



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 996**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01) **C07D 207/16** (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01) **A61K 31/40** (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01) **A61K 31/427** (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01984014 .9**

96 Fecha de presentación : **11.06.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1296974**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2003**

54

Título: **Derivados 2-cianopirrolidina y su uso como medicamentos.**

30

Prioridad: **13.06.2000 US 592336**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.12.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.12.2009

73

Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72

Inventor/es: **Villhauer, Edwin, Bernard**

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 330 996 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

Derivados 2-cianopirrolidina y su uso como medicamentos.

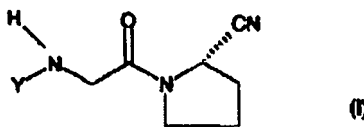
5 La presente invención se relaciona con el área de inhibición IV de dipeptidil peptidasa y, más particularmente, se relaciona con ciertas N-(glicil sustituido)-2-cianopirrolidinas, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y el uso de dichos compuestos en la inhibición de petidasa IV de dipeptidilo. La petidasa IV de dipeptidilo (DPP-IV) es una proteasa serina que divide los dipéptidos de terminal N de una cadena de péptido que contiene, preferiblemente, un residuo prolina en la penúltima posición. Aunque el papel biológico del DPP-IV en sistemas de mamífero no se ha establecido completamente, se considera que juega un papel importante en el metabolismo de neuropéptido, activación de célula T, adhesión de células de cáncer al endotelio y la entrada de VIH en células linfoides.

15 De forma similar, se ha descubierto que el DPP-IV es responsable de inactivar el péptido-1 similar a glucagón (GLP-1). Ya que el GLP-1 es un estimulador principal de la secreción de insulina pancreática y tiene efectos benéficos directos en el desecho de glucosa, la inhibición DPP-IV parece representar un método atractivo por ejemplo para tratar diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM).

20 La presente invención proporciona nuevos inhibidores DPP-IV que son efectivos por ejemplo en tratar afecciones mediadas por la inhibición de DPP-IV, composiciones farmacéuticas por ejemplo útiles en la inhibición de DPP-IV y un método para inhibir DPP-IV.

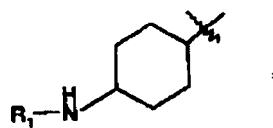
25 Los compuestos de la técnica anterior que tienen estructuras relacionadas ya se han descrito en la solicitud de patente WO 98 1998 y en la Patente Estadounidense 6 011 155.

La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I:



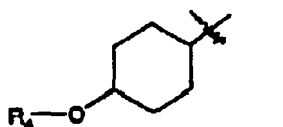
en donde Y se selecciona del grupo que consiste de:

i) un grupo de la Fórmula



50 en donde R₁ es un anillo fenilo o pirimidina, piridina no sustituida; un anillo fenilo, pirimidina o piridina que es mono o independientemente disustituido por halo, trifluorometilo, ciano, nitro o alquilo C₁₋₆; un grupo fenilsulfonilo no sustituido; un grupo fenilsulfonilo que es mono o disustituido en el anillo fenilo por halo, trifluorometilo, ciano, nitro o alquilo C₁₋₆; bezoilo no sustituido; un grupo bezoilo que es mono o disustituido por halo o alquilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; tienilsulfonilo; benzotiazol no sustituido; o un grupo benzotiazol que se sustituye en el anillo fenilo por halo o alquilo C₁₋₆;

ii) un grupo de la Fórmula



ES 2 330 996 T3

en donde R_4 es un anillo fenilo no sustituido; o un anillo fenilo que es mono o disustituido por halo, trifluorometilo, ciano, nitro o alquilo C_{1-6} ; y iii)

5

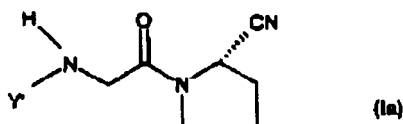


10

15 en donde R_5 es Cicloalquilo C_{3-8} -carbonilo, si Z es N; o R_5 es cicloalquilo C_{3-8} -carbonilamino, si Z es CH; o una sal de adición ácida del mismo.

Los compuestos preferidos son aquellos de la Fórmula Ia:

20

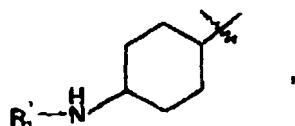


25

30

en donde Y' se selecciona del grupo que consiste de: i) un grupo de la Fórmula

35



40

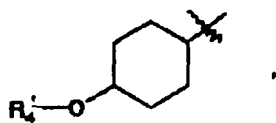
45

en donde R_1 es un anillo fenilo o pirimidina, piridina no sustituida; un anillo fenilo, pirimidina o piridina que es monosustituido por halo, trifluorometilo, ciano, nitro o alquilo C_{1-6} ; un grupo fenilsulfonilo no sustituido; un grupo fenilsulfonilo que es monosustituido en el anillo fenilo por halo, trifluorometilo, ciano, nitro o alquilo C_{1-6} ; bezoilo no sustituido; un grupo benzoilo que es monosustituido por halo o alquilo C_{1-6} ; alquilcarbonilo C_{1-6} ; tienilsulfonilo; benzotiazol no sustituido; o un grupo benzotiazol que se sustituye en el anillo fenilo por halo o alquilo C_{1-6} ; y

50

ii) un grupo de la Fórmula

55



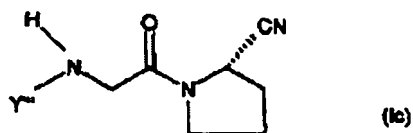
60

65 en donde R_4 es un anillo fenilo no sustituido; o un anillo fenilo que es monosustituido por halo, trifluorometilo, ciano, nitro o alquilo C_{1-6} ; o una sal de adición ácida del mismo.

ES 2 330 996 T3

La mayoría de los compuestos preferidos son aquellos de la Fórmula Ic:

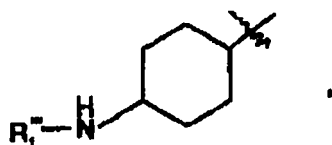
5



15

en donde Y''' se selecciona del grupo que consiste de: i) un grupo de la Fórmula

20



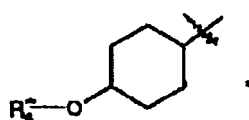
30

en donde R'''₁ es un anillo fenilo o pirimidina, piridina no sustituida; un anillo fenilo, pirimidina o piridina que es monosustituido por cloro, trifluorometilo o ciano; un grupo fenilsulfonilo no sustituido; un grupo fenilsulfonilo que es monosustituido en el anillo fenilo por cloro o trifluorometilo; bezoilo no sustituido; un grupo benzoilo que es monosustituido por cloro; alquilcarbonilo C₁₋₆; tienilsulfonilo; benzotiazol no sustituido; o un grupo benzotiazol que se sustituye en el anillo fenilo por cloro; y

35

ii) un grupo de la Fórmula

40



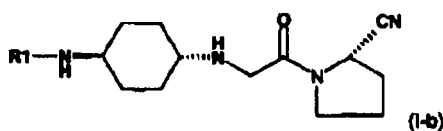
50

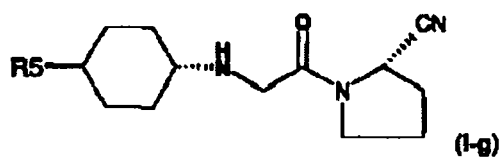
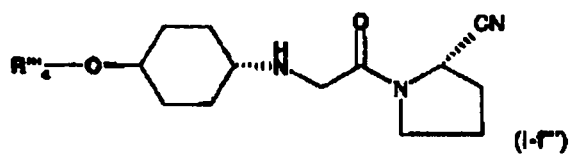
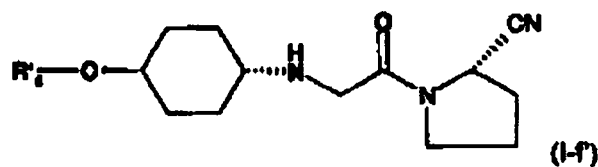
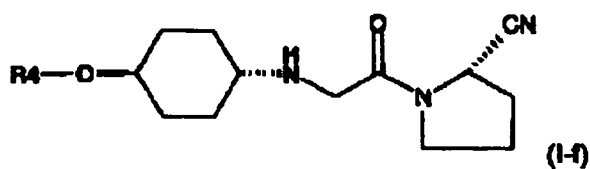
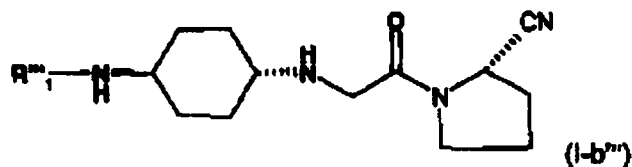
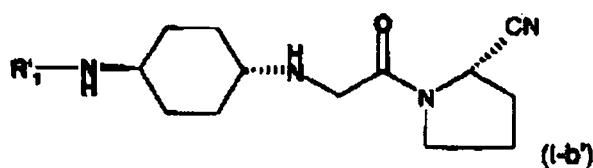
en donde R'''₄ es un anillo fenilo no sustituido; o un anillo fenilo que es monosustituido por cloro o trifluorometilo; o una sal de adición ácida del mismo.

