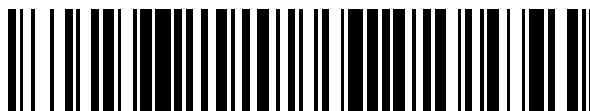


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 345**

51 Int. Cl.:

C07D 249/04	(2006.01)	C07D 209/44	(2006.01)
C07D 207/06	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07D 211/26	(2006.01)	C07D 217/04	(2006.01)
C07D 207/16	(2006.01)	C07D 295/12	(2006.01)
C07D 249/18	(2006.01)	A61K 31/40	(2006.01)
C07D 231/56	(2006.01)		
C07D 231/12	(2006.01)		
C07D 233/54	(2006.01)		
C07D 235/06	(2006.01)		
C07D 207/08	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2006 E 06787563 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 1910317**

54 Título: **Compuesto unidos en posición 1-amino**

30 Prioridad:

20.07.2005 US 700872 P

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

22.10.2013

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**BLASZCZAK, LARRY, CHRIS;
PULLEY, SHON, ROLAND;
ROBERTSON, MICHAEL, ALAN;
SHEEHAN, SCOTT, MARTIN;
SHI, QING y
WILEY, MICHAEL, ROBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 426 345 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

Compuesto unidos en posición 1-amino

Antecedentes de la invención

5 La diabetes es una enfermedad crónica que se caracteriza por una homeostasis anómala de glucosa, la enfermedad se ha diferenciado en dos formas: diabetes melitus insulino-dependiente (DMID) o de Tipo I y diabetes melitus no insulino-dependiente (DMNID) o de Tipo II. La diabetes de tipo I representa el 90% de todos los casos de diabetes y en 1994 la Organización Mundial de la Salud calculó que afectaba al 2-3% de la población mundial con tasas de diagnóstico que ascienden al 4-5% al año.

10 La fase inicial de la diabetes de Tipo II se caracteriza por una resistencia a insulina que inicialmente está compensada, en parte, por un aumento en la producción de insulina por las células β pancreáticas, con el tiempo estas células se agotan y la producción de insulina disminuye. Los efectos combinados de la resistencia a insulina y la disminución de la producción de insulina reducen la captación de glucosa y la utilización por el músculo esquelético y se impide la supresión de la producción de glucosa hepática mediada por la insulina. Dado que la enfermedad avanza aumentando los niveles de glucosa en sangre, se observa hiperglucemia postprandial que
15 después de un desarrollo posterior conduce a un estado de hiperglucemia en ayunas.

La diabetes de Tipo II es un componente de un grupo de enfermedades conocido como síndrome metabólico que comprende diversos trastornos que incluyen intolerancia a glucosa/resistencia a insulina, hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad. Para los pacientes con diabetes de Tipo II que padecen mal control glucémico la causa de
20 preocupación principal son las complicaciones crónicas, tales como, retinopatía, nefropatía, neuropatía y aterosclerosis.

Los tratamientos actualmente disponibles para la diabetes de Tipo II varían desde aumentar el ejercicio junto con reducir la ingesta de calorías a, cuando fracasan otras opciones de tratamiento, la inyección de insulina exógena. Dentro de este intervalo de tratamientos hay diversos agentes farmacológicos orales que pueden administrarse individualmente o, para pacientes en los que la enfermedad está más avanzada, en combinación para
25 conseguir un mejor control glucémico.

Los agentes farmacológicos orales actuales incluyen sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida) y glinidas que estimulan a las células β pancreáticas, aumentando la secreción de insulina. Así mismo, la acarbosa que es un inhibidor de la α -glucosidasa, reduce la tasa de digestión de hidratos de carbono intestinales y por lo tanto la absorción. Las biguanidinas, tales como metformina y glitazonas, contrarrestan la resistencia a insulina
30 disminuyendo la producción de glucosa hepática y aumentando la sensibilidad a la insulina muscular. Las glitazonas (tiazolidinodionas) ejercen su acción actuando como agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) y más particularmente como agonista del receptor PPAR- γ .

Como una consecuencia de los efectos secundarios asociados con los agentes farmacológicos orales actuales, en concreto, hipoglucemia inducida por sulfonilurea y glinida, molestias gastrointestinales inducidas por acarbosa, acidosis láctica inducida por metformina y toxicidad hepática inducida por glitazona, continúa siendo necesario el desarrollo de agentes antidiabéticos orales alternativos.
35

Existe una gran diversidad de estrategias alternativas para el control glucémico actualmente en investigación. Las estrategias alternativas en investigación incluyen, tratamiento con agonistas de PPAR- α o PPAR- δ , agonistas del receptor X retinoideo (RXR), inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B) e inhibidores de glucógeno sintasa quinasa (GSK)-3.
40

La dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) es una glucoproteína ampliamente expresada presente en las células de la mayor parte de los tejidos, incluyendo riñón, tracto gastrointestinal e hígado y es responsable de la degradación rápida de diversos péptidos reguladores incluyendo las hormonas incretina, péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) y polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa (GIP). El GLP-1 se libera desde la pared del tracto intestinal al interior de la corriente sanguínea en respuesta a la ingestión de nutrientes y es un componente íntegro en el control fisiológico de la liberación de insulina, y por lo tanto en la regulación de la glucosa en sangre. La inhibición de la DPP-IV mejora los mecanismos homeostáticos normales de organismo dando como resultado mayores niveles de GLP-1, lo que conduce a mayores concentraciones de insulina en plasma y por tanto a regular la glucosa en sangre.
45

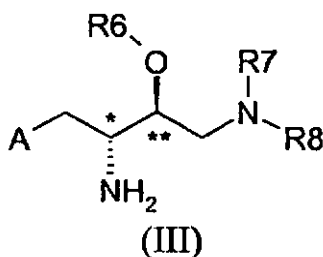
Ventajosamente, los inhibidores de la DPP-IV en la utilización de los mecanismos homeostáticos normales del organismo, los niveles de insulina solo aumentarán en momentos apropiados tales como en respuesta a la ingestión de nutrientes. Este modo de acción reduce significativamente el riesgo de hipoglucemia, y destaca el interés de los inhibidores de la DPP-IV como una diana para el desarrollo de agentes antidiabéticos orales alternativos.
50

En la técnica se han descrito compuestos que son inhibidores de la DPP-IV y que pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes. Estos compuestos incluyen derivados de tiazolidina (por ejemplo, Drugs of the Future, (2001) 26: 859-864, documentos WO 99/61431, US 6110949, WO 03/037327) y derivados de pirrolidina (por ejemplo, Diabetes, (2002) 51: 1461-1469, documentos WO 98/19998, WO 01/40180, WO 03/037327). Otros compuestos incluyen
55

derivados de piperidina, piperizina y morfolina (por ejemplo, documentos WO 03/000181, WO 03/082817). Aún otros incluyen derivados de piridina (por ejemplo, documentos WO 03/068748, 03/068757, WO 05/042488).

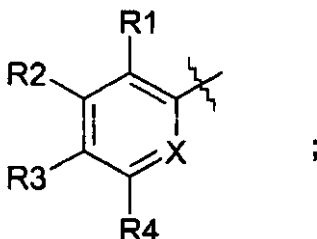
La presente invención se refiere a compuestos unidos en posición 1 amino que son inhibidores de la enzima DPP-IV, a composiciones farmacéuticas que los contienen como principio activo, a procedimientos para el tratamiento o prevención de enfermedades en las que está involucrada la enzima DPP-IV, a su uso como medicamentos y a su uso en la fabricación de medicamentos para el tratamiento o prevención de enfermedades, tales como diabetes y particularmente diabetes de Tipo II, en las que está involucrada la enzima DPP-IV.

