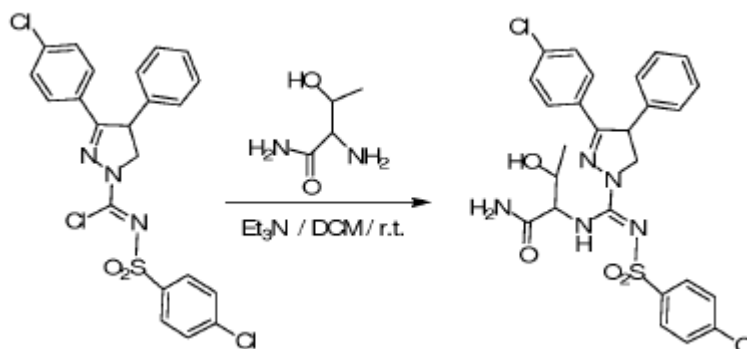


Una mezcla de 10 g de sulfonilurea (1) y PCl_5 (6.6 g, 1.5 eq) en 120 mL de clorobenceno se sometió a reflujo durante 1.5 horas. El volumen del disolvente se redujo a aproximadamente 20-30 mL al vacío, y la mezcla de cloruro de imidoilo se usó en la reacción posterior.

A la sal $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2 \text{HCl}$ 4.67 g (2.0 eq) en 50 mL de DCM enfriado en baño de agua con hielo, se le agregaron 9.64 g (4.5 eq) de TEA seguido de la adición gota a gota de la mezcla de cloruro de imidoilo anterior sobre un periodo 10-15 min. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 0.5 h, luego a temperatura ambiente durante dos horas adicionales. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se disolvió en agua con hielo, se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 mL + 100 mL + 50 mL), y los extractos combinados se secaron con Na_2SO_4 anhidro. La evaporación del disolvente y la purificación usando cromatografía instantánea sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) proporcionó la carboxamida añadida.

Los enantiómeros R y S del ejemplo 1 se aislaron usando una columna CHIRALPAK IC (una fase estacionaria quiral de polisacárido inmovilizado) y MeOH como eluyente (fase móvil) a 35 °C.

Ejemplo 2



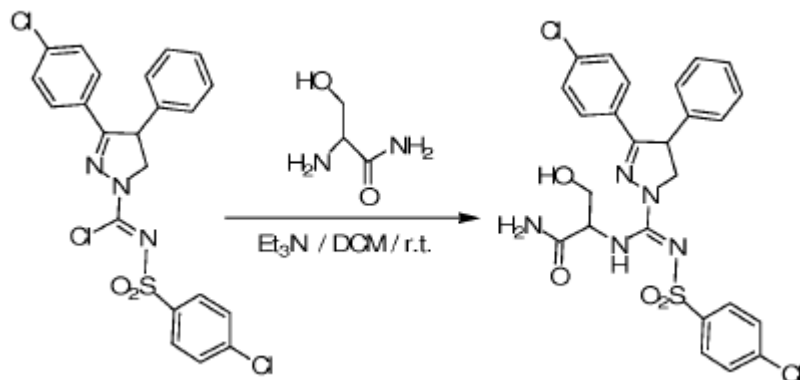
Usando una L-treoninamida disponible comercialmente y el procedimiento del ejemplo 1, el ejemplo 2 se formó con un rendimiento del 85%. Los diastereómeros 2 y 2a (véase la tabla 1) se separaron usando una columna CHIRALCEL OD-H de 5 μ , metanol al 30%/CO₂ al 70% como eluyentes; 35 °C.

Los ejemplos 2b-c se pueden formar usando la D-treoninamida no natural.

Los ejemplos 2d-g se pueden formar usando las L-y D-allo-treoninamidas apropiadas.

5

Ejemplo 3



10 Usando una L-serinamida de partida disponible comercialmente y el procedimiento del ejemplo 1, se formó el ejemplo 3 con un rendimiento del 40%. Los diastereómeros 3 y 3a (véase la tabla 1) se separaron usando una columna CHIRALPAK IC-H 5 μ , 95% de acetonitrilo/5% de metanol como eluyentes, temperatura ambiente.