55

Los compuestos de las Fórmulas I, I a o I c, en donde Y representa un grupo de la Fórmula b); f); y g) [en donde Z es CH], están preferiblemente en la orientación trans que se representa por las Fórmulas

60





35

40

45

50

55

En otra realización, la invención actual proporciona composiciones farmacéuticas por ejemplo útiles en la inhibición de DPP-IV que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I anterior, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente un compuesto de la Fórmula la anterior, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, más preferiblemente un compuesto de la Fórmula Ib anterior, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo, y aún más preferiblemente un compuesto de la Fórmula Ic anterior, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

65

La presente invención también se relaciona con el uso de un compuesto de acuerdo con la invención actual o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por ejemplo para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con niveles elevados de DPP-IV.

ES 2 330 996 T3

Los compuestos de la Fórmula I pueden existir en forma libre o en forma de sal de adición ácida. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, sales fisiológicamente aceptables, no tóxicas), aunque otras sales son también útiles, por ejemplo, en aislar o purificar los compuestos de esta invención. Aunque las sales de adición ácida preferidas son clorhidratos, también se pueden utilizar sales de ácido metanosulfónico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, láctico y acético.

Los compuestos de la invención pueden existir en la forma de isómeros o diastereómeros ópticamente activos que se pueden separar y recuperar por técnicas convencionales, tal como cromatografía.

Se listan adelante definiciones de varios términos utilizados para describir esta invención. Estas definiciones aplican a los términos como ellos se utilizan a través de esta especificación, a menos que se limite de otra forma en los casos específicos, individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término "halo" se refiere a cloro, fluoro, bromo o yodo.

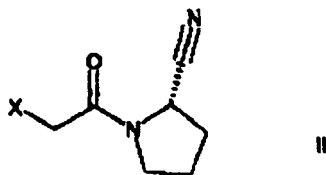
El término "alquilo C₁₋₆" y la porción "alquilo C₁₋₆" de "di-alquilaminocarbonilo C₁₋₆" se refiere a grupos de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tienen 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo y similares.

La porción "alquilo C₁₋₆" de "alquilcarbonilo C₁₋₆", en adición a la definición anterior, también se refiere a grupos de hidrocarburo cíclicos, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

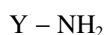
La porción C₃₋₈ de cicloalquilo C₃₋₈-carbonilo se refiere a por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El enlace que contiene la línea ondulada significa el punto de adhesión del grupo "Y" al grupo funcional glicil-2-cianopirrolidina.

Las N-(glicil sustituido)-2-cianopirrolidinas de la invención se pueden preparar, por ejemplo, mediante un proceso que comprende acoplar un compuesto (2-cianopirrolidina)carbonilmetileno reactivo con una amina sustituida apropiadamente. Más particularmente, los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula II



en donde X es un grupo reactivo (preferiblemente un grupo halógeno tal como cloro, bromo o yodo, más preferiblemente cloro) con un compuesto de la Fórmula III



III

en donde Y es como se definió anteriormente, y recupera el compuesto resultante de la Fórmula I en forma libre o en forma de sal de adición ácida.

El acoplamiento se puede efectuar al hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula II con 1 a 3 equivalentes, preferiblemente 3 equivalentes, de un compuesto de amina primaria de la Fórmula III. La reacción se conduce convenientemente en la presencia de un disolvente orgánico, inerte, preferiblemente un hidrocarburo alifático, clorinado tal como cloruro de metileno o un éter cíclico tal como tetrahidrofurano, en una temperatura de aproximadamente 0T a aproximadamente 35TC., preferiblemente de aproximadamente 0T a aproximadamente 25TC.

Los compuestos de la invención se pueden aislar de la mezcla de reacción y se purifican en forma convencional, por ejemplo, mediante cromatografía.

D) 1-[4-[(ciclohexilcarbonil)amino]ciclohexil]amina de cloruro ciclohexanocarbonilo, m) 1-[4-[(5-cloro-2-benzotiazolil)amino]ciclohexil]amina de 5-cloro-2-mercaptobenzotiazol a > 200TC durante 1 hr en 1,4-diaminociclohexano como el disolvente, n) 1-[4-[(4-trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]ciclohexil]amina de cloruro 4-(trifluorometil)benzeno sulfonilo, y o) 1-[4-[(2-tienil)sulfonil]amino]ciclohexil]amina de cloruro 2-(tienil)sulfonilo. Más aún, los compuestos amina de la Fórmula III se pueden preparar al hacer reaccionar trans-4-aminociclohexanol con la cloropiridina apropiada, cloropirimidina, cloruro ácido, cloruro carbamoilo, clorobenzotiazol o cloruro sulfonilo. Por ejemplo, 1-[4-[(4-(trifluorometil)fenoxi)ciclohexil]amina se puede preparar al agregar lentamente 4-fluorobenzotri-fluoruro (1.25 equivalentes) en una suspensión de hidruro de sodio (3.00 equivalentes) y trans-4-aminociclohexanol (1.00 equivalente) en DMF. La amina deseada se obtiene después de agitar durante tres horas a 60TC y luego a temperatura ambiente durante 18 horas. Las siguientes aminas se pueden preparar en una forma similar: a) 1-[4-[(4-(clorofenoxi)ciclohexil]amina de 1-cloro-4-fluorobenceno, b) 1-[4-[(3-trifluorometil)fenoxi]ciclohexil]amina de 1-fluoro-3-trifluorometilbenzeno, y c) 1-[4-[(3-clorofenoxi)ciclohexil]amina de 1-cloro-3-fluorobenceno. Adicionalmente, los compuestos amina de la Fórmula III se pueden preparar al hacer reaccionar terc-butil-4-piperidilcarbamat con isocianatos y cloruros carbamilo seguido por desprotección de terc-butilcarbamat. Por ejemplo, 1-[1-[(4-clorofenil)amino]carbonil]-4-piperidinil]amina, monoclóhidrato se puede preparar con la adición de 4-clorofenil isocianato (1.00 equivalente) a una solución de terc-butil-4-piperidilcarbamat (1.00 equivalente) en tetrahidrofurano seguido por agitación en temperatura de agua helada durante dos horas, seguido por la desprotección de la urea resultante (cloruro de hidrógeno en acetato de etilo). 1-[1-[(diisopropilamino)carbonil]-4-piperidinil]amina se pueden preparar en una forma similar de cloruro diisopropilcarbamoilo. Todavía adicionalmente, los compuestos amina de la Fórmula III se pueden preparar a partir de terc-butil-4-piperidilcarbamat para proporcionar 1-[1-[4-(4-Z-fenil)-2-tiazolil]-4-piperidinil]aminas en donde Z es H, Cl o metoxi. Por ejemplo, 1-[1-[4-(4-metoxifenil)-2-tiazolil]-4-piperidinil]amina, el monohidruro se puede preparar con la adición de isotiocianato de benzoilo (1.00 equivalente) a una solución de terc-butil-4-piperidilcarbamat (1.00 equivalente) en tetrahidrofurano seguido por agitación a temperatura ambiente durante dos horas. La hidrólisis del isotiocianato de benzoilo resultante (K_2CO_3/H_2O , a reflujo durante 24 h) proporciona la tiourea que se hace reaccionar con 1.00 equivalente de 2-bromo-4'-metoxiacetofenona (EtOH, NEt_3 en reflujo durante 2 horas). La desprotección del grupo protector t-butilcarbamat (cloruro de hidrógeno en acetato de etilo) proporciona el monoclóhidrato amina objetivo. Las siguientes aminas se pueden preparar en una forma similar: a) 1-[1-(4-fenil-2-tiazolil)-4-piperidinil]amina de 2-bromoacetofenona, y b) 1-[1-[4-(4-clorofenil)-2-tiazolil]-4-piperidinil]amina de 2-bromo-4'-cloroacetofenona.

Los compuestos de la Fórmula I que tienen grupos básicos se pueden convertir en sales de adición ácida, especialmente sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la base libre de un compuesto de la Fórmula I se puede hacer reaccionar con ácido clorhídrico en forma gaseosa para formar las formas de sal mono- y di-clorhidrato correspondientes, en donde hacer reaccionar la base libre con ácido metanosulfónico forma la forma de sal mesilato correspondiente. Todas las formas de sal de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula I están destinadas a ser abarcadas por el alcance de esta invención.

En vista de la relación cercana entre los compuestos libres y los compuestos en la forma de sus sales, siempre que un compuesto se refiera en este contexto, también se abarca una sal correspondiente, dado que es posible o apropiado según las circunstancias.

Los compuestos, que incluyen sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o incluyen otros disolventes utilizados para su cristalización.