Los compuestos de la presente invención se describen por la fórmula estructural III:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
en la que

A es



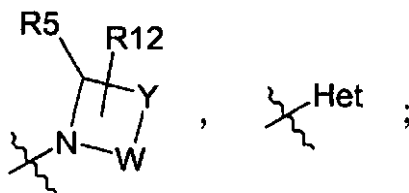
15 R1 se selecciona entre H, halo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, CN e hidroxil;
R2, R3 y R4 se seleccionan independientemente entre H, halo, metilo, etilo, metoxi, haloalquilo C₁-C₂, haloalcoxi C₁, CN e hidroxil;

X se selecciona entre CH, CF y N;

R6 se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆;

20 R7 se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, alquil C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ e hidroxialquilo C₂-C₆;

R8 se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, alquil C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₂-C₆, -C(O)R₉ y -SO₂R₉, o R7 y R8 se combinan para formar



25 R9 se selecciona entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆ y alquilheteroarilo C₁-C₆;

R5 se selecciona entre H, halo, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆;

Y se selecciona entre -CH₂-Y', -CH₂-CH₂-Y'', -Y'-CH₂-, -Y'-CH₂-CH₂- y -CH₂-Y''-CH₂-;

Y' se selecciona entre CR₁₁, CR₁₅ y S;

30 Y'' se selecciona entre CR₁₁, CR₁₅, NR₁₆, N-CH₃, CHF, CF₂, O y S;

W se selecciona entre CR₁₀ y CR₁₅

R10 se selecciona entre H, halo, -C(O)NR₁₃R₁₄, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆ e hidroxil alquilo C₁-C₆;

35 R11 y R12 se seleccionan independientemente entre H, halo, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, CN e hidroxil;

R13 y R14 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo,

alquilarilo C₁-C₆ y alquiheteroarilo C₁-C₆ o R13 y R14 se combinan con el N de -C(O)NR13R14 para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros;

R15 se combina con R11 o R12 para formar un fenilo o anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃;

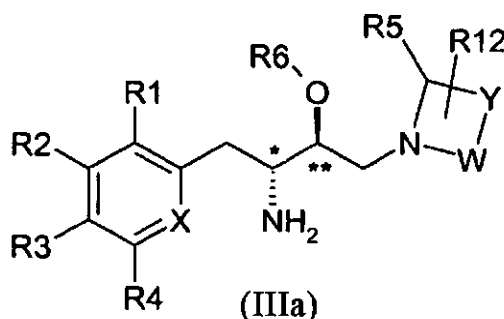
5 R16 se combina con R11 o R12 para formar un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃;

en la que R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13 o R14 son arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆ o alquiheteroarilo C₁-C₆, los sustituyentes arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃;

10 Het es un anillo heteroarilo de 5 miembros engarzado con N, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃, CF₃, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₄ o alquiheteroarilo C₁-C₄, o un anillo heteroarilo de 5 miembros engarzado con N, condensado con fenilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃;

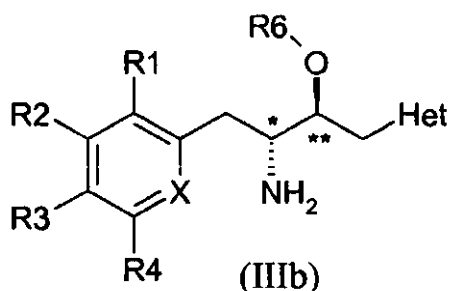
15 con la condición de que un compuesto de fórmula III no sea (2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 1-(3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico.

Una especie preferida de los compuestos de fórmula III son compuestos de fórmula IIIa:



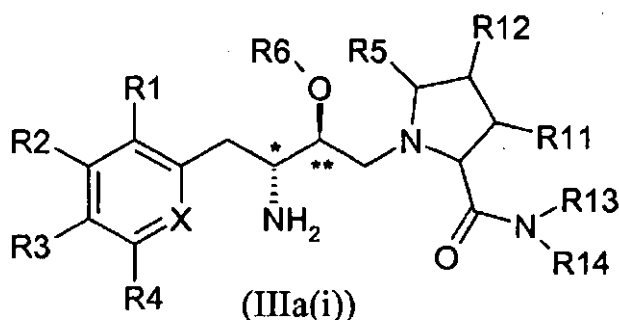
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X, Y, W, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R12 son como se definen en el presente documento.

20 Una especie preferida de los compuestos de fórmula III son compuestos de fórmula IIIb:



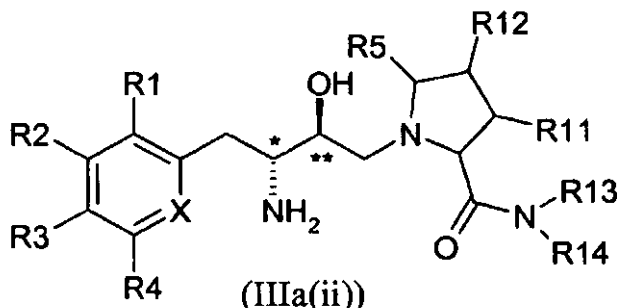
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que Het, R1, R2, R3, R4 y R6 son como se definen en el presente documento.

Una especie preferida de los compuestos de fórmula IIIa son compuestos de fórmula IIIa(i):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R11, R12, R13 y R14 son como se definen en el presente documento.

Una especie preferida de los compuestos de fórmula IIIa(i) son compuestos de fórmula IIIa(ii):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X, R1, R2, R3, R4, R5, R11, R12, R13 y R14 son como se definen en el presente documento.

En la presente invención, se prefiere que R1 y R4 se seleccionen independientemente entre H, F, Cl, CH₃ y CF₃, se prefiere más que R1 y R4 se seleccionen independientemente entre F, Cl y CH₃, más preferentemente R1 y R4 se seleccionan independientemente entre F y Cl, lo más preferido es que R1 sea F y R4 sea Cl o F.

10 En la presente invención, se prefiere que R2 y R3 se seleccionen independientemente entre H, F, Cl, CH₃ y CF₃, se prefiere más que R2 y R3 se seleccionen independientemente entre H, F y Cl, más preferentemente R2 y R3 se seleccionan independientemente entre H y F, lo más preferido es que R2 es H y R3 sea F.

En la presente invención, se prefiere que cuando X sea N, R1 se seleccione entre H, F y CH₃.

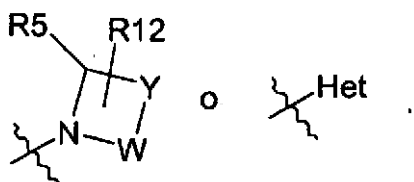
En la presente invención, se prefiere que X se seleccione entre CH y CF, lo más preferido es que X sea CH.

15 En la presente invención, se prefiere que R5 se seleccione entre H, F, Cl, CH₃ y OCH₃, lo más preferido es que R5 sea H.

En la presente invención, se prefiere que R6 se seleccione entre CH₃ y H, lo más preferido es que R6 sea H.

20 En la presente invención, se prefiere que R7 se seleccione entre H, alquilo C₁-C₄ y alquilarilo C₁-C₄, más preferentemente R7 se selecciona entre H, metilo, etilo, propilo, isopropilbencilo, feniletilo y fenilpropilo, más preferentemente R7 se selecciona entre H metilo, etilo e isopropilo, más preferentemente R7 es H o metilo.

En la presente invención, se prefiere que R8 se seleccione entre H, alquilo C₁-C₄, alquilarilo C₁-C₄ y -C(O)R₉, más preferentemente R8 se selecciona entre H, metilo, etilo, propilo, isopropilbencilo, feniletilo, fenilpropilo y -C(O)R₉, más preferentemente R8 se selecciona entre metilo, feniletilo, fenilpropilo y -C(O)R₉, más preferentemente R8 es -C(O)R₉, lo más preferido es que R7 y R8 se combinen para formar



25 En la presente invención, se prefiere que R9 se seleccione entre alquilo C₁-C₄, arilo y alquilarilo C₁-C₄, más preferentemente R9 se selecciona entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, bencilo, feniletilo y fenilpropilo, más preferentemente R9 se selecciona entre metilo, feniletilo y fenilpropilo, lo más preferido es que R9 sea metilo.

30 Cuando en la presente invención, R7 y R8 se combinan para formar un sustituyente, se prefiere que R7 y R8 se combinen para formar

imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo o triazolilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃; preferentemente, R16 se combina con R11 o R12 para formar un sustituyente pirrolilo, imidazolilo o triazolilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃; lo más preferentemente, R16 se combina con R11 o R12 para formar un sustituyente 1,2,3-triazolilo o 1,2,4 triazolilo, opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃.

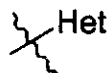
En la presente invención, se prefiere que W sea CR15, en la que R15 se combina con R11 o R12 para formar un sustituyente fenilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo o triazolilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃; preferentemente, R15 se combina con R11 o R12 para formar un sustituyente fenilo, pirrolilo, pirazolilo o imidazolilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃; lo más preferentemente, R15 se combina con R11 o R12 para formar un sustituyente fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃.

En la presente invención, se prefiere que W sea CR10, en la que R10 es C(O)NR13R14 y en la que R13 y R14 son como se definen en el presente documento.

En la presente invención, se prefiere que R12 se seleccione entre H, F, Cl, CH₃ y OCH₃, lo más preferido es que R12 sea H.

En la presente invención, se prefiere que R13 y R14 se seleccionen independientemente entre H, alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, alquilheteroarilo C₁-C₄ y alquilarilo C₁-C₄, en los que los sustituyentes arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃, más preferentemente R13 y R14 se seleccionan independientemente entre H, metilo, isopropilo, t-butilo, fenilo, bencilo, 1-metilbencilo y 1,1-dimetilbencilo, en los que los sustituyentes fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃, lo más preferido es que R13 sea H y R14 sea t-butilo.