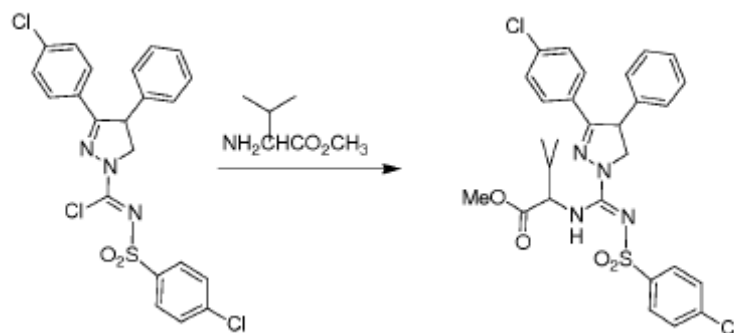
Los ejemplos 3b-c se pueden formar usando la D-serinamida no natural.

15

Ejemplo 4

El material de partida de pirazolina se preparó según los procedimientos descritos previamente [véase J. Agric. Food Chem., 27, 406 (1979); J. Med Chem., 47, 627(2004)]. La condensación con el éster metílico del ácido N-[4-clorofenil]sulfonyl carbámico, obtenido a partir de la sulfonamida y el clorofornato de metilo apropiadamente sustituidos como se describió anteriormente, dio la 4,5-dihidropirazol-1-carboxamida, y la cloración de este producto con pentacloruro de fósforo en el clorobenceno a reflujo produjo el cloruro de imidoilo.

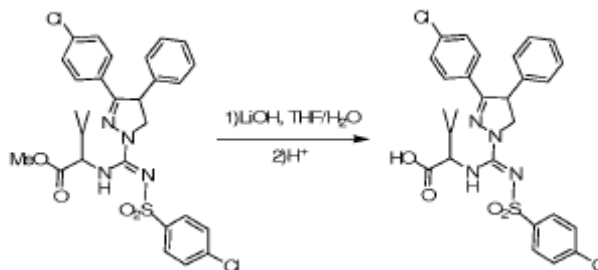
20



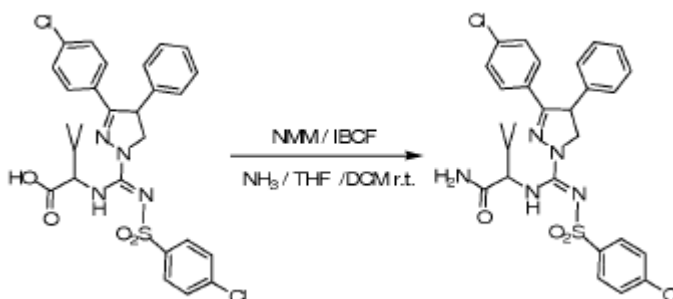
25

Se agregaron gota a gota a 10 mmoles de cloruro de imidoilo suspendido en 20 mL de diclorometano (DCM) a una solución enfriada de 12 mmol de sal clorhidrato de éster metílico de L-valina y 25 mmoles de trietilamina en 50 mL de DCM. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente una hora. El disolvente se eliminó al vacío y se agregó agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de eliminar el disolvente al vacío, el residuo se purificó por cromatograma en columna de gel de sílice (PE/EtOAc: 2/1) para proporcionar la carboxamida. Las conversiones de este éster al ácido carboxílico y la carboxamida correspondiente se llevaron a cabo mediante metodología convencional como se describe a continuación.

30



El aducto de éster de L-valina 20.85 g (35.49 mmol) (1.0 eq) se agitó a ~ 15 °C en la solución acuosa (30 mL de H₂O) THF (90 mL) que contenía 3 equivalentes de LiOH (4.472 g) (106.5 mmol) durante 14 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y se agregaron al residuo 100 mL de agua y 300 mL de acetato de etilo. El pH de la solución acuosa se ajustó a ~ 1-2 con una solución de HCl al 15%, y la capa orgánica se separó. Después de extracciones adicionales con acetato de etilo, los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM y MeOH). Rendimiento: 21.4 g, 85%.



El aducto de L-valina 21.4 g (37.3 mmol, 1.0 eq) en diclorometano (DCM) (150 mL) que contenía N-metilmorfolina (NMM) 13.191 g (131 mmol, 3.5 eq) se mezcló y se enfrió a -10 °C. Se agregó lentamente una solución de cloroformiato de isobutilo (IBCF) 5.604 g (41.1 mmol, 1.1 e.q.) en DCM (50 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante -30 minutos después de la adición. Luego se agregó una solución de NH₃ en solución de THF (~2N) (700 mL), y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales a -5 °C, y luego 1-3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se agregaron 100 mL de agua y 350 mL de EtOAc (EA) al residuo. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con porciones adicionales de EA. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente proporcionó el producto en bruto que se disolvió en una cantidad mínima de DCM seguido de la adición cuidadosa de éter de petróleo (PE) hasta que no precipitó más sólido. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío. Rendimiento: 9.745 g, 50%. La recristalización proporcionó material con un alto de (vide infra).