Como se indicó anteriormente, todos los compuestos de la Fórmula I, y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables correspondientes, son útiles en la inhibición de DPP-IV. La capacidad de los compuestos de la Fórmula I, y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables correspondientes, para inhibir OPP-IV se puede demostrar empleando el ensayo Caco-2 DPP-IV que mide la capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad DPP-IV de extractos celulares de carcinoma colónico humano. La estirpe celular de carcinoma colónico humano Caco-2 se obtiene de the American Type Culture Collection (ATCC HTB 37). La diferenciación de las células para inducir la expresión DPP-IV se lleva a cabo como se describe por Reisher, *et al.* en un artículo titulado "Increased expression of intestinal cell line Caco-2" in Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 90, pgs. 5757-5761 (1993). El extracto celular se prepara a partir de células solubilizadas en 10 mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u.aprotinina, 0.5% nonidet- P40, pH 8.0, que se centrifuga a 35,000 g durante 30 min. a 4TC. para remover los residuos celulares. El ensayo se conduce al agregar 20 μ g solubilizado de proteína Caco-2, diluido en un volumen final de 125 μ l en amortiguador de ensayo (25 mM Tris HCl pH 7.4, 140 mM NaCl, 10 mM KCl, 1% de albúmina de suero bovino) en pozos de placa de microtítulo. Después de una incubación de 60 min. a temperatura ambiente, la reacción se inicia al agregar 25 μ l de sustrato 1 mM (H-Alanina-Prolina-pNA; pNA es p-nitroanilina). La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante 10 minutos tiempo después del cual un volumen de 19 μ l de 25% de ácido acético glacial se agrega para detener la reacción. Los compuestos de prueba se agregan típicamente como adiciones de 30 μ l y el volumen de amortiguador de ensayo se reduce a 95 μ l. Se genera una curva estándar de p-nitroanilina libre utilizando soluciones de 0-500 μ M de pNA libre en amortiguador de ensayo. La curva generada es lineal y se utiliza para interpolación del consumo de sustrato (actividad catalítica en nmoles sustrato dividido/min). El punto final se determina al medir la absorbancia a 405 nm en un lector de placa de microtítulo Molecular Devices UV Max.

ES 2 330 996 T3

La potencia de los compuestos de prueba como inhibidores DPP-IV, expresado como IC₅₀, se calcula del punto 8, las curvas de respuesta de dosis utilizando una función logística de parámetro 4. Se obtienen los siguientes IC₅₀:

5
10
15
20
25
30
35
40
45

Compuesto	Caco-DPP-IV (nM)
Ej. 1	2
Ej. 2L	3
Ej. 2M	34
Ej. 2N	5
Ej. 2O	8
Ej. P	15
Ej. 2Q	30
Ej. 2R	4
Ej. 2S	3
Ej. 2T	31
Ej. 2U	39
Ej. 2V	9
Ej. 2W	13
Ej. 2X	22
Ej. 2Y	12
Ej. 2Z	66
Ej. 2AA	56
Ej. 2EE	23
Ej. 2FF	15
Ej. 2GG	22
Ej. 2HH	18
Ej. 3	124
Ej. 4A	24
Ej. 5	36

50 La capacidad de los compuestos de la Fórmula I, y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables corres-
pondientes, para inhibir DPP-IV también se puede demostrar al medir los efectos de los compuestos de prueba en la
actividad DPP-IV en plasma humano y de rata empleando una versión modificada del ensayo descrito por Kubota, *et*
al. en un artículo titulado "Involvement of dipeptidilpeptidasa IV in an *in vivo* immune response" in Clin. Exp. Inmu-
nol., Vol. 89, pgs. 192-197 (1992). En resumen, se agregan 5 µl de plasma a placas de microtítulo de fondo plano de 96
55 pozos (Falcon), seguido por la adición de 5 µl de 80 mM MgCl₂ en amortiguador de incubación (25 mMHEPES, 140
mM NaCl, 1% grado RIA BSA, pH 7.8). Después de una incubación de 60 min. a temperatura ambiente, la reacción se
inicia mediante la adición de 10 µl de amortiguador de incubación que contiene sustrato 0.1 mM (H-Glicina-Prolina-
AMC; AMC es 7-amino-4-metilcoumarina). Las placas se cubren con una lámina de aluminio (o se mantienen en la
oscuridad) y se incuban a temperatura ambiente durante 20 min. Después de reacción a 20 min., se mide la fluorescencia
60 utilizando un fluorímetro CytoFluor 2350 (Excitación 380 nm Emisión 460 nm; configuración de sensibilidad 4).
Los compuestos de prueba se agregan típicamente como adiciones de 2 µl y el volumen del amortiguador de ensayo
se reduce a 13 µl. Una curva de concentración de fluorescencia de AMC libre se genera utilizando soluciones de 0-
50 µM de AMC en amortiguador de ensayo. La curva generada es lineal y se utiliza para interpolación del consumo
de sustrato (actividad catalítica en nmoles división de sustrato/min). Como en el ensayo anterior, la potencia de los
compuestos de prueba como inhibidores DPP-IV, expresado como IC₅₀, se calcula del punto 8, las curvas de respuesta
65 de dosis utilizan una función logística de parámetro 4.

ES 2 330 996 T3

Se obtienen los siguientes IC₅₀:

Compuesto	Plasma humano DPP-IV (nM)	Plasma de rata DPP-IV (nM)
Ej. 1	30	6
Ej. 2L	9	4
Ej. 2M	10	6
Ej. 2N	10	5
Ej. 2O	8	9
Ej. P	16	11
Ej. 2Q	38	38
Ej. 2R	23	15
Ej. 2S	4	2
Ej. 2T	26	37
Ej. 2U	27	14
Ej. 2V	28	11
Ej. 2W	19	7
Ej. 2X	47	20
Ej. 2Y	124	37
Ej. 2Z	122	88
Ej. 2AA	33	16
Ej. 2EE	150	46
Ej. 2FF	94	42
Ej. 2GG	20	10
Ej. 2HH	18	10
Ej. 3	204	107
Ej. 4 ^a	48	20
Ej. 5	5	4

En vista de su capacidad para inhibir DPP-IV, los compuestos de la Fórmula I, y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables correspondientes, son útiles en tratar afecciones mediadas por la inhibición de DPP-IV. Con base en lo anterior y los hallazgos en la bibliografía, se espera que los compuestos descritos aquí sean útiles en el tratamiento de afecciones tal como diabetes mellitus no dependiente de insulina, artritis, obesidad, trasplante de injerto y osteoporosis calcitonina. Adicionalmente, con base en los papeles de los péptidos similares a glucagón (tal como GLP-1 y GLP-2) y su asociación con la inhibición DPP-IV, se espera que los compuestos descritos aquí sean útiles por ejemplo, para producir un efecto sedante o ansiolítico, o para atenuar los cambios catabólicos postquirúrgicos y respuestas hormonales a la tensión, o para reducir la mortalidad y morbilidad después de infarto del miocardio, o en el tratamiento de afecciones relacionadas con los efectos anteriores que se pueden mediar por niveles GLP-1 y/o GLP-2.

Más específicamente, por ejemplo, los compuestos de la Fórmula I, y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables correspondientes, mejoran tempranamente la respuesta a la insulina a una exposición a la glucosa oral y, por lo tanto, son útiles en tratar diabetes mellitus no dependiente de insulina. La capacidad de los compuestos de la Fórmula I, y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables correspondientes, para mejorar tempranamente la respuesta a la insulina a una exposición a la glucosa oral se puede medir en ratas resistentes a la insulina de acuerdo con el siguiente método:

Ratas Sprague-Dawley macho que se han alimentado con una dieta alta en grasa (grasa saturada= 57% calorías) durante 2-3 semanas se ponen en ayuno durante aproximadamente 2 horas el día de la prueba, divididas en grupos

ES 2 330 996 T3

de 7-10, y se dosifican oralmente con 10 $\mu\text{mol/kg}$ del compuesto de prueba en carboximetilcelulosa. Cada uno de los compuestos de prueba administrados oralmente a 10 $\mu\text{mol/kg}$ diez minutos de la administración de glucosa (1 g/kg p.o.), conduce a una inhibición significativa de plasma de actividad DPP-IV durante el estudio. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 2N, administrado oralmente a 10 $\mu\text{mol/kg}$ (n=7-8) diez minutos antes de de la administración de glucosa (1 g/kg p.o.), conduce a una inhibición de 80% de plasma de actividad DPP-IV durante el estudio. Se analizan muestras sanguíneas obtenidas en varios puntos de tiempo de catéteres de vena yugular crónica, para concentración de glucosa en plasma. Los datos se expresan como el % de reducción del área bajo la curva de glucosa en plasma comparado con animales de control tratados con vehículo. Se obtienen los siguientes resultados:

Compuesto	Reducción de fluctuaciones de glucosa en plasma a 10 μmvkg (p=0.01)
Ej. 2N	39%

La dosificación precisa de los compuestos de la Fórmula I, y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables correspondientes, se puede emplear para tratar afecciones mediadas por la inhibición de DPP-IV dependiendo de varios factores, que incluyen el anfitrión, la naturaleza y la severidad de la afección a ser tratada, el modo de administración y el compuesto particular empleado. Sin embargo, en general, las afecciones mediadas por la inhibición de DPP-IV se tratan efectivamente cuando un compuesto de la Fórmula I, o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable correspondiente, se administra entéricamente, por ejemplo, oralmente, o parenteralmente, por ejemplo, intravenosamente, preferiblemente oralmente, en una dosificación diaria de 0.002-5, preferiblemente 0.02-2.5 mg/kg de peso corporal o, para primates más grandes, una dosificación diaria de 0.1-250, preferiblemente 1-100 mg. Una dosificación unitaria oral típica es 0.01-0.75 mg/kg, una a tres veces al día. Usualmente, una dosis pequeña se administra inicialmente y se determina la dosificación que se incrementa gradualmente hasta la dosificación óptima del anfitrión bajo tratamiento. El límite superior de la dosificación es aquella impuesta por los efectos colaterales y se puede determinar mediante ensayo para el anfitrión a ser tratado.