Cuando en la presente invención, R7 y R8 se combinan para formar un sustituyente, se prefiere que R7 y R8 se combinen para formar



en la que Het es como se define en el presente documento.

En la presente invención, se prefiere que Het se seleccione entre un sustituyente pirrol, pirazol, imidazol, triazol o tetrazol, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃, CF₃, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₄ y alquilheteroarilo C₁-C₄; preferentemente Het se selecciona entre un sustituyente pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃, CF₃, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₄ y alquilheteroarilo C₁-C₄; preferentemente, Het se selecciona entre un sustituyente pirazolilo o triazolilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃, CF₃, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₄ y alquilheteroarilo C₁-C₄; más preferentemente, Het se selecciona entre 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo y 1,2,4-triazol-1-ilo opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃, CF₃, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₄ y alquilheteroarilo C₁-C₄; más preferentemente, Het es 1,2,4-triazol-1-ilo opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃, CF₃, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₄ y alquilheteroarilo C₁-C₄.

En la presente invención, se prefiere que Het se seleccione entre un sustituyente pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo o triazolilo condensado con fenilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃; preferentemente Het se selecciona entre un sustituyente pirazolilo o triazolilo condensado con fenilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃; más preferentemente Het es benzotriazol-1-ilo, benzotriazol-2-ilo, indazol-1-ilo, indazol-2-ilo o benzoimidazol-1-ilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃; lo más preferido, Het es benzotriazol-1-ilo o benzotriazol-2-ilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula III actúan como inhibidores de la enzima DPP-IV *in vitro*. Más particularmente los compuestos de fórmula III muestran selectividad para la inhibición de la enzima DPP-IV sobre la enzima DPP8 y/o DPP9.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un producto farmacéutico; y un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de diabetes de tipo II, obesidad, hiperglicemia o un trastorno lipídico.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno lipídico, en el que dicho trastorno lipídico se selecciona entre dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajas y LDL altas.

5 Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la diabetes de tipo II, obesidad, hiperglicemia o un trastorno lipídico.

10 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno lipídico, en el que dicho trastorno lipídico se selecciona entre dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajas y LDL altas.

Como se usa a lo largo de la presente memoria descriptiva, debe entenderse que cuando se califica un grupo por "definido en el presente documento" o "que se define en el presente documento" dicho grupo abarca la primera aparición y la definición más amplia, así como todas y cada una de las definiciones particulares para dicho grupo.

15 Como se usa en el presente documento, el término "halo", a menos que se indique otra cosa, designa el total de los cuatro halógenos, es decir, F, Cl, Br y I. Son halógenos preferidos F o Cl, el más preferido es F.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y se refiere a cadenas de alquilo C₁-C₆, preferentemente cadenas de alquilo C₁-C₄.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C₁-C₄" incluye grupos alquilo de cadena lineal y de cadena ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo C₁-C₄ preferidos incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C₂-C₆" incluye grupos alquilo de cadena lineal y de cadena ramificada, tales como etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, t-butilo, pentilo, iso-pentilo, 1,2-dimetilpropilo y hexilo. Los grupos alquilo C₂-C₆ preferidos incluyen etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo y t-butilo.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo C₁-C₆" incluye grupos alquilo de cadena lineal y de cadena ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, t-butilo, pentilo, iso-pentilo, 1,2-dimetilpropilo y hexilo. Los grupos alquilo C₁-C₆ preferidos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo y t-butilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento, engarzado a un átomo de oxígeno.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C₁-C₄" incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso-butoxi, t- butoxi. Los grupos alcoxi C₁-C₄ preferidos incluyen metoxi, etoxi e isopropoxi.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi C₁-C₆" incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi y 1,2-dimetilpropoxi. Los grupos alcoxi C₁-C₆ preferidos incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi y *terc*-butoxi.

35 Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento, en el que uno o más de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente halo como se define en el presente documento, pudiendo estar dicho reemplazo en cualquier sitio en la cadena de alquilo.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "haloalquilo C₁-C₂" incluye fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, cloroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-dicloroetilo, 1,1-dicloroetilo, 1,1,1- trifluorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "haloalquilo C₁-C₄" incluye fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, cloroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-dicloroetilo, 1,1-dicloroetilo, 1,1,1- trifluoroetilo, 1,1,1-trifluoropropilo y 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilo. Los grupos haloalquilo C₁-C₄ preferidos incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetil trifluorometil 1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo y 1,1,1-trifluoroetilo, los más preferidos son fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "haloalquilo C₁-C₆" incluye fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, cloroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-dicloroetilo, 1,1-dicloroetilo, 1,1,1- trifluoroetilo, 1,1,1-trifluoropropilo y 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilo. Los grupos haloalquilo C₁-C₆ preferidos incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetil trifluorometil 1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo y 1,1,1-trifluoroetilo, los más preferidos son fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se define en el presente documento, en el que uno o más de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente halo como se define en el presente documento, pudiendo estar dicho reemplazo en cualquier sitio en la cadena de alquilo.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "haloalcoxi C₁" incluye fluorometoxi, clorometoxilo, difluorometoxi, diclorometoxi, trifluorometoxi. Los grupos haloalcoxi C₁ preferidos incluyen fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "haloalcoxi C₁-C₄" incluye fluorometoxi, clorometoxi, difluorometoxi, diclorometoxi, trifluorometoxi, 1,2-difluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi, 1,2-dicloroetoxi, 1,1-dicloroetoxi, 1,1,1-trifluoroetoxi, 1,1,1-trifluoropropoxi y 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropoxi. Los grupos haloalcoxi C₁-C₄ preferidos incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,2-difluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi y 1,1,1-trifluoroetoxi, los más preferidos son fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,2-difluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi y 1,1,1-trifluoroetoxi.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "haloalcoxi C₁-C₆" incluye fluorometoxi, clorometoxi, difluorometoxi, diclorometoxi, trifluorometoxi, 1,2-difluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi, 1,2-dicloroetoxi, 1,1-dicloroetoxi, 1,1,1-trifluoroetoxi, 1,1,1-trifluoropropoxi y 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropoxi. Los grupos haloalcoxi C₁-C₆ preferidos incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,2-difluoroetoxi y 1,1,1-trifluoroetoxi, los más preferidos son fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,2-difluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi y 1,1,1-trifluoroetoxi.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "hidroxialquilo C₂-C₆" se refiere a un grupo alquilo C₂-C₆ como se define en el presente documento, en el que uno de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente OH, pudiendo estar dicho reemplazo en cualquier sitio en la cadena de alquilo, e incluye 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxisopropilo, 3-hidroxibutilo y 4-hidroxibutilo. Los grupos hidroxialquilo C₂-C₆ preferidos incluyen etanol, isopropanol y n-propanol.

25 Como se usa en el presente documento, el término "hidroxi alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ como se define en el presente documento, en el que uno de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente OH, pudiendo estar dicho reemplazo en cualquier sitio en la cadena de alquilo, e incluye hidroxi metilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxisopropilo, 3-hidroxibutilo y 4-hidroxibutilo. Los grupos hidroxialquilo(C₁-C₆) preferidos incluyen metanol, etanol, isopropanol y n-propanol.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁-C₄-O-alquilo C₁-C₄" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₄ como se define en el presente documento, en el que uno de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente de oxígeno, pudiendo estar dicho reemplazo en cualquier sitio en la cadena de alquilo, en el que el sustituyente de oxígeno está acoplado a un grupo alquilo C₁-C₄ adicional como se define en el presente documento, e incluye metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, *terc*-butoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, isopropoxietilo y *terc*-butoxietilo. Los grupos alquil C₁-C₄-O-alquilo C₁-C₄ preferidos incluyen metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo y etoxietilo.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo C₂-C₆ como se define en el presente documento, en el que uno de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente de oxígeno, pudiendo estar dicho reemplazo en cualquier sitio de la cadena de alquilo, en el que el sustituyente de oxígeno está acoplado a un grupo alquilo C₂-C₆ adicional como se define en el presente documento, e incluye etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, *terc*-butoximetilo, pentoximetilo, metoxietilo, propoxietilo, isopropoxietilo, *terc*-butoxietilo y pentoxietilo. Los grupos alquil C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆ preferidos incluyen etoximetilo y etoxietilo.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquil C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ como se define en el presente documento, en el que uno de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente de oxígeno, pudiendo estar dicho reemplazo en cualquier sitio de la cadena de alquilo, en el que el sustituyente de oxígeno está acoplado a un grupo alquilo C₁-C₆ adicional como se define en el presente documento, e incluye metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, *terc*-butoximetilo, pentoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, isopropoxietilo, *terc*-butoxietilo y pentoxietilo. Los grupos alquil C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆ preferidos incluyen metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo y etoxietilo.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "cicloalquilo C₃-C₆" se refiere a un radical hidrocarburo cíclico, monovalente, saturado, sin sustituir que tiene de 3 a 6 átomos de carbono e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y ciclopentilo. Son grupo cicloalquilo C₃-C₆ preferidos ciclopropilo y ciclohexilo.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromático mono o policíclico e incluye fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. El grupo arilo preferido es fenilo.