¹H RMN (CDCl₃): 1.15, 1.18 6H, d, CH₃; 2.43 1 H brd s CH; 4.12, 1H, brd s, CH; 4.45, 1H, t, CH; 4.68, 2H, brd s, CH; 7.11, 7.13, 2H, aromático Hs; 7.19 - 7.30, 5H, aromático Hs; 7.47 - 7.50, 2H, aromático Hs; 7.57 - 7.60, 2H, aromático Hs; 7.87 - 7.90, 2H, aromático Hs.

La configuración estereoquímica absoluta del ejemplo 4 como el diastereómero S, S se determinó por difracción de rayos X. El ejemplo 4 se disolvió en una pequeña cantidad de isopropanol y luego se agregó cloruro de metileno. La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche para dar pequeños cristales. Después de dos días a temperatura ambiente, se obtuvieron cristales más grandes. Los datos de difracción de rayos X de un solo cristal en el ejemplo 4 se recogieron usando radiación CuKα y un detector de área Bruker Platinum 135 CCD. Se preparó un cristal de 0.023 x 0.079 x 0.129 mm³ para la recopilación de datos mediante recubrimiento con aceite de microscopio de alta viscosidad. El cristal recubierto con aceite se montó en un soporte de micro-malla (Mitegen, Inc.) y se transfirió al difractómetro y los datos se recogieron a temperatura ambiente. El cristal era monoclinico en el grupo espacial C 2, con dimensiones unitarias de celda a = 19.9407 (7), b = 5.4435 (2), c = 25.1138 (9) Å, y b = 90.523 (2)°. Los datos se completaron en un 95.5% a 68.33° q (aproximadamente 0.83 Å) con una redundancia promedio de 2.80. El refinamiento de mínimos cuadrados de la matriz completa anisotrópica final en F² con 345 variables convergió en R1 = 4.91%, para los datos observados y wR2 = 15.32% para todos los datos. La estructura se resolvió mediante métodos directos y se refinó mediante mínimos cuadrados de matriz completa en valores F² usando los programas que se encuentran en la suite SHELXTL (Bruker, SHELXTL v6.10, 2000, Bruker AXS Inc., Madison, WI). Se aplicaron correcciones para Lorentz, polarización y efectos de absorción. Los parámetros refinados incluyeron coordenadas atómicas y parámetros térmicos anisotrópicos para todos los átomos que no son de hidrógeno. Los átomos de hidrógeno en los carbonos se incluyeron usando un modelo de conducción [cambios de coordenadas de C aplicados a los átomos de H] con una distancia de C-H establecida en 0.96 Å.

Alternativamente, la mezcla diastereomérica del ejemplo 4 y 4a se puede separar en un CHIRALPAK AS-H, eluyendo 5 μ con metanol al 30%/CO₂ al 70%, 35 °C.

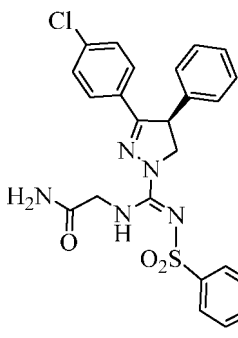
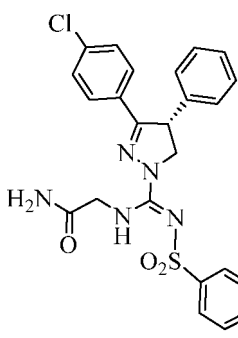
5 Los ejemplos 4b-c se pueden formar usando la D-valina no natural.

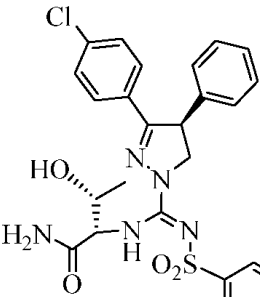
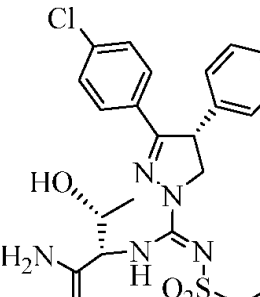
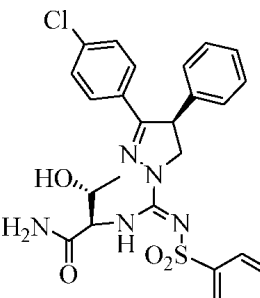
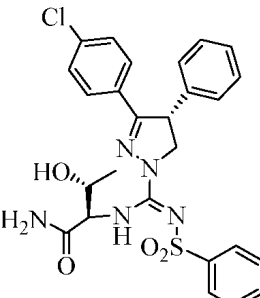
La tabla 1 muestra las estructuras de los compuestos de la presente invención que se pueden sintetizar como se describe anteriormente.