Los compuestos de la Fórmula I, y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables correspondientes, se pueden combinar con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, uno o más otros adyuvantes farmacéuticos convencionales y se administran entéricamente, por ejemplo, oralmente, en la forma de comprimidos, cápsulas, capsuletas, etc. o parenteralmente, por ejemplo, intravenosamente, en la forma de soluciones o suspensiones inyectables estériles. Las composiciones entéricas y parenterales se pueden preparar por medios convencionales.

Los compuestos de la Fórmula I, y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables correspondientes, se pueden formular en composiciones farmacéuticas entéricas o parenterales que contienen una cantidad de la sustancia activa que es efectiva para tratar afecciones mediadas por la inhibición de DPP-IV, tales composiciones en forma de dosificación unitaria y tales composiciones que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la Fórmula I (que incluyen aquellos de cada una de las subcopias de los mismos y cada uno de los ejemplos) se pueden administrar en forma enantioméricamente pura (por ejemplo, ee>98%, preferiblemente >99%) o junto con el enantiómero R, por ejemplo, en forma racémica. Los rangos de dosificación anteriores se basan en los compuestos de la Fórmula I (excluyendo la cantidad del enantiómero R).

La presente invención adicionalmente se refiere a una combinación, especialmente una preparación combinada o composición farmacéutica, respectivamente, que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y por lo menos un agente antidiabético diferente (por ejemplo uno o dos agentes antidiabéticos diferentes) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un agente antidiabético adecuado es por ejemplo seleccionado del grupo que consiste de moduladores de ruta de señalización de insulina, fosfatasa de tirosina de inhibidores de proteína similares (PTPasas), compuestos imitadores de molécula no pequeña e inhibidores de glutamina-fructosa-6-fosfato amidotransferasa (GFAT), compuestos que influyen una producción de glucosa hepática disregulada, como inhibidores glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (F-1,6-BPasa), inhibidores de glicogen fosforilasa (GP), antagonistas del receptor glucagón e inhibidores de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), inhibidores piruvato deshidrogenasa quinasa (PDHK), mejoradores de sensibilidad a la insulina, mejoradores de secreción de insulina, inhibidores α -glucosidasas, inhibidores de vacío gástrico, insulina, y antagonistas adrenérgicos α_2 para uso secuencial, separado o simultáneo.

Ejemplos de "inhibidores de PTPasa" incluyen aquellos descritos en la Patente Estadounidense No. 6,057,316, Patente Estadounidense No. 6,001,867, WO 99/58518, WO 99/58522, WO 99/46268, WO 99/46267, WO 99/46244, WO 99/46237, WO 99/46236, WO 99/115529 y por Poucheret *et al* in Mol. Cell Biochem. 1998, 188, 73-80.

ES 2 330 996 T3

Ejemplos de “compuestos imitadores de molécula no pequeña” incluyen aquellos descritos en Science 1999, 284; 974-97, especialmente L-783,281, y WO 99/58127, especialmente CLX-901.

5 Ejemplos de “inhibidores de GFAT” incluyen aquellos descritos en Mol. Cell. Endocrinol. 1997,135(1), 67-77.

El término “inhibidores de G6Pasa” utilizados aquí significa un compuesto o composición que reduce o inhibe la gluconeogenia hepática al reducir o inhibir la actividad de G6Pasa. Ejemplos de tales compuestos se describen en WO 00/14090, WO99/40062, WO 98/40385, EP682024 y Diabetes 1998, 47,1630-1636.

10 El término “inhibidores de F-1,6-BPasa” utilizado aquí significa un compuesto o composición que reduce o inhibe la gluconeogenia hepática al reducir o inhibir la actividad de F-1,6-BPasa. Ejemplos de tales compuestos se describen en la WO 00/14095, WO 99/47549, WO 98/39344, WO 98/39343 y WO 98/39342.

15 El término “inhibidores de GP” utilizado aquí significa un compuesto o composición que reduce o inhibe la glicogenólisis hepática al reducir o inhibir la actividad de GP. Ejemplos de tales compuestos se describen en EP 978279, Patente Estadounidense No. 5998463, WO 99/26659, EP 846464, WO 97131901, WO 96/39384, WO9639385 y en particular CP- 91149 como se describe en Proc. Natl. Acad Sci USA 1998, 95, 1776-1781.

20 El término “antagonistas del receptor glucagón” como se utiliza aquí se relaciona en particular con los compuestos descritos en WO 98/04528, especialmente BAY27-9955, y aquellos descritos en Bioorg Med. Chem. Lett 1992, 2, 915-918, especialmente CP-99,711, J. Med. Chem. 1998, 41, 5150-5157, especialmente NNC 92-1687, y J. Biol Chem. 1999, 274; 8694-8697, especialmente L-168,049 y compuestos descritos en US 5,880,139, WO 99101423, US 5,776,954, WO 98/22109, WO 98/22108, WO 98/21957 y WO 97/16442.

25 El término “inhibidores de PEPCK” utilizado aquí significa un compuesto o composición que reduce o inhibe la gluconeogenia hepática al reducir o inhibir la actividad de PEPCK. Ejemplos de tales compuestos se describen en Patente Estadounidense No. 6,030,837 y Mol. Biol. Diabetes 1994, 2, 283-99.

30 El término “inhibidores PDHK” como se utiliza aquí significa inhibidores de piruvato deshidrogenasa quinasa e incluyen aquellos compuestos descritos por Aicher *et al* in J. Med. Chem. 42 (1999) 2741-2746.

35 El término “mejorador de sensibilidad a la insulina” utilizado aquí significa cualquiera y todos los compuestos farmacológicamente activos que mejoran la sensibilidad del tejido hacia la insulina. Los mejoradores de sensibilidad a la insulina incluyen, por ejemplo, inhibidores de GSK-3, agonistas del receptor retinoide X (RXR), agonistas de Beta-3 AR, agonistas de UCP, tiazolidinedionas antidiabéticas (glitazonas), agonistas PPAR γ tipo nonglitazona, agonistas PPAR γ /PPAR α duales, compuestos que contienen vanadio antidiabético y biguanidas, por ejemplo, metformina.

40 El mejorador de sensibilidad a la insulina se selecciona del grupo preferiblemente que consiste de tiazolidinedionas antidiabéticas, compuestos que contienen vanadio antidiabéticos y metformina.

En una realización preferida, el mejorador de sensibilidad a la insulina es metformina.

45 Ejemplos de “inhibidores de GSK-3” incluyen aquellos descritos en WO 00/21927 y WO 97/41854.

“Agonista RXR” significa un compuesto o composición que cuando se combina con homodímeros RXR o heterodímeros incrementa la actividad de regulación transcripcional de RXR, como se mide por un ensayo conocido por un experto en la técnica, que incluyen los ensayos de “co-transfección” o “cis-trans” que se describen o descritos en Patente Estadounidense Nos. 4,981,784, 5,071,773, 5,298,429, 5,506,102, WO89/05355, WO91/06677, WO92/05447, WO93111235, WO95/18380, PCT/US93/04399, PCT/US94/03795 y CA 2,034,220. Este incluye compuestos que activan preferiblemente RXR sobre RAR (es decir agonistas específicos RXR), y compuestos que activan RXR y RAR (es decir agonistas pan). Este también incluye compuestos que activan RXR en un cierto contexto celular pero no en otros (es decir agonistas parciales). Los compuestos que se describen o descritos en los siguientes artículos, patentes y solicitudes de patente tienen actividad agonista RXR: Patente Estadounidense Nos. 5;399,586 y 5,466,861, WO96/05165, PCT/US95/16842, PCT/US95/16695, PCT/US93/10094, WO94/15901, PCT/US92/11214, WO93/11755, PCT/US93/10166, PCT/US93/10204, WO94/15902. PCT/US93/03944, WO93/21146, solicitudes provisionales 60,004,897 y 60,009,884, Boehm, *et al.* J. Med. Chem. 38(16):3146-3155,1994. Boehm, *et al.* J. Med. Chem. 37(18): 2930-2941, 1994, Antras *et al.*, J. Biol. Chem. 266:1157-1161 (1991), Salazar-Olivo *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 204:157-263 (1994) y Safanova, Mol. Cell. Endocrin. 104:201-211 (1994). Los agonistas específicos a RXR incluyen LG 100268 (es decir ácido 2-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-ciclopropil]-piridina-5-carboxílico) y LGD 1069 (es decir ácido 4-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-carbonil]-benzoico), y análogos, derivados y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las estructuras y síntesis de LG 100268 y LGD 1069 se describen en Boehm, *et al.* J. Med. Chem. 38(16): 3146-3155, 1994. Los agonistas Pan incluyen ALRT 1057 (es decir ácido 9-cis retinoico), y análogos, derivados y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 330 996 T3

Ejemplos de “agonistas de Beta-3 AR” incluyen CL-316,243 (Lederle Laboratories) y aquellos descritos en WO 99/29672, WO 98/32753, WO 98/20005, WO 98/09625, WO 97/46556, WO 97/37646 y Patente Estadounidense No. 5,705,515.

- 5 El término “agonistas de UCP” utilizado aquí significa agonistas de UGP-1, preferiblemente UCP-2 y aún más preferiblemente UCP-3. Los UCP se describen en Vidal-Puig *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 235(1) pp. 79-82 (1997). Tales agonistas son un compuesto o composición que incrementa la actividad de los UCP.