55 Como se usa en el presente documento, el término "alquilarilo C₁-C₄" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₄ como se define en el presente documento, en el que uno de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente arilo como se define en el presente documento, pudiendo estar dicho reemplazo en cualquier sitio en la cadena de alquilo, e incluye bencilo, feniletilo, fenilpropilo, 1-metilbencilo, fenilbutilo, 1,1-dimetilbencilo, naftilmetilo, naftiletilo, naftilpropilo, naftilisopropilo, naftilbutilo, naftil-t-butilo. Los grupos alquilarilo C₁-C₄ preferidos incluyen bencilo, feniletilo, 1-

metilbencilo y 1,1-dimetilbencilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilarilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ como se define en el presente documento, en el que uno de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente arilo como se define en el presente documento, pudiendo estar dicho reemplazo en cualquier sitio en la cadena de alquilo, e incluye bencilo, feniletilo, fenilpropilo, 1-metilbencilo, fenilbutilo, 1,1-dimetilbencilo, naftilmetilo, naftiletilo, naftilpropilo, naftilisopropilo, naftilbutilo, naftil-t-butilo. Los grupos alquilarilo C₁-C₆ preferidos incluyen bencilo, feniletilo, 1-metilbencilo y 1,1-dimetilbencilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" incluye grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos e incluye heteroarilo de 5-6 miembros y heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros.

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "heteroarilo de 5-6 miembros" se refiere a un grupo aromático monocíclico con un total de 5 o 6 átomos del anillo, en el que cada uno de 1 a 4 de dichos átomos se selecciona independientemente entre N, O y S. Los grupos preferidos tienen 1, 2 o 3 átomos en el anillo, seleccionándose cada uno de ellos independientemente entre N, O y S. Los ejemplos de heteroarilo de 5 miembros incluyen pirrolilo (también llamado azolilo), furanilo, tienilo, pirazolilo (también llamado 1H-pirazolilo y 1,2-diazolilo), imidazolilo, 15 oxazolilo (también llamado 1,3-oxazolilo), isoxazolilo (también llamado 1,2-oxazolilo), tiazolilo (también llamado 1,3-tiazolilo), isotiazolilo (también llamado 1,2-tiazolilo), triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo y tiatriazolilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 6 miembros incluyen piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo.

"Pirrolilo", como se usa en el presente documento, incluye pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo y pirrol-3-ilo.

20 "Furanilo" (también llamado "furilo"), como se usa en el presente documento, incluye furan-2-ilo y furan-3-ilo (también llamado 2-furilo y 3-furilo). Se prefiere furan-2-ilo.

"Tienilo" (también llamado "tiofenilo"), como se usa en el presente documento, incluye tien-2-ilo y tien-3-ilo (también llamado 2-tiofenilo y 3-tiofenilo).

25 "Pirazolilo", como se usa en el presente documento, incluye pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo y pirazol-5-ilo (también llamado 1-pirazol, 3-pirazol, 4-pirazol y 5-pirazol). Se prefiere pirazol-1-ilo.

"Imidazolilo", como se usa en el presente documento, incluye imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo e imidazol-5-ilo. Se prefieren imidazol-1-ilo e imidazol-2-ilo.

"Oxazolilo", como se usa en el presente documento, incluye oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo.

"Isoxazolilo", como se usa en el presente documento, incluye isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo e isoxazol-5-ilo.

30 "Tiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo (también llamado 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo).

"Isotiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo e isotiazol-5-ilo.

35 "Triazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo y 1,2,4-triazol-5-ilo. Se prefieren 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo y 1,2,4-triazol-1-ilo.

"Oxadiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

"Tiadiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo (también llamado furazan-3-ilo) y 1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

40 "Tetrazolilo", como se usa en el presente documento, incluye tetrazol-1-ilo y tetrazol-5-ilo.

"Oxatriazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3,4-oxatriazol-5-ilo y 1,2,3,5-oxatriazol-4-ilo.

"Tiatriazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3,4-tiatriazol-5-ilo y 1,2,3,5-tiatriazol-4-ilo.

"Piridinilo" (también llamado "piridilo"), como se usa en el presente documento, incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo (también llamado 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo).

45 "Pirimidilo", como se usa en el presente documento, incluye pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, pirimid-5-ilo y pirimid-6-ilo.

"Piridazinilo", como se usa en el presente documento, incluye piridazin-3-ilo y piridazin-4-ilo. "Pirazinilo", como se usa en el presente documento, incluye pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo.

"Triazinilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo,

1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,3- triazin-4-ilo y 1,2,3-triazin-5-ilo.

- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión "heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros" se refiere a un grupo aromático bicíclico condensado con un total de 8, 9 o 10 átomos en el sistema de anillos, en el que cada uno de 1 a 4 de dichos átomos se selecciona independientemente entre N, O y S. Los grupos preferidos tienen de 1 a 3 átomos en el sistema de anillos, seleccionándose cada uno de los mismos independientemente entre N, O y S. Los grupos heteroarilo bicíclicos de 8 miembros adecuados incluyen imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, tieno[3,2-b]tienilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo y tieno[2,3-d]imidazolilo. Los grupos heteroarilo bicíclicos de 9 miembros adecuados incluyen indolilo, isoindolilo, benzofuranilo (también llamado benzo[b]furanilo), isobenzofuranilo (también llamado benzo[c]furanilo), benzotienilo (también llamado benzo[b]tienilo), isobenzotienilo (también llamado benzo[c]tienilo), indazolilo, 10 benzoimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-benzoisoxazolilo, 2,1-benzoisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, purinilo e imidazo[1,2-a]piridina. Los grupos heteroarilo bicíclicos de 10 miembros adecuados incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,5-naftiridilo, 1,6-naftiridilo, 1,7-baftiridilo y 1,8-naftiridilo.
- 15 "Imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo e imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo.
- "Tieno[3,2-b]tienilo", como se usa en el presente documento, incluye tieno[3,2-b]tien-2-ilo, tieno[3,2-b]tien-3-ilo, tieno[3,2-b]tien-5-ilo y tieno[3,2-b]tien-6-ilo.
- 20 "Tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye tieno[2,3-d][1,3]tiazol-2-ilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazol-5-ilo y tieno[2,3-d][1,3]tiazol-6-ilo.
- "Tieno[2,3-d]imidazolilo", como se usa en el presente documento, incluye tieno[2,3-d]imidazol-2-ilo, tieno[2,3-d]imidazol-4-ilo y tieno[2,3-d]imidazol-5-ilo.
- "Indolilo", como se usa en el presente documento, incluye indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo e indol-7-ilo.
- 25 "Isoindolilo", como se usa en el presente documento, incluye isoindol-1-ilo, isoindol-2-ilo, isoindol-3-ilo, isoindol-4-ilo, isoindol-5-ilo, isoindol-6-ilo e isoindol-7-ilo.
- "Benzofuranilo", como se usa en el presente documento, incluye benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, benzofuran-4-ilo, benzofuran-5-ilo, benzofuran-6-ilo y benzofuran-7-ilo.
- 30 "Isobenzofuranilo", como se usa en el presente documento, incluye isobenzofuran-1-ilo, isobenzofuran-3-ilo, isobenzofuran-4-ilo, isobenzofuran-5-ilo, isobenzofuran-6-ilo e isobenzofuran-7-ilo.
- "Benzotienilo" (también llamado "benzotiofenilo"), como se usa en el presente documento, incluye benzotien-2-ilo, benzotien-3-ilo, benzotien-4-ilo, benzotien-5-ilo, benzotien-6-ilo y benzotien-7-ilo (también llamado 2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-benzo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo y 7-benzo[b]tiofenilo).
- 35 "Isobenzotienilo", como se usa en el presente documento, incluye isobenzotien-1-ilo, isobenzotien-3-ilo, isobenzotien-4-ilo, isobenzotien-5-ilo, isobenzotien-6-ilo e isobenzotien-7-ilo.
- "Indazolilo", como se usa en el presente documento, incluye indazol-1-ilo, indazol-3-ilo, indazol-4-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo y indazol-7-ilo. Se prefiere indazol-1-ilo.
- 40 "Bencimidazolilo", como se usa en el presente documento, incluye benzoimidazol-1-ilo, benzoimidazol-2-ilo, benzoimidazol-4-ilo, benzoimidazol-5-ilo, benzoimidazol-6-ilo y benzoimidazol-7-ilo. Se prefiere bencimidazol-1-ilo.
- "1,3-Benzoxazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,3-benzoxazol-2-ilo, 1,3-benzoxazol-4-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo y 1,3-benzoxazol-7-ilo.
- "1,2-Benzisoxazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2-benzoisoxazol-3-ilo, 1,2-benzoisoxazol-4-ilo, 1,2-benzoisoxazol-5-ilo, 1,2-benzoisoxazol-6-ilo y 1,2-benzoisoxazol-7-ilo.
- 45 "2,1-Benzisoxazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 2,1-benzoisoxazol-3-ilo, 2,1-benzoisoxazol-4-ilo, 2,1-benzoisoxazol-5-ilo, 2,1-benzoisoxazol-6-ilo y 2,1-benzoisoxazol-7-ilo.
- "1,3-Benzotiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1,3-benzotiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo y 1,3-benzotiazol-7-ilo.
- 50 "1,2-Benzoisotiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2-benzoisotiazol-3-ilo, 1,2-benzoisotiazol-4-ilo, 1,2-benzoisotiazol-5-ilo, 1,2-benzoisotiazol-6-ilo y 1,2-benzoisotiazol-7-ilo.