10 Los valores de IC₅₀ CB₁ para los compuestos probados son los siguientes.

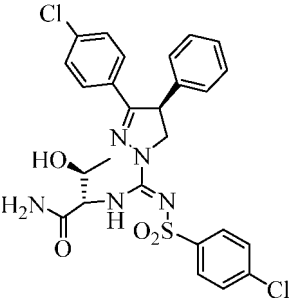
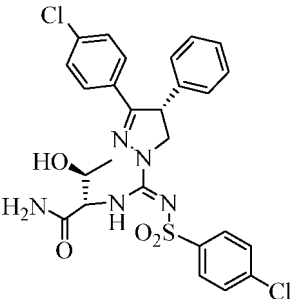
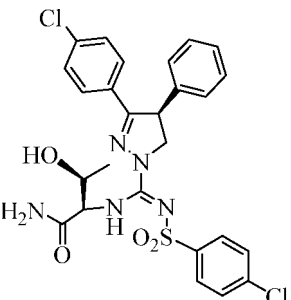
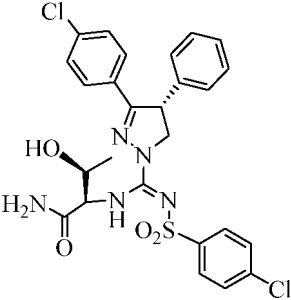
+	>1000 nM
++	>500-1,000 nM
+++	100-500 nM
++++	10-99 nM
+++++	<10 nM

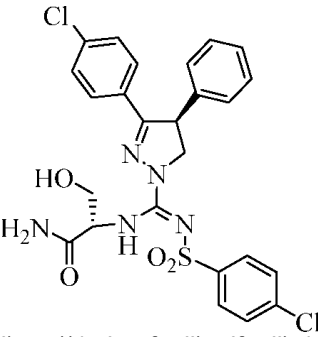
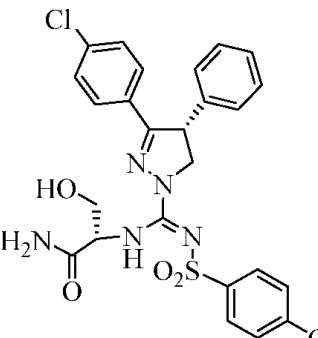
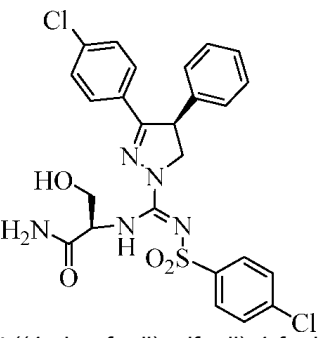
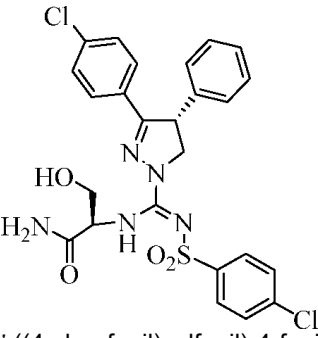
Tabla 1

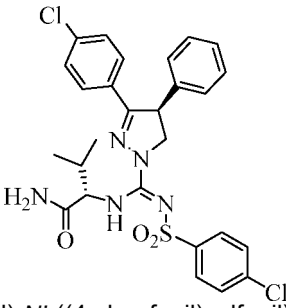
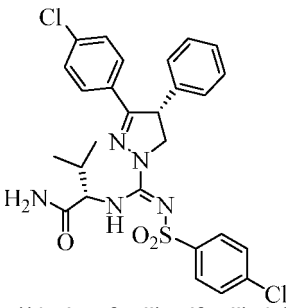
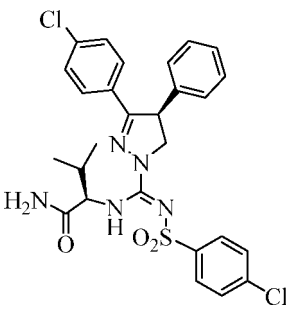
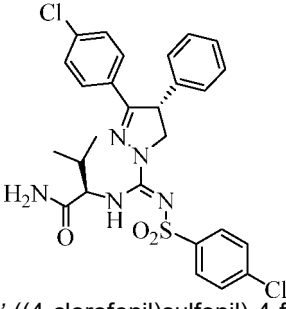
Ej. #	Estructura	CB1 IC ₅₀
1 (4'S)	 (S)-2-(3-(4-clorofenil)-N'-((4-clorofenil)sulfonyl)-4-fenil-4,5-dihidro- 1H-pirazol-1-carboximidamido)acetamida	++++
1a (4'R)	 (R)-2-(3-(4-clorofenil)-N'-((4-clorofenil)sulfonyl)-4-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carboximidamido)acetamida	+