La tiazolidinediona antidiabética (glitazona) es, por ejemplo, (S)-((3,4-dihidro-2-(fenil-metil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona), 5-{{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona), 5-{{[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi]-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona), 5-{{[4-(2-(1-indolil)etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (DRF2189), 5-(4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]bencil)tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)-metil]fenil}metano (YM268), 5-{{[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-2-hidroxietoxi]-bencil]-tiazolidina-2,4-diona (AD-5075), 5-[4-(1-fenil-1-ciclopropanocarbonilamino)-bencil]-tiazolidina-2,4-diona (DN-108) 5-{{[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-cloro-fenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-(4-fluorofenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona, 5-{{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona), 5-{{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil}tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona), 5-{{[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (troglitazona), 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)naftalen-2-ilmetil]-tiazolidina-2,4-diona (MCC555), 5-{{[2-(2-naftil)-benzoxazol-5-il]-metil}tiazolidina-2,4-diona (T-174) y 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometilbencil)benzamida (KRP297).

Las glitazonas 5-{{[4-(2-(5-etil-2-piridil)etoxi)fenil]-metil}tiazolidina-2,4-diona (pioglitazona, EP 0 193 256 A1), 5-{{[4-(2-(metil-2-piridinil-amino)-etoxi)fenil]metil}tiazolidina-2,4-diona (rosiglitazona, EP 0 306 228 A1), 5-{{[4-((3,4-dihidro-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-2-il)metoxi)-fenil]-metil}tiazolidina-2,4-diona (troglitazona, EP 0 139 421), (S)-((3,4-dihidro-2-(fenilmetil)-2H-1-benzopiran-6-il)metil-tiazolidina-2,4-diona (englitazona, EP 0 207 605 B1), 5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-2-metoxi-N-(4-trifluorometil-bencil)benzamida (KRP297, JP 10087641-A), 5-[6-(2-fluoro-benciloxi)naftalen-2-ilmetil]tiazolidina-2,4-diona (MCC555, EP 0 604 983 B1), 5-{{[4-(3-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-1-oxopropil)-fenil]-metil}-tiazolidina-2,4-diona (darglitazona, EP 0 332 332), 5-(2-naftilsulfonil)-tiazolidina-2,4-diona (AY-31637, US 4,997,948), 5-{{[4-(1-metil-ciclohexil)metoxi)-fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona (ciglitazona, US 4,287,200) son en cada caso genéricamente y específicamente descritas en los documentos citados en los paréntesis más allá de cada sustancia, en cada caso en particular en las reivindicaciones del compuesto y los productos finales de los ejemplos de trabajo. La preparación de DRF2189 y de 5-{{[4-(2-(2,3-dihidroindol-1-il)etoxi)fenil]metil}-tiazolidina-2,4-diona se describe en B.B. Lohray *et al.*, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 1619-1630; Ejemplos 2d y 3g en páginas 1627 y 1628. La preparación de 5-[3-(4-clorofenil)]-2-propinil]-5-fenilsulfonil)tiazolidina-2,4-diona y los otros compuestos en los que A es feniletinilo mencionado aquí se puede llevar a cabo de acuerdo con el métodos descritos en J. Wrobel *et al.*, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 1084-1091.

40 En particular, se puede formular MCC555 como se describe en la página 49, líneas 30 a 45, de EP 0 604 983 B1; englitazona como se describe de la página 6, línea 52, A página 7, línea 6, o análogos a los Ejemplos 27 o 28 en la página 24 de EP 0 207 605 B1; y darglitazona y 5-{{[4-[2-(5-metil-2-fenil-4-oxazolil)-etoxi]bencil]-tiazolidina-2,4-diona (BM-13.1246) se puede formular como se describe en la página 8, línea 42 a línea 54 de EP 0 332 332 B1. AY-31637 se puede administrar como se describe en la columna 4, líneas 32 a 51 de US 4,997,948 y rosiglitazona como se describe en la página 9, líneas 32 a 40 de EP 0 306 228 A1, la última preferiblemente como su sal maleato. Se puede administrar rosiglitazona en la forma como se comercializa por ejemplo bajo la marca comercial AVANDIA™. Se puede administrar troglitazona en la forma como se comercializa por ejemplo bajo los nombres comerciales ReZulin™, PRELAY™, ROMOZIN™ (en el Reino Unido) o NOSCAL™ (en Japón). Se puede administrar pioglitazona como se describe en el Ejemplo 2 de EP 0 193 256 A1, preferiblemente en la forma de la sal monoclóhidrato. Correspondiente con las necesidades al paciente único puede ser posible administrar pioglitazona en la forma como se comercializa por ejemplo bajo la marca comercial ACTOS™. La ciglitazona, por ejemplo, se puede formular como se describe en Ejemplo 13 de US 4,287,200.

55 Los agonistas tipo PPAR γ sin glitazona son especialmente análogos N-(2-benzoilfenil)-L-tirosina, por ejemplo GI-262570, y JTT501.

El término “agonistas PPAR γ /PPAR α dual adicionales” como se utiliza aquí significa compuestos que son al mismo tiempo PPAR γ y agonistas PPAR α . Los agonistas PPAR γ /PPAR α duales preferidos son especialmente aquellos -[(oxoquinazolinilalcoxi)fenil]alcanoatos y análogos de los mismos, muy especialmente el compuesto DRF-554158, se describe en WO 99/08501 y el compuesto NC-2100 descrito por Fukui in *Diabetes* 2000, 49(5), 759-767.

65 Preferiblemente, el compuesto que contiene vanadio antidiabético es un complejo de vanadio fisiológicamente tolerable de un quelante monoprótico bidentado, en donde dicho quelante es un α -hidroxipirona o α -hidroxipiridinona, especialmente aquellos descritos en los Ejemplos de US 5,866,563, o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo.

La preparación de metformina (dimetildiguanida) y su sal de clorhidrato es el estado de la técnica y se describe primero por Emil A. Wemer y James Bell, J. Chem. Soc-121, 1922, 1790-1794. La metformina, se puede administrar por ejemplo en la forma como se comercializa bajo la marca comercial GLUCOPHAGE™.

5 Los mejoradores de secreción de insulina son compuestos farmacológicamente activos que tienen la propiedad de promover la secreción de insulina de células β pancreáticas. Ejemplos de mejoradores de secreción de insulina incluyen antagonistas del receptor glucagón (ver anterior), derivados sulfonil urea, hormonas incretina, especialmente el péptido-1 similar a glucagón (GLP-1) o agonistas GLP-1, antagonistas del receptor imidazolina de células β , y secreta-
10 tagogues de insulina de corta acción, como derivados de ácido fenilacético antidiabéticos, derivados D-fenilalanina antidiabéticos y BTS 67582 descritos por T. Page *et al* en Br. J. Pharmacol. 1997, 122, 1464-1468.

El derivado sulfonil urea es, por ejemplo, glisoxepid, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibomurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, glihexamida, fenbutamida o tolclclamida; y preferiblemente glibepirida o gliclazida, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, glibomurida, gliquidona, glisoxepid
15 y glibepirida que se puede administrar por ejemplo en la forma como se comercializan bajo la marca comercial RAS-TINON HOECHST™, AZUGLUCON™, DIAMICRON™, GLUBORID™, GLURENORM™, PRO-DIABAN™ y AMARYL™, respectivamente.

El GLP-1 es una proteína insulínica que se describe, por ejemplo, por W.E. Schmidt *et al.* en Diabetologia 28, 1985, 704-707 y en US 5,705,483. El término "agonistas GLP-1" utilizado aquí significa variantes y análogos de GLP-1(7-36)NH₂ que se describen en particular en US 5,120,712, US 5,118,666, US 5,512,549, WO 91/11457 y por C. Orskov
20 *et al* in J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. El término "agonistas GLP-1" comprenden especialmente compuestos como GLP-1 (7-37), en el que el compuesto de funcionalidad amida de terminal carboxi de Arg36 se desplaza con Gli en la posición 37 de la molécula GLP-1(7-36)NH₂ y variantes y análogos de los mismos que incluyen GLN9-GLP-1(7-37), D-GLN9-GLP-1(7-37), LYS9-GLP-1(7-37) acetilo, LYS18-GLP-1(7-37) y, en particular, GLP-1 (7-37)OH, VAL8-GLP-1 (7-37), GLI8-GLP-1 (7-37), THR8-GLP-1 (7-37), MET8-GLP-1 (7-37) y 4-imidazopropionil-GLP-1. También se da especial preferencia al análogo agonista GLP extendin-4, descrito por Greig *et al* in Diabetologia 1999, 42, 45-50.

30 El término "antagonistas del receptor imidazolina de célula β " como se utiliza aquí significa compuestos como aquellos descritos en WO 00/78726 y por Wang *et al* in J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 278; 82-89, por ejemplo PMS 812.