"2,1 -Benzoisotiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 2,1-benzoisotiazol-3-ilo, 2,1-benzoisotiazol-4-ilo, 2,1-benzoisotiazol-5-ilo, 2,1-benzoisotiazol-6-ilo y 2,1-benzoisotiazol-7-ilo.

"Benzotriazolilo", como se usa en el presente documento, incluye benzotriazol-1-ilo, benzotriazol-4-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzotriazol-6-ilo y benzotriazol-7-ilo. Se prefiere benzotriazol-1-ilo.

5 "1,2,3-Benzoxadiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3-benzoxadiazol-4-ilo, 1,2,3-benzoxadiazol-5-ilo, 1,2,3-benzoxadiazol-6-ilo y 1,2,3-benzoxadiazol-7-ilo.

"2,1,3-Benzoxadiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-6-ilo y 2,1,3-benzoxadiazol-7-ilo.

10 "1,2,3-Benzotiadiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-6-ilo y 1,2,3-benzotiadiazol-7-ilo.

"2,1,3-Benzotiadiazolilo", como se usa en el presente documento, incluye 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-6-ilo y 2,1,3-benzotiadiazol-7-ilo.

"Tienopiridinilo", como se usa en el presente documento, incluye tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo y tieno[3,2-b]piridinilo.

15 "Purinilo", como se usa en el presente documento, incluye purin-2-ilo, purin-6-ilo, purin-7-ilo y purin-8-ilo.

"Imidazo[1,2-a]piridinilo", como se usa en el presente documento, incluye imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo [1,2-a]piridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo y imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo.

20 "Quinolinilo", como se usa en el presente documento, incluye quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo.

"Isoquinolinilo", como se usa en el presente documento, incluye isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, iso-quinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo e isoquinolin-8-ilo.

"Cinnolinilo", como se usa en el presente documento, incluye cinnolin-3-ilo, cinnolin-4-ilo, cinnolin-5-ilo, cinnolin-6-ilo, cinnolin-7-ilo y cinnolin-8-ilo.

25 "Quinazolinilo", como se usa en el presente documento, incluye quinazolin-2-ilo, quinazolin-4-ilo, quinazolin-5-ilo, quinazolin-6-ilo, quinazolin-7-ilo y quinazolin-8-ilo.

"1,4-Naftiridilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,4-naftirid-2-ilo, 1,4-naftirid-3-ilo, 1,4-naftirid-5-ilo, 1,4-naftirid-6-ilo, 1,4-naftirid-7-ilo y 1,4-naftirid-8-ilo.

30 "1,5-Naftiridilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,5-naftirid-2-ilo, 1,5-naftirid-3-ilo, 1,5-naftirid-4-ilo, 1,5-naftirid-6-ilo, 1,5-naftirid-7-ilo y 1,5-naftirid-8-ilo.

"1,6-Naftiridilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,6-naftirid-2-ilo, 1,6-naftirid-3-ilo, 1,6-naftirid-4-ilo, 1,6-naftirid-5-ilo, 1,6-naftirid-7-ilo y 1,6-naftirid-8-ilo.

"1,7-Naftiridilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,7-naftirid-2-ilo, 1,7-naftirid-3-ilo, 1,7-naftirid-4-ilo, 1,7-naftirid-5-ilo, 1,7-naftirid-6-ilo y 1,7-naftirid-8-ilo.

35 "1,8-Naftiridilo", como se usa en el presente documento, incluye 1,8-naftirid-2-ilo, 1,8-naftirid-3-ilo, 1,8-naftirid-4-ilo, 1,8-naftirid-5-ilo, 1,8-naftirid-6-ilo y 1,8-naftirid-7-ilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquiheteroarilo C₁-C₄" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₄ como se define en el presente documento, en el que uno de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente heteroarilo como se define en el presente documento, pudiendo estar dicho reemplazo en cualquier sitio en la cadena de alquilo, e incluye tiofenilmetilo, tiofeniletilo, tiofenilpropilo, tiofenilbutilo, furanilmetilo, furaniletilo, furanilpropilo, furanilbutilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, pirrolilpropilo, pirrolilbutilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, imidazolilpropilo, imidazolilbutilo, triazolilmetilo, triazoliletilo, triazolilpropilo, triazolilbutilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, piridinilpropilo, piridinilbutilo, quinolinilmetilo, quinoliniletilo, quinolinilpropilo y quinolinilbutilo. Los alquiheteroarilo C₁-C₄ preferidos incluyen tiofenilmetilo, tiofeniletilo, furanilmetilo, furaniletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, triazolilmetilo y triazoliletilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquiheteroarilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ como se define en el presente documento, en el que uno de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente heteroarilo como se define en el presente documento, pudiendo estar dicho reemplazo en cualquier sitio en la cadena de alquilo, e incluye tiofenilmetilo, tiofeniletilo, tiofenilpropilo, tiofenilbutilfuranilmetilo, furaniletilo, furanilpropilo, furanilbutilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, pirrolilpropilo, pirrolilbutilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo,

imidazolilpropilo, imidazolilbutilo, triazolilmetilo, triazoliletilo, triazolilpropilo, triazolilbutilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, piridinilpropilo, piridinilbutilo, quinolinilmetilo, quinoliniletilo, quinolinilpropilo y quinolinilbutilo. Los alquilheteroarilo C₁-C₆ preferidos incluyen tiofenilmetilo, tiofeniletilo, furanilmetilo, furaniletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, triazolilmetilo y triazoliletilo.

- 5 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo de 5 miembros engarzado con N" se refiere a un grupo aromático monocíclico con un total de 5 átomos en el anillo, en el que de 1 a 4 de dichos átomos son N. Los grupos preferidos tienen 1, 2 o 3 átomos en el anillo que son cada uno N. Los ejemplos de anillos heteroarilo de 5 miembros engarzados con N incluyen pirrolilo (también llamado azolilo), pirazolilo (también llamado 1H-pirazolilo y 1,2-diazolilo), imidazolilo, triazolilo y tetrazolilo. Los anillos heteroarilo de 5 miembros engarzados con N incluyen
10 pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo y 1,2,4-triazol-1-ilo, se prefieren más 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo y 1,2,4-triazol-1-ilo, el más preferido es 1,2,4-triazol-1-ilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" se refiere a un anillo saturado que tiene de 4 a 8 átomos y, preferentemente 5 o 6 átomos, que incorpora el átomo de N de R9, teniendo opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, siendo el resto de los átomos carbono.

- 15 Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo de 4-8 miembros" incluyen azetidina, piroidina, piperidina, piperizina, morfolina y tiomorfolina.

Los compuestos de la presente invención pueden ser quirales, y se pretende que cualquiera de los enantiómeros, como enantiómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas racémicas de los mismos estén incluidos dentro del alcance de la invención. Además, cuando está presente en la molécula un doble enlace o un sistema de anillos total o parcialmente saturado, o más de un centro de asimetría o un enlace con rotabilidad restringida, pueden formarse diastereómeros. Se pretende que cualquiera de los diastereómeros, como diastereómeros separados, puros o parcialmente purificados, o mezclas de los mismos, estén incluidos dentro del alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquiera de las formas tautoméricas, que los compuestos sean capaces de formar, estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Por lo tanto, como sabe un experto en la materia, pueden existir determinados anillos en formas tautoméricas. La invención también incluye tautómeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos de fórmula III. Dichas variaciones se contempla que están dentro del alcance de la invención.