Ej. #	(continuación) Estructura	CB1 IC ₅₀
2 (2S,3R, 4'S)	 (2S,3R)-2-((S)-3-(4-clorofenil)-N'-((4-clorofenil)sulfonyl)-4-fenil-4,5-dihidro- 1H-pirazol-1-carboximidamido)-3-hidroxiutanamida	+++++
2a (2S,3R, 4'R)	 (2S,3R)-2-((R)-3-(4-clorofenil)-N'-((4-clorofenil)sulfonyl)-4-fenil 4,5-dihidro- 1H-pirazol-1-carboximidamido)-3-hidroxiutanamida	+
2b (2R, 3R,4'S)	 (2R,3R)-2-((S)-3-(4-clorofenil)-N'-((4-clorofenil)sulfonyl)-4-fenil 4,5-dihidro- 1H-pirazol-1-carboximidamido)-3-hidroxiutanamida	
2c (2R,3R, 4'R)	 (2R,3R)-2-((R)-3-(4-clorofenil)-N'-((4-clorofenil)sulfonyl)-4-fenil 4,5-dihidro- 1H-pirazol-1-carboximidamido)-3-hidroxiutanamida	

(continuación)

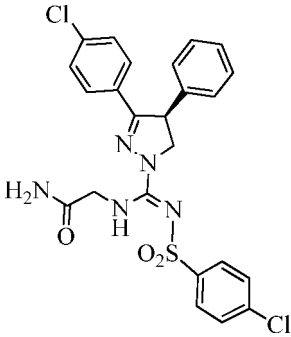
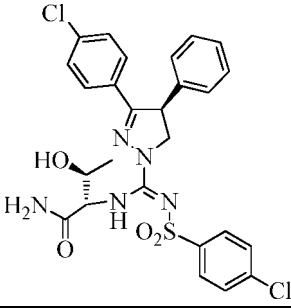
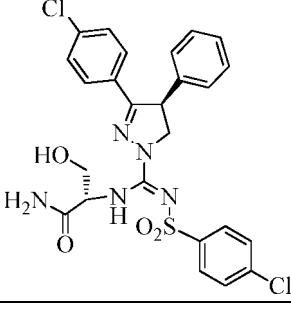
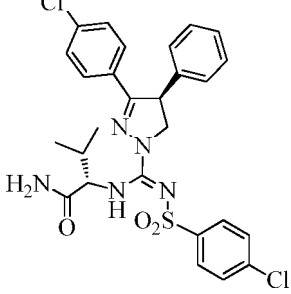
Ej. #	Estructura	CB1 IC ₅₀
2d (2S,3S, 4'S)	 (2S,3S)-2-((S)-3-(4-clorofenil)-N'-((4-clorofenil)sulfonil)-4-fenil-4,5-dihidro-1 H-pirazol-1-carboximidamido)-3-hidroxiбутanamida	
2e (2S,3S, 4'R)	 (2S,3S)-2-((R)-3-(4-clorofenil)-N'-((4-clorofenil)sulfonil)-4-fenil-4,5-dihidro- 1H-pirazol-1-carboximidamido)-3-hidroxiбутanamida	
2f (2R,3S, 4'S)	 (2R,3S)-2-((S)-3-(4-clorofenil)-N'-((4-clorofenil)sulfonil)-4-fenil -4,5-dihidro- 1 H-pirazol-1-carboximidamido)-3-hidroxiбутanamida	+++
2g (2R,3S, 4'R)	 (2R,3S)-2-((R)-3-(4-clorofenil)-N'-((4-clorofenil)sulfonil)-4-fenil -4,5-dihidro- 1H-pirazol-1-carboximidamido)-3-hidroxiбутanamida	