El derivado de ácido fenilacético es preferiblemente repaglinida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Más preferiblemente, el derivado D-fenilalanina antidiabético es nateglinida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La nateglinida (N-[(trans-4-isopropilciclohexil)-carbonil]-D-fenilalanina, EP 196222 y EP 526171) y repaglinida de ácido ((S)-2-etoxi-4-{2-[[3-metil-1-[2-(1-piperidinil)fenil]-butil]amino]-2-oxoetil}benzoico, EP 0 147 850 A2, en particular Ejemplo 11 en la página 61, y EP 0 207 331 A1) son en cada caso genéricamente y específicamente descritos en los documentos citados en los paréntesis más allá de cada sustancia, en cada caso en particular en las reivindicaciones del compuesto y los productos finales de los ejemplos de trabajo. El término nateglinida como se utiliza aquí comprende modificaciones de cristal (polimorfos) tal como aquellos descritos en EP 0526171 B1 o US 5,488,510, respectivamente, especialmente la materia objeto de las reivindicaciones 8 a 10 así como también las referencias correspondientes a la modificación de cristal tipo B. Preferiblemente, en la presente invención el tipo B o H, se utiliza más preferiblemente el tipo H. Se puede administrar repaglinida en la forma como se comercializa por ejemplo bajo la marca comercial NovoNorm™. Se puede administrar nateglinida en la forma como se comercializa por ejemplo bajo la marca comercial STARLIX™.

50 Los inhibidores α -glucosidasa son compuestos farmacológicamente activos que inhiben las enzimas α -glucosidasa del intestino delgado que degradan carbohidratos de complejo no absorbibles en monosacáridos absorbibles. Ejemplos para tales compuestos son acarbosa, N-(1,3-dihidroxi-2-propil)valiolamina (voglibosa) y el derivado miglitol 1-deoxinojirimicina. La acarbosa es 4'',6''-dideoxi-4''-[(1S)-(1,4,6/5)-4,5,6-trihidroxi-3-hidroximetil-2-ciclohexenilamino}maltotriosa. La estructura de acarbosa se puede describir bien como O-4,6-dideoxi-4-[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-trihidroxi-3-(hidroximetil)-2-ciclohexen-1-il]-amino}- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-O- α -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-D-glucopiranosil. La acarbosa (US 4,062,950 y EP 0 226 121), se describe genéricamente y específicamente en los documentos citados en los paréntesis, en particular en las reivindicaciones del compuesto y los productos finales de los ejemplos de trabajo. Correspondiente a las necesidades del paciente único puede ser posible administrar acarbosa en la forma como se comercializa por ejemplo bajo la marca comercial GLUCOBAY™. Miglitol se puede administrar en la forma como se comercializa por ejemplo bajo la marca comercial DIASTABOL 50™.

El inhibidor α -glucosidasa se selecciona preferiblemente del grupo que consiste de acarbosa, voglibosa y miglitol.

65 Ejemplos de "inhibidores de vacío gástrico" diferentes de GLP-1 incluyen aquellos descritos en J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 85(3), 1043-1048, especialmente CCK-8, y in Diabetes Care 1998; 21; 897-893, especialmente amilina y análogos de los mismos, por ejemplo Pramlintida. La amilina también se describe por ejemplo por O.G. Kolterman *et al.* en Diabetologia 39, 1996, 492-499.

ES 2 330 996 T3

Ejemplos de “agonistas adrenérgicos α_2 ” incluyen midaglizol descrito en Diabetes 36, 1987. 216-220.

Están comprendidos de la misma manera los estereoisómeros correspondientes así como también los polimorfos correspondientes, por ejemplo modificaciones de cristal, que se describen en los documentos de patente citados.

5

En una realización muy preferida de la invención, el compuesto antidiabético adicional se selecciona del grupo que consiste de nateglinida, repaglinida, metformina, rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, glisoxepid, gliburida, glibenclamida, acetohexamida, cloropropamida, glibomurida, tolbutamida, tolazamida, glipizida, carbutamida, gliquidona, glihexamida, fenbutamida, tolclclamida, glimepirida y gliclazida, o la sal farmacéuticamente aceptable de tal un compuesto. Más preferido es nateglinida, repaglinida o metformina, respectivamente, adicionalmente, pioglitazona, rosiglitazona o troglitazona respectivamente.

10

La estructura de los agentes activos identificados por los nos. de código, los nombres genéricos y comerciales se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar “The Merck Index” o de las bases de datos, por ejemplo Patentes Internacionales (por ejemplo Publicaciones Mundiales IMS). Cualquier persona experta en la técnica es capaz completamente de identificar los agentes activos y, con base en estas referencias, de forma similar es capaz de fabricar y probar las indicaciones farmacéuticas y propiedades en modelos de prueba estándar, *in vitro* e *in vivo*.

15

Las combinaciones de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar especialmente en el prevención, retraso de la progresión o tratamiento de afecciones mediadas por dipeptidilpeptidasa - IV (DPP-IV), en particular diabetes, más particular diabetes mellitus tipo 2, afecciones de tolerancia a la glucosa deteriorada (IGT), afecciones de glucosa en plasma con ayuno deteriorado, acidosis metabólica, cetosis, artritis, obesidad y osteoporosis; para la prevención, retraso de la progresión o tratamiento de tales afecciones; el uso de tal combinación para el tratamiento cosmético de un mamífero con el fin de efectuar una pérdida cosméticamente benéfica de peso corporal.

20

La persona experta en la técnica pertinente es completamente capaz de seleccionar un modelo de prueba animal relevante para probar las indicaciones terapéuticas indicadas aquí antes y después y los efectos benéficos.

La invención adicionalmente se relaciona con un empaque comercial que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención o una combinación de acuerdo con la presente invención junto con instrucciones para uso secuencial, simultáneo o separado.

30

Los siguientes ejemplos muestran compuestos representativos abarcados por esta invención y su síntesis. Sin embargo, se debe entender claramente que ellos son solo para propósitos de ilustración.

35

Ejemplo 1

Monoclorhidrato de 1-[[[2-[(5-Cloro-2-piridinil)amino]-1,1-dimetiletil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina

40

A. 1-Cloroacetil-2-(S)-cianopirrolidina

A una solución agitada mecánicamente de 20.0 g (180.0 mmol) de cloruro cloroacetilo y 97 g (0.70 mmol) de carbonato de potasio en 150 mL de tetrahidrofurano se agrega una solución de L-prolinamida 20.0 g (180.0 mmol) en 500 mL de tetrahidrofurano en una forma similar a gotas durante 45 minutos. Esta reacción luego se agita mecánicamente durante un adicional de dos horas a temperatura ambiente. La reacción luego se filtra para remover las sales de potasio y el filtrado se seca sobre Na_2SO_4 . El Na_2SO_4 luego se remueve por vía de filtración y a este filtrado incoloro se agrega anhídrido trifluoroacético (25.0 mL, 0.180 mmol) en una porción. La reacción luego se agita magnéticamente durante 1 hora a temperatura ambiente y la solución amarilla/naranja clara resultante se concentra por vía del rotovapor. El exceso de anhídrido trifluoroacético se remueve al agregar acetato de etilo al aceite concentrado y reconcentrar por vía del rotovapor. Esta operación de remoción se desarrolla tres veces.

50

El aceite resultante se particiona entre acetato de etilo y agua. El producto luego se extrae en el acetato de etilo y la capa acuosa luego se lava dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas luego se lavan sucesivamente con agua y solución salina, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran para obtener 1-cloroacetil-2-(S)-cianopirrolidina como un sólido amarillo.

55

Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo al utilizar, como base, una mezcla, por ejemplo ácido 2-etilhexanoico/hidruro de sodio.

60

B. Preparación del compuesto del título en forma de base libre

A un frasco de 200 ml que contiene 60 ml de CH_2Cl_2 se agrega 1.85 g (9.27 mmol) de 2-[(5-cloro-2-pirindinil)amino]-1,1-dimetiletilamina y 3.95 g de K_2CO_3 y la mezcla se enfría en un baño de hielo. A esta mezcla enfriada se agrega lentamente 1.20 g (7.14 mmol) del compuesto cloruro anterior preparado en A) se disuelve en 30 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 días. El K_2CO_3 luego se remueve por vía de filtración y el filtrado se concentra por vía del rotovapor. La forma cruda luego se purifica en gel de sílice em-

65

ES 2 330 996 T3

pleando un sistema de cromatografía de columna Flash SIMS/Biotage y una solución al 3% de metanol en cloruro de metileno como el eluyente para producir el compuesto del título en forma de base libre como un sólido amarillo espeso.

5

C. Preparación del compuesto del título

Después de disolver el compuesto de base libre preparado en B) anterior en 20 ml de tetrahidrofurano seco, se burbujea gas de cloruro de hidrógeno en la solución durante 20 segundos. La reacción se agita durante cinco minutos y luego se concentra por vía del rotovapor y luego se bombea en alto vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco, p.f. 164T-166TC. ^{13}C RMN (ppm) = 119.17.