Los términos "R" y "S" se usan en el presente documento como se usan comúnmente en la química orgánica para indicar la configuración específica de un centro quiral. El término "R" (*rectus*) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación en sentido horario de prioridades de grupo (del mayor al segundo menor) cuando se ve a lo largo del enlace hacia el grupo de la menor prioridad. El término "S" (*sinister*) se refiere a aquella configuración de un centro quiral con una relación en sentido antihorario de prioridades de grupo (del mayor al segundo menor) cuando se ve a lo largo del enlace, hacia el grupo de la menor prioridad. La prioridad de los grupos está basada en sus números atómicos (en orden decreciente de número atómico). Una lista parcial de propiedades y una descripción de estereoquímica está contenida en "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher, y col., eds., 1974) en las páginas 103-120.

La designación "——" se refiere a un enlace que sobre sale hacia adelante del plano de la página. La designación "·····" se refiere a un enlace que sobre sale hacia detrás del plano de la página.

40 Los compuestos de fórmula III, cuando existen en forma de una mezcla diastereomérica, pueden separarse en pares diastereoméricos de enantiómeros mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo, o una mezcla de los mismos. El par de enantiómeros obtenidos de esta forma puede separarse en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo por el uso de un ácido ópticamente activo como agente de resolución. Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto de
45 fórmula III puede obtenerse por síntesis esteroespecífica, usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración conocida o a través de síntesis enantioselectiva.

La expresión "enriquecimiento enantiomérico", como se usa en el presente documento, se refiere al aumento en la cantidad de un enantiómero en comparación con el otro. Un procedimiento conveniente para expresar el enriquecimiento enantiomérico conseguido es el concepto de exceso enantiomérico, o "ee," que se halla usando la siguiente ecuación:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

en la que E1 es la cantidad del primer enantiómero y E2 es la cantidad del segundo enantiómero. Por lo tanto, si la proporción inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como se presenta en una mezcla racémica, y se consigue un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una proporción final de 70:30, el ee con respecto al primer

enantiómero es 40%. Sin embargo, si la proporción final es 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es 80%. Se prefiere un ee mayor al 90%, se prefiere más un ee de más del 95% y es especialmente más preferido un ee igual o mayor al 99%. El enriquecimiento enantiomérico se determina fácilmente por un experto en la materia usando técnicas y procedimientos convencionales, tal como cromatografía líquida de alto rendimiento o de gases con una columna quiral. La elección de la columna quiral adecuada, eluyen y condiciones necesarias para efectuar la separación del par enantiomérico entra dentro del conocimiento de un experto en la materia. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de fórmula I pueden prepararse por un experto en la materia utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos, tales como los que se describen por J. Jacques, y col., "Enantiomers. Racemates and Resolutions," John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E.L. Eliel y S.H. Wilen "Stereochemistry of Organic Compounds," (Wiley-Interscience 1994). Los ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o cromatografía quiral.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen (2S,3R)-3-Amino-4-fenil-1-[1,2,3]triazol-1-il-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-[1,2,3]triazol-2-il-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-[1,2,4]triazol-1-il-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-([3R,S]-3-fenil-pirrolidin-1-il)-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-(4-fenil-piperidin-1-il)-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-([3R,S]-3-fenil-piperidin-1-il)-butan-2-ol, amida del ácido (2S)-1-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil]-pirrolidin-2-carboxílico, (2S,3R)-3-amino-1-benzotriazol-1-il-4-fenil-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-1-benzotriazol-2-il-4-fenil-butan-2-ol, etilamida del ácido (2S)-1-[(2S,3R)-3-Amino-2-hidroxi-4-fenil-butil]-pirrolidin-2-carboxílico, (2S,3R)-3-amino-1-indazol-1-il-4-fenil-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-1-indazol-2-il-4-fenil-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-pirazol-1-il-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-1-imidazol-1-il-4-fenil-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-1-benzoimidazol-1-il-4-fenil-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-1-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-4-fenil-butan-2-ol, (2S,R)-3-amino-4-fenil-1-[(2S)-2-fenil-pirrolidin-1-il)-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-[(2R)-2-fenil-pirrolidin-1-il)-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-1-[(2S)-2-metiloximetil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-1-[(2S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-1-metilamino-4-fenil-butan-2-ol, N-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil]-N-metil-metanosulfonamida, N-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil]-N-metil-benzamida, N-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil]-N-metil-acetamida, *terc*-butilamida del ácido (S)-1-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil]-pirrolidin-2-carboxílico, (2S,3R)-3-amino-1-(metil-fenetilamino)-4-fenil-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-1-fenetilamino-4-fenil-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-1-bencilamino-4-fenil-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-1-dimetilamino-4-fenil-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-1-(bencil-metilamino)-4-fenil-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-1-(1,3-dihidro-iso-indol-2-il)-4-fenil-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il)-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-fenil-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-piperidin-1-il-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-pirrolidin-1-il-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-1-morfolin-4-il-4-fenil-butan-2-ol, *terc*-butilamida del ácido (S)-1-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-[2,5-difluoro-fenil]-butil]-pirrolidin-2-carboxílico, (2S,3R)-3-amino-4-(2,5-difluoro-fenil)-1-pirrolidin-1-il-butan-2-ol, (2S,3R)-3-amino-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-(2,5-difluoro-fenil)-butan-2-ol y N-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-(2,5-difluoro-fenil)-butil]-N-metil-acetamida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En general, cuando el término "farmacéutico" se usa como un adjetivo, significa sustancialmente no tóxico a organismos vivos. Por ejemplo, la expresión "sal farmacéutica", como se usa en el presente documento, se refiere a sales de los compuestos de fórmula III que son sustancialmente no tóxicas a organismos vivos. Véase, por ejemplo, Berge, S.M., Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. Dichas sales incluyen sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y de amonio alquiladas. También se conciben como sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables cualquiera de los hidratos que los compuestos de la presente invención puedan formar. Además, las sales farmacéuticamente aceptables comprenden sales de aminoácidos básicos. Las sales farmacéuticas típicas incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos de fórmula III con un ácido inorgánico u orgánico. Dichas sales se conocen como sales de adición de ácidos. Estas sales farmacéuticas frecuentemente tienen características de solubilidad mejoradas en comparación con el compuesto del cual derivan, y por tanto a menudo son más dadas para la formulación como líquidos o emulsiones.

El término "sal de adición de ácidos" se refiere a una sal de un compuesto de fórmula III preparada por reacción de un compuesto de fórmula III con un ácido mineral u orgánico. Como ejemplo de sales de adición de ácidos farmacéuticas véanse, por ejemplo, Berge, S.M., Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. Dado que los compuestos de la presente invención pueden ser básicos por naturaleza, reaccionan de acuerdo con cualquiera de una diversidad de ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácidos farmacéuticas. Las sales de adición de ácidos pueden obtenerse como productos directos de la síntesis de compuestos. En una alternativa, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contenga el ácido apropiado y la sal puede aislarse por evaporación del disolvente o, de otra manera, separando la sal y el disolvente.

Las sales farmacéuticas de la invención se forman típicamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III con una cantidad equimolar o excesiva de ácido o base. Los reactivos se combinan generalmente en un disolvente mutuo tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, benceno y similares para las sales de adición de ácidos.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticas preferidas son ácido clorhídrico y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes convencionales de bajo peso molecular usando procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica. Dichos solvatos también se contemplan como dentro del ámbito de la presente invención.

5 Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de las siguientes afecciones o enfermedades: hiperglucemia, baja tolerancia a glucosa, resistencia a insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, síndrome del intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa u otras afecciones inflamatorias, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedades neurodegenerativas, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome X, síndrome del ovario poliquístico, diabetes de tipo II, deficiencia de la hormona del crecimiento, neutropenia, trastornos neuronales, metástasis tumoral, hipertrofia prostática benigna, hipertensión, osteoporosis y otras afecciones que pueden tratarse o prevenirse por la inhibición de DPP-IV.

15 En un aspecto adicional de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una o más sustancias activas adicionales. Dichas sustancias activas adicionales pueden seleccionarse por ejemplo a partir de antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, agentes para el tratamiento de afecciones que dan como resultado o asociadas con la diabetes y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos resultantes o asociados con la obesidad. El siguiente conjunto lista diversos grupos de combinaciones.

20 Por tanto, en un aspecto adicional de la invención los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antidiabéticos. Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, análogos de insulina y derivados tales como los desvelados en el documento EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana, N^{εB29}-tetradecanoil des (B30), documento EP 214 826 y EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana Asp^{B28}, documento US 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, documento EP 368 187 (Aventis), por ejemplo Lantus® todas ellas incorporadas en el presente documento por referencia, los derivados de GLP-1 y derivados GLP-1 tales como los desvelados en el documento WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), que se incorpora en el presente documento por referencia, así como agentes hipoglucémicos activos por vía oral.