Ej. #	(continuación) Estructura	CB1 IC ₅₀
3 (2S,4'S)	 (S)-2-((S)-3-(4-clorofenil)-N'-((4-clorofenil)sulfonyl)-4-fenil-4,5-dihidro-1 pirazol-1-carboximidamido)-3-hidroxiopropanamida	++++
3a (2S, 4'R)	 (S)-2-((R)-3-(4-clorofenil)-N'-((4-clorofenil)sulfonyl)-4-fenil-4,5-dihidro-1 pirazol-1-carboximidamido)-3-hidroxiopropanamida	++
3b (2R, 4'S)	 (R)-2-((S)-3-(4-clorofenil)-N'-((4-clorofenil)sulfonyl)-4-fenil-4,5-dihidro-1 pirazol-1-carboximidamido)-3-hidroxiopropanamida	
3c (2R, 4'R)	 (R)-2-((R)-3-(4-clorofenil)-N'-((4-clorofenil)sulfonyl)-4-fenil-4,5-dihidro-1 pirazol-1-carboximidamido)-3-hidroxiopropanamida	

(continuación)		
Ej. #	Estructura	CB1 IC ₅₀
4 (2S,4'S)	 (S)-2-((S)-3-(4-clorofenil)-N'-((4-clorofenil)sulfonyl)-4-fenil-4,5-dihidro-1 pirazol-1-carboximidamido)-3-metilbutanamida	+++++
4a (2S, 4'R)	 (S)-2-((R)-3-(4-clorofenil)-N'-((4-clorofenil)sulfonyl)-4-fenil-4,5-dihidro-1 pirazol-1-carboximidamido)-3-metilbutanamida	+
4b (2R, 4'S)	 (R)-2-((S)-3-(4-clorofenil)-N'-((4-clorofenil)sulfonyl)-4-fenil-4,5-dihidro-1 pirazol-1-carboximidamido)-3-metilbutanamida	+++
4c (2R, 4'R)	 (R)-2-((R)-3-(4-clorofenil)-N'-((4-clorofenil)sulfonyl)-4-fenil-4,5-dihidro-1 pirazol-1-carboximidamido)-3-metilbutanamida	+

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de los compuestos 1, 2, 3 y 4:

1	
2	
3	
4	

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto es el ejemplo 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la pureza estereomérica es al menos 60%.

10

3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que la pureza estereomérica es al menos del 95%.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto es el ejemplo 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la pureza estereomérica es al menos 60%.

15

5. Un compuesto de la reivindicación 4, en el que la pureza estereomérica es al menos del 95%.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto es el ejemplo 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la pureza estereomérica es al menos 60%.
- 5 7. Un compuesto de la reivindicación 6, en el que la pureza estereomérica es al menos 95%.
8. Un compuesto de la reivindicación 1, en la que el compuesto es el ejemplo 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la pureza estereomérica es al menos 60%.
- 10 9. Un compuesto de la reivindicación 7, en el que la pureza estereomérica es al menos 95%.
- 10 10. Una composición farmacéutica, que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una de las reivindicaciones 1-9 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15 11. Composición que comprende una acción activa que es un compuesto de una de las reivindicaciones 1-9 para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de obesidad, diabetes, dislipidemias, trastornos cardiovasculares, trastornos inflamatorios, trastornos hepáticos, cánceres y una combinación de los mismos.
- 20 12. La composición de la reivindicación 11, en la que el trastorno de diabetes se selecciona de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, tolerancia inadecuada a la glucosa y resistencia a la insulina.
- 20 13. La composición de la reivindicación 11, en la que el trastorno de dislipidemia se selecciona de niveles indeseables de lípidos en sangre, que incluyen niveles bajos de lipoproteína de alta densidad, niveles altos de lipoproteína de baja densidad, niveles altos de triglicéridos y una combinación de los mismos.
- 25 14. La composición de la reivindicación 11, en la que el trastorno cardiovascular se selecciona de aterosclerosis, hipertensión, accidente cerebrovascular y ataque cardíaco.
- 30 15. La composición de la reivindicación 11, en la que el trastorno inflamatorio se selecciona de osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino e inflamación asociada a la obesidad.
- 30 16. La composición de la reivindicación 11, en la que el trastorno hepático se selecciona de inflamación hepática, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica, hígado graso, hígado agrandado, enfermedad hepática alcohólica, ictericia, cirrosis y hepatitis.