Ejemplo 2

15

Siguiendo esencialmente el procedimiento del Ejemplo 1, y utilizando en lugar de la amina allí una cantidad equivalente de lo descrito anteriormente o comercialmente disponible:

- l) 1-[4-[(5-ciano-2-piridinil)amino]ciclohexil]amina;
- 20 m) 1-[4-[(fenilsulfonil)amino]ciclohexil]amina;
- n) 1-[4-(benzoilamino)ciclohexil]amina;
- 25 o) 1-[4-[[4-(trifluorometil)-2-pirimidinol]amino]ciclohexil]amina;
- p) 1-[4-[(3-trifluorometil-2-piridinil)amino]ciclohexil]amina;
- q) 1-[4-[(4-clorofenil)sulfonil]amino]ciclohexil]amina;
- 30 r) 1-[4-[(5-trifluorometil-2-piridinil)amino]ciclohexil]amina;
- s) 1-[4-[(2-cloro-4-pirimidinol)amino]ciclohexil]amina;
- 35 t) 1-[4-[(4-clorobenzoil)amino]ciclohexil]amina;
- u) 1-[4-[(2,2-dimetil-1-oxopropil)amino]ciclohexil]amina;
- v) 1-[4-[(2-benzotiazolil)amino]ciclohexil]amina;
- 40 w) 1-[4-[(4-cianofenil)amino]ciclohexil]amina;
- x) 1-[4-[(ciclohexilcarbonil)amino]ciclohexil]amina;
- 45 y) 1-[4-[(5-cloro-2-benzotiazolil)amino]ciclohexil]amina;
- z) 1-[4-[[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]ciclohexil]amina;
- aa) 1-[4-[[2-tienil]sulfonil]amino]ciclohexil]amina;
- 50 ee) 1-[4-[4-(trifluorometil)fenoxi]ciclohexil]amina;
- ff) 1-[4-[4-(clorofenoxi)]ciclohexil]amina;
- 55 gg) 1-[4-[(3-trifluorometil)fenoxi]ciclohexil]amina;
- hh) 1-[4-(3-clorofenoxi)ciclohexil]amina,

60 se obtienen los siguientes productos como sal de clorhidrato o, si (C) en el Ejemplo 1 no se desarrolla, la base libre:

- L) 1-[[[4-[(5-ciano-2-piridinil)amino]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, diclorhidrato como un sólido blanco (punto de fusión = 242°-244°C, ^{13}C RMN δ 119.31 ppm (CN));
- 65 M) 1-[[[4-[(fenilsulfonil)amino]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, monoclorhidrato como un sólido blanco (punto de fusión = 120°-122°C, ^{13}C RMN δ 119.25 ppm (CN));

ES 2 330 996 T3

- N) 1-[[[4-(benzoilamino)ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, base libre como un sólido esponjoso blanco (punto de fusión = 78°-80°, 13C RMN δ 119.68 ppm (CN));
- 5 O) 1-[[[4-[(4-trifluorometil)-2-pirimidinol]amino]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, diclorhidrato como un sólido blanco (descompuesto >300°C, 13C RMN δ 119.97 ppm (CN));
- P) 1-[4-[(3-trifluorometil)-2-piridinil]amino]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, diclorhidrato como un sólido blancuzco (punto de fusión = 289°-292°C, 13C RMN δ 119.65 ppm (CN));
- 10 Q) 1-[[[4-[(4-clorofenil)sulfonil]amino]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, monoclorhidrato como un sólido blanco (punto de fusión = 160°-162°C, 13C RMN δ 119.19 ppm (CN));
- R) 1-[[[4-[(5-trifluorometil)-2-piridinil]amino]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, diclorhidrato como un sólido amarillo claro (punto de fusión = 270°-273°C, 13C RMN δ 119.02 ppm (CN));
- 15 S) 1-[[[4-[(2-cloro-4-pirimidinol)amino]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, diclorhidrato como un sólido blanco (punto de fusión = 290°-293°C, 13C RMN δ 119.28 ppm (CN));
- T) 1-[[[4-[(4-clorobenzoil)amino]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-, (S)-pirrolidina, monoclorhidrato como un sólido blanco (punto de fusión = 260°-263°C, 13C RMN δ 119.29 ppm (CN));
- 20 U) 1-[[[4-[(2,2-dimetil-1-oxopropil)amino]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, monoclorhidrato como un sólido blanco (punto de fusión = 290°-294°C, 13C RMN δ 119.3 ppm (CN)).
- 25 V) 1-[[[4-[(2-benzotiazolil)amino]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, diclorhidrato como un sólido blancuzco (punto de fusión = 246°-248°C, 13C RMN δ 119.32 ppm (CN));
- W) 1-[[[4-[(4-cianofenil)amino]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, diclorhidrato como un sólido blanco (punto de fusión = 165°-167°C, 13C RMN δ 119.29 ppm (CN));
- 30 X) 1-[[[4-[(ciclohexilcarbonil)amino]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, monoclorhidrato como un sólido blanco (punto de fusión = 189°-190°C, 13C RMN δ 119.34 ppm (CN));
- Y) 1-[[[4-[(5-cloro-2-benzotiazolil)amino]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, diclorhidrato como un sólido esponjoso blanco (punto de fusión = 290°-294°C, 13C RMN δ 120.32 ppm (CN));
- 35 Z) 1-[[[4-[[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonil]amino]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, monoclorhidrato como un sólido amarillo muy claro (punto de fusión = 135°-137°C, 13C RMN δ 119.17 ppm (CN));
- 40 AA) 1-[14-[(2-tienil)sulfonil]amino]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, monoclorhidrato como un sólido esponjoso blanco (punto de fusión = 75°-77°C, 13C RMN δ 119.58 ppm (CN));
- EE) 1-[[[4-4-(trifluorometil)fenoxi]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, monoclorhidrato como un sólido blancuzco (descompuesto > 260°C, 13C RMN δ 119.29 ppm (CN));
- 45 FF) 1-[4-4-clorofenoxi]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, monoclorhidrato como un sólido blancuzco (punto de fusión = 232°-235°C, 13C RMN δ 119-61 ppm (CN));
- GG) 1-[[[4-[(3-trifluorometil)fenoxi]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, monoclorhidrato como un sólido amarillo muy claro, masilla (punto de fusión = 120°-122°C, 13C RMN δ 119.23 ppm (CN));
- 50 HH) 1-[[[4-[(3-clorofenoxi)amino]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, monoclorhidrato como un sólido amarillo claro, masilla (punto de fusión = 72°-74°C, 13C RMN δ 122.02 ppm (CN)).

55

Ejemplo 3

Monoclorhidrato 1-[[[1-[(4-clorofenil)sulfonil]-4-piperidinil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina

60

A. Preparación del compuesto del título como base libre

65

A un frasco de 200 ml que contiene 75 ml de CH₂Cl₂ se agrega 4.0 g (20.0 mmol) de 1-(terc-butoxicarbonilamino)piperidina y 7.4 g (53.3 mmol) de K₂CO₃ y la mezcla se enfría en un baño de hielo. A esta mezcla enfriada se agrega lentamente 2.30 g (13.3 mmol) del compuesto cloruro anterior preparado en 1A) disuelto en 30 ml de CH₂Cl₂. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 días. El K₂CO₃ luego se remueve por vía de filtración y el filtrado se concentra por vía del rotovapor. La forma cruda luego se purifica en gel de sílice empleando un sistema de cromatografía de columna Flash SIMS/Biotage y una solución al 3% de metanol en cloruro de me-

ES 2 330 996 T3

tileno como el eluyente para producir el intermedio 1-[[1-(terc-butoxicarbonilamino)-4-piperidinil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina en forma de base libre como un aceite dorado. La desprotección de esta amina tboc con 4.0 M HCl en dioxano a temperatura ambiente durante 5 horas produce la sal de diclorhidrato de 1-[[[4-piperidinil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina como un sólido blanco. A una mezcla enfriada en hielo de esta amina (300 mg, 0.97 mmol), 30 ml de CH₂Cl₂ y 560 mg (4.02 mmol) de K₂CO₃ se agrega lentamente 170 mg (0.81 mmol) de cloruro 4-clorobenceno sulfonilo, se disuelve en 15 ml de CH₂Cl₂. La mezcla resultante se agita a temperatura de hielo durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego de un trabajo de EtOAc/agua, la forma cruda luego se purifica en gel de sílice empleando un sistema de cromatografía Flash SIMS/Biotage y una solución al 3% de metanol en cloruro de metileno como el eluyente para producir el compuesto del título en forma de base libre.

B. Preparación del compuesto del título

Después de disolver el compuesto de base libre preparado anteriormente en 15 ml 4.0 M HCl en dioxano, la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se concentra por vía de un rotovapor y luego una bomba de alto vacío para obtener el compuesto del título como un sólido verde claro, p.f. 252°-255°C. 13C RMN (ppm) = 119.25.

Ejemplo 4

Siguiendo esencialmente el procedimiento del Ejemplo 3, y utilizando en lugar del cloruro 4-clorobenceno sulfonilo allí, una cantidad equivalente de:

a) cloruro ciclohexanocarbonilo;

Se obtiene:

A) monoclorhidrato de 1-[[[1-(ciclohexilcarbonil)-4-piperidinil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, como un sólido blanco (punto de fusión > 300°C, 13C RMN 8119.61 ppm (CN));

Ejemplo 5

Monoclorhidrato de 1-[[[4-1(4-Fluorobenzoil)amino]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-, S)-pirrolidina

Preparación del compuesto del título en forma de base libre

A un frasco de 100 ml que contiene 30 ml de THF se agrega 0.325 g (1.38 mmol) de 1-[4-[(4-fluorobenzoil)amino]ciclohexil]amina y 0.285 g de K₂CO₃ y la mezcla se enfría en un baño de hielo. A esta mezcla enfriada se agrega lentamente 0.120 g (0.69 mmol) de 1-cloroacetil-2-(S)-cianopirrolidina en 10 ml de THF. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 días. Las sales de potasio luego se remueven por vía de filtración y el filtrado se concentra por vía del rotovapor. La forma cruda luego se purifica en gel de sílice empleando un sistema de cromatografía de columna Flash SIMS/Biotage con una solución de 5% de metanol en cloruro de metileno como el eluyente para producir el compuesto del título en forma de base libre como sólido blanco.