30 Los agentes hipoglucémicos activos por vía oral comprenden imidazolininas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinedionas, tiazolidinedionas, sensibilizadores de insulina, secretagogos de insulina tales como glimepirida, inhibidores de α-glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β por ejemplo abridores del canal de potasio tal como los desvelados en los documentos WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S) que se incorporan en el presente documento por referencia, o mitiglinida o el bloqueador del canal de potasio tal como BTS-67582, nateglinida, antagonistas de glucagón tal como los desvelados en los documentos WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), que se incorporan en el presente documento por referencia, GLP-1, miméticos de GLP-1 y agonistas de receptores de GLP-1 tales como los desvelados en los documentos WO00/42026 y WO0059887, otros inhibidores de DPP-IV, tales como isoleucina tiazolidinina (P32/98), NVP-DPP-728, LAF 237, P93/01, MK-0431 (sitagliptina) y BMS 477118, inhibidores de PTPasa (proteína tirosina fosfatasa), inhibidores de enzimas hepáticas implicados en la estimulación de gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de captación de glucosa, activadores de glucoquinasa (GK) tales como los desvelados en los documentos WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707 y WO 02/08209 (Hoffman La Roche) o los desvelados en los documentos WO 03/00262, WO 03/00267 y WO 03/15774 (AstraZeneca), que se incorporan en el presente documento por referencia, inhibidores de GSK-3 (glucógeno sintasa quinasa 3), compuestos que modifican el metabolismo de lípidos tales como agentes antilipídicos tales como inhibidores de HMG CoA reductasa (estatinas), compuestos que disminuyen la captación de alimento, ligandos de PPAR (receptores activados por proliferadores de peroxisomas), incluyendo los subtipos PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta, y agonistas de RXR (receptor X retinoide), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

45 En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con insulina o un análogo de insulina o derivado, tal como insulina humana N^{εB29}-tetradecanoil des (B30), insulina Asp^{B28} humana, insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, Lantus® o una preparación mezcla que comprende una o más de éstas.

50 En un aspecto adicional de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una sulfonilurea tal como glibenclamida, glipizida, tolbutamida, cloropamidem, tolazamida, glimepride, glicacide y gliburide.

En otro aspecto de la invención los presentes compuestos se administran en combinación con una biguanidina, por ejemplo metformina.

55 En otro aspecto adicional de la invención los presentes compuestos se administran en combinación con una meglitinida, por ejemplo repaglinida o nateglinida.

En otro aspecto más de la invención los presentes compuestos se administran en combinación con un sensibilizador de insulina tiazolidindiona por ejemplo troglitazona, ciglitazona, piolitazona, rosigitazona, isaglitazona, darglitazona,

englitazona, CS-011/CI-1037 o T 174 o los compuestos develados en los documentos WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292 (Dr. Reddy Research Foundation), que se incorpora en el presente documento por referencia.

5 En otro aspecto adicional de la invención, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con un sensibilizador de insulina, por ejemplo, tal como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 o los compuestos develados en los documentos WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 tal como ragaglitazar (NN 622 o (-) DRF 2725) (Dr. Reddy Research Foundation) y los documentos WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 63196, WO 00/63209, WO 00/63190 y 10 WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S), que se incorporan en el presente documento por referencia.

En un aspecto adicional de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un inhibidor de α -glucosidasa por ejemplo voglibosa, emiglitato, miglitol o acarbosa.

15 En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un agente que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glicazida, glicazida, BTS-67582 o repaglinida.

En otro aspecto adicional de la invención, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con nateglinida.

20 En otro aspecto adicional de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un agente antilipídico o un agente antihiperlipídico por ejemplo colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, probucol, dextrotiroxina, fenofibrato y oratorvastina.

En otro aspecto adicional de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con compuestos que disminuyen la ingesta de alimento.

25 En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con más de uno de los compuestos anteriormente mencionados por ejemplo en combinación con metformina y una sulfonilurea tal como gliburida; una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; rapaglinida y metformina, acarbosa y metformina, una sulfonilurea, metformina y troglitazona; insulina y sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y lovastatina; etc.

30 Un aspecto adicional de la invención, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antiobesidad o agentes reguladores del apetito. Dichos agentes pueden seleccionarse del grupo que consiste en agonistas CART (transcritos regulados por anfetamina cocaína), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC4 (melanocortina 4), agonistas de MC3 (melanocortina 3), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis tumoral) agonistas de CRF (factor liberador de corticotropina) antagonistas de CRF BP (proteína de unión a factor liberador de corticotropina) agonista de urocortina, agonistas β 3 adrenérgicos tales como 35 CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 o agonistas de AZ-40140 MSH (hormona estimuladora de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (colecistoquinina), inhibidores de la recaptación de serotonina tales como fluoxetina, seroxat o citalopram, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, compuestos mixtos de serotonina y noradrenérgicos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, agonistas de galanina, hormona del crecimiento, factores del crecimiento tales como prolactina o lactógeno placentario, compuestos liberadores de la hormona del crecimiento, agonistas de TRH (hormona liberadora de tireotropina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteína no acoplante 2 o 3), agonistas de leptina, 40 agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR (receptores activados por proliferadores de peroxisomas), moduladores de RXR (receptor X retinoide), agonistas de TR β , inhibidores de AGRP (proteína relacionada a Agouti), antagonistas de histamina H3, antagonistas opioides (tales como naltrexón), exendina-4, GLP-1 y factor neurotrófico ciliar (tal como axokina), antagonistas de receptores canaboides por ejemplo CB-1 (tal como rimonabant). 45

En otro aspecto de la invención, el agente antiobesidad es dexanfetamina o anfetamina.

En otro aspecto de la invención, el agente antiobesidad es leptina.

En otro aspecto de la invención, el agente antiobesidad es fenfluramina o exfenfluramina.

50 En otro aspecto de la invención, el agente antiobesidad es sibutramina.

En un aspecto adicional de la invención, el agente antiobesidad es orlistat.

En otro aspecto de la invención, el agente antiobesidad es mazindol o fentermina.

En otro aspecto adicional de la invención, el agente antiobesidad es fendimetrazina, dietilpropión, fluoxetina,

bupropión, topiramato o ecopipam.

Adicionalmente, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antihipertensivos. Como ejemplos de agentes antihipertensivos están los β bloqueadores tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores ACE (enzima convertidora de angiotensina) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloqueadores del canal de calcio tal como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamil y α -bloqueadores tales como doxazosin, urapidil, prazosin y terazosin. Puede hacerse referencia adicional a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton,PA, 1995.

10 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con inhibidores FAS.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con inactivadores químicos, inhibidores de lipasa sensible a hormonas, imidazolininas, inhibidores de 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, activador de la lipoproteína lipasa, activadores AMPK, fármacos inmunosupresores, nicotinamida, ASIS, antiandrógenos o inhibidores de carboxipeptidasa.

15 Debe entenderse que cualquier combinación adecuada de los compuestos de acuerdo con la invención con dieta y/o ejercicio, uno o más de los compuestos anteriormente mencionados y opcionalmente uno o más de otras sustancias activas se consideran que se encuentran dentro del ámbito de la presente invención.

Los compuestos de fórmula III pueden ser preparados como un compuesto en la técnica siguiendo diversos procedimientos algunos de los cuales se ilustran en los procedimientos y esquemas expuestos a continuación. El orden de etapas particular necesario para producir los compuestos de fórmula III depende del compuesto en particular que vaya a sintetizarse, del compuesto de partida y de la liabilidad relativa de los restos sustituidos. Los reactivos o materiales de partida se encuentran fácilmente disponibles por un experto en la técnica y hasta el punto de que no se encuentran disponibles en el mercado y fácilmente sintetizados por un experto en la materia siguiendo procedimientos convencionales normalmente empleados en la técnica junto con los diversos procedimientos y esquemas expuestos a continuación.

Los siguientes esquemas, preparaciones, ejemplos y procedimientos se proporcionan para aclarar mejor la realización práctica de la presente invención. Los expertos en la técnica reconocerán que pueden realizarse diversas modificaciones no alejándose del espíritu y alcance de la invención. Todas las publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva indican el nivel de los expertos en la técnica al cual pertenece la presente invención.

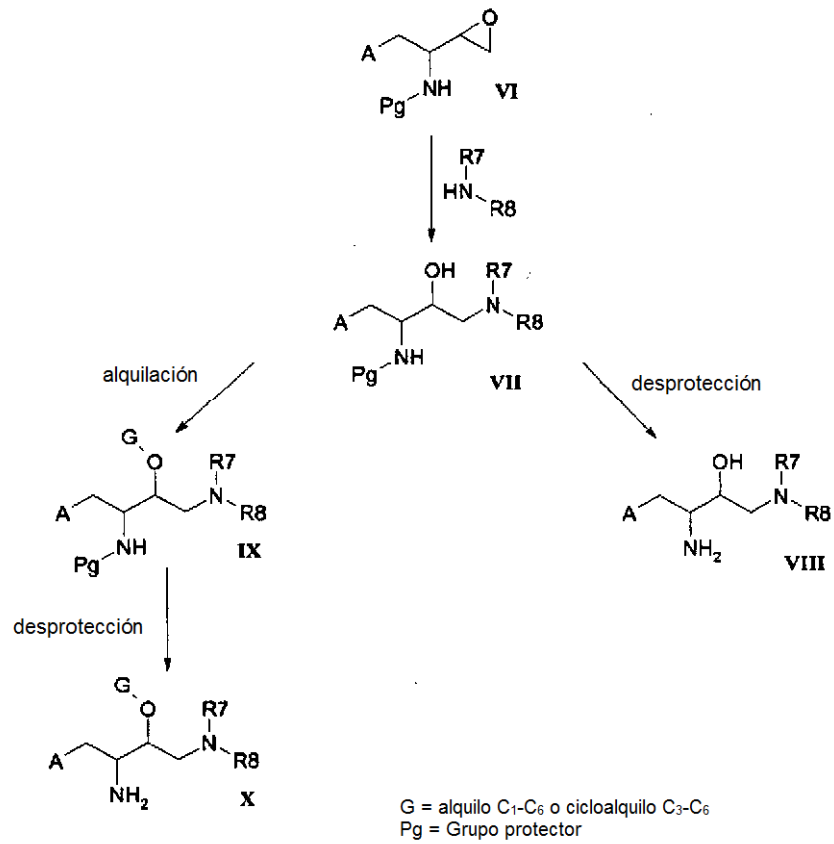
30 El tiempo óptimo para realizar las reacciones de los esquemas, preparaciones, ejemplos y procedimientos puede determinarse controlando el progreso de la reacción mediante técnicas cromatográficas convencionales. Además, se prefiere realizar las reacciones de la invención en una atmósfera inerte tal como, por ejemplo, argón o particularmente nitrógeno. La elección del disolvente es generalmente no crítica siempre que el disolvente empleado sea inerte a la reacción en curso y disuelva suficientemente a los reactivos para efectuar la reacción deseada. Los compuestos se aíslan preferentemente y se purifican antes de su uso en reacciones posteriores. Algunos compuestos pueden cristalizar fuera de la solución de reacción durante su formación y después recogerse por filtración, o el disolvente de reacción puede extraerse por extracción, evaporación o decantación. Los productos intermedios y finales de fórmula III pueden adicionalmente purificar si se desea mediante técnicas habituales tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice o alúmina.

40 Los grupos protectores adecuados incluyen los descritos en TW Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley y Sons, Nueva York, NY, 1991, en el presente documento a continuación denominado como "Greene". Greene indica condiciones apropiadas para la "protección" y "desprotección" de grupos protectores adecuados para usar por un experto en la técnica.

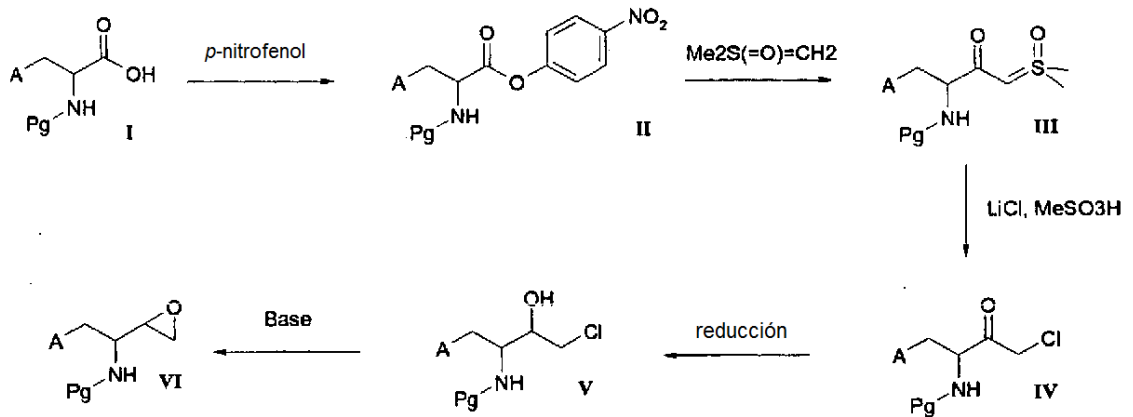
45 Un experto en la técnica apreciará que no todos los sustituyentes son compatibles con todas las condiciones de reacción. Estos compuestos pueden protegerse o modificarse en un punto conveniente en la síntesis mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como se muestra en los siguientes esquemas de reacción.

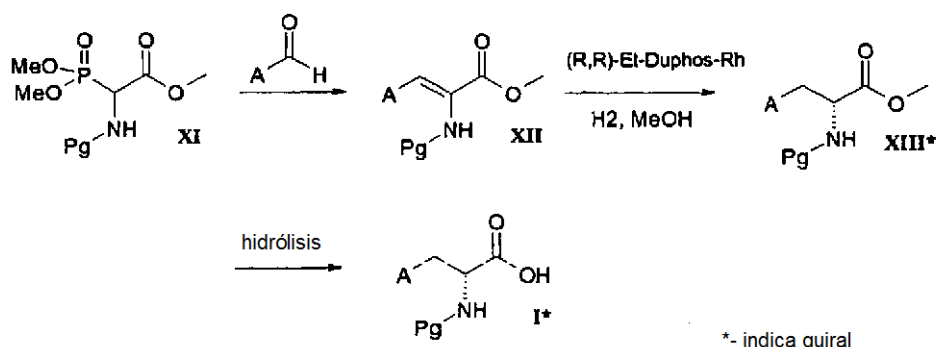
Esquema I



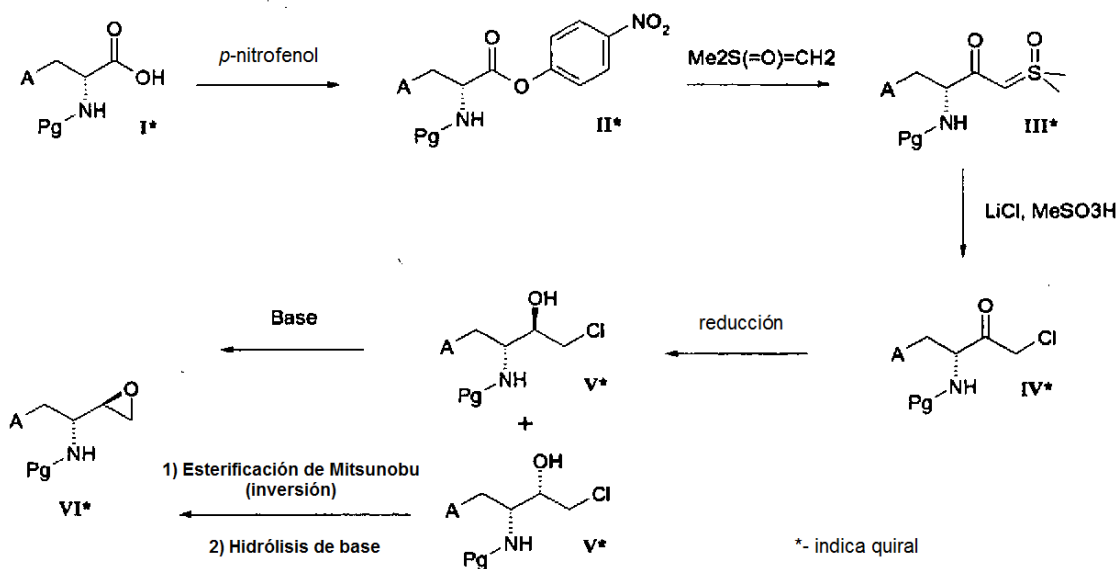
Esquema II



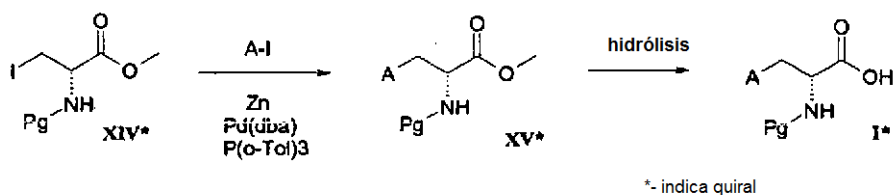
Esquema III



Esquema IV



Esquema V



El intermedio XV* del Esquema V se prepara de acuerdo con el procedimiento que se describe en Organic Syntheses, 2004, vol 81, 77.

5

Sección Experimental

Las abreviaturas usadas siguen la nomenclatura IUPAC-IUB. Las abreviaturas generales son ac., acuoso