Preparación del compuesto del título

Después de disolver el compuesto de base libre preparado anteriormente en 20 ml de acetato de etilo seco, se burbujea gas de cloruro de hidrógeno en la solución durante 20 segundos. La reacción se agita durante 15 min y luego se concentra por vía del rotovapor, se lava dos veces con 10 ml de éter de dietilo anhidro y se seca bajo bomba en alto vacío para obtener el compuesto del título como sólido blanco, p.f. 212°-214°C., 13C RMN 119.29 ppm (CN);

El material de partida se puede preparar por ejemplo como sigue:

Síntesis de nucleófilo: 1-[4-[(4-fluorobenzoil)amino]ciclohexil]amina: A una solución enfriada con trans-1,4-diaminociclohexano (4.32 g, 37.9 mmol) y K₂CO₃ (7.0 g, 50.5 mmol) en 75 ml de CH₂Cl₂ se agrega una solución de cloruro benzoilo (1.5 ml, 12.6 mmol) en 25 ml de CH₂Cl₂ durante 10 minutos. La mezcla resultante luego se agita a temperatura de agua helada durante 2 h. Las sales de potasio luego se remueven por vía de filtración y el filtrado se concentra por vía del rotovapor. El residuo luego se particiona entre CH₂Cl₂ y agua. El producto luego se extrae en la capa CH₂Cl₂, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para obtener 1-[4-[(4-fluorobenzoil)amino]ciclohexil]amina como un sólido blanco.

ES 2 330 996 T3

Ejemplo de formulación

Se pueden preparar comprimidos, cada uno contiene 50 mg de ingredientes activos, por ejemplo, 1-[[[4-(benzoi-
lamino)ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina en forma de base libre como sigue:

5

Composición (para 10.000 comprimidos)

10

Ingrediente activo	500.0 g
---------------------------	----------------

Lactosa	500.0 g
----------------	----------------

Almidón de papa	352.0 g
------------------------	----------------

Gelatina	8.0 g
-----------------	--------------

15

Talco	60.0 g
--------------	---------------

Estearato de magnesio	10.0 g
------------------------------	---------------

Sílice (altamente disperso)	20.0 g
------------------------------------	---------------

20

Etanol	q.s.
---------------	-------------

25

El ingrediente activo se mezcla con la lactosa y 292 g de almidón de papa, y la mezcla se humedece utilizando una solución alcohólica de la gelatina y se granula por medio de un tamiz. Después de secar, el restante de almidón de papa, el talco, el estearato de magnesio y el sílice altamente disperso se mezclan y la mezcla se comprime para dar comprimidos de 145.0 mg de peso cada uno y el contenido de ingrediente activo 50.0 mg el cual, si se desea, se puede proporcionar con ranuras de ruptura para el ajuste más fino de la dosis.

30

35

40

45

50

55

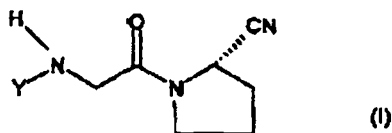
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula

5

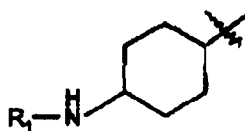


10

15 en donde Y se selecciona del grupo que consiste de:

i) un grupo de la Fórmula

20

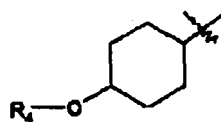


25

30 en donde R₁ es un anillo fenilo o pirimidina, piridina no sustituida; un anillo fenilo, pirimidina o piridina que es mono o independientemente disustituido por halo, trifluorometilo, ciano, nitro o alquilo C₁₋₆; un grupo fenilsulfonilo no sustituido; un grupo fenilsulfonilo que es mono o disustituido en el anillo fenilo por halo, trifluorometilo, ciano, nitro o alquilo C₁₋₆; bezoilo no sustituido; un grupo bezoilo que es mono o disustituido por halo o alquilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; tienilsulfonilo; benzotiazol no sustituido; o un grupo benzotiazol que se sustituye en el anillo fenilo por halo o alquilo C₁₋₆;

35 ii) un grupo de la Fórmula

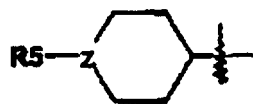
40



45 en donde R₄ es un anillo fenilo no sustituido; o un anillo fenilo que es mono o disustituido por halo, trifluorometilo, ciano, nitro o alquilo C₁₋₆; y

iii) un grupo de la Fórmula

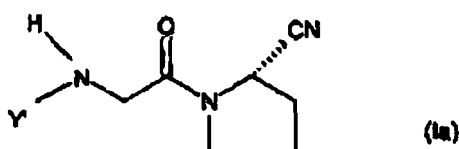
50



55 en donde R₅ es cicloalquilo C₃₋₈-carbonilamino, y Z es CH; y en donde la línea curvada que contiene el enlace significa el punto de adhesión del grupo "Y" al grupo funcional glicil-2-cianopirrolidina; o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula

60



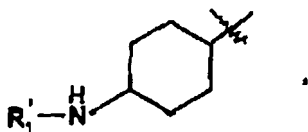
65

en donde Y' se selecciona del grupo que consiste de:

ES 2 330 996 T3

i) un grupo de la Fórmula

5

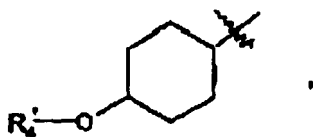


10 en donde R₁' es un anillo fenilo o pirimidina, piridina no sustituida; un anillo fenilo, pirimidina o piridina que es monosustituido por halo, trifluorometilo, ciano, nitro o alquilo C₁₋₆; un grupo fenilsulfonilo no sustituido; un grupo fenilsulfonilo que es monosustituido en el anillo fenilo por halo, trifluorometilo, ciano, nitro o alquilo C₁₋₆; bezoilo no sustituido; un grupo benzoilo que es monosustituido por halo o alquilo C₁₋₆; alquilcarbonilo C₁₋₆; tienilsulfonilo; benzotiazol no sustituido; o un grupo benzotiazol que se sustituye en el anillo fenilo por halo o alquilo C₁₋₆; y

15

ii) un grupo de la Fórmula

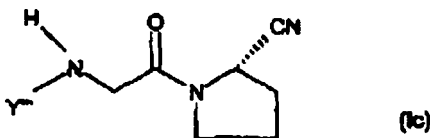
20



25 en donde R₄' es un anillo fenilo no sustituido; o un anillo fenilo que es monosustituido por halo, trifluorometilo, ciano, nitro o alquilo C₁₋₈; o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 de la Fórmula

30



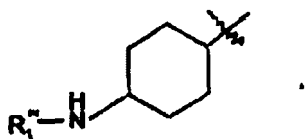
35

en donde Y''' es:

40

i) un grupo de la Fórmula

45

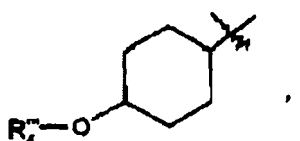


50 en donde R₁''' es un anillo fenilo o pirimidina, piridina no sustituida; un anillo fenilo, pirimidina o piridina que es monosustituido por cloro, trifluorometilo, o ciano; un grupo fenilsulfonilo no sustituido; un grupo fenilsulfonilo que es monosustituido en el anillo fenilo por cloro o trifluorometilo; bezoilo no sustituido; un grupo benzoilo que es monosustituido por cloro; alquilcarbonilo C₁₋₆; tienilsulfonilo; benzotiazol no sustituido; o un grupo benzotiazol que se sustituye en el anillo fenilo por cloro; y

55

f) un grupo de la Fórmula

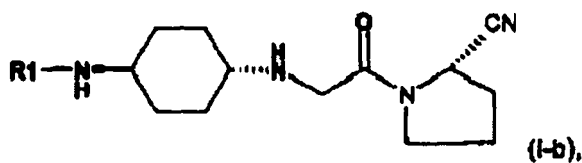
60



65 en donde R₄''' es un anillo fenilo no sustituido; o un anillo fenilo que es monosustituido por cloro o trifluorometilo; o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.

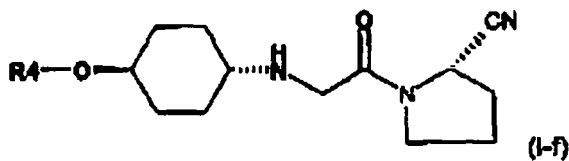
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se selecciona del grupo de los compuestos de las Fórmulas

5



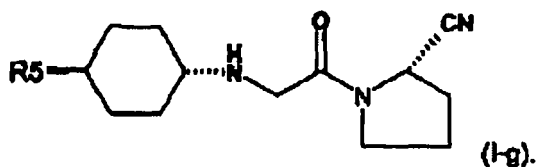
10

15



20

25



30

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se selecciona del grupo de compuestos que consisten de 1-[[[4-(benzoilamino)ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina y 1-[[[4-[(4-fluorobenzoyl)amino]ciclohexil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina, en cada caso en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

35

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en forma de base libre.

40

7. Una composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

8. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de diabetes mellitus no dependiente de insulina, artritis, obesidad, osteoporosis o afecciones adicionales de tolerancia a la glucosa deteriorada.

50

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un medicamento.

55

60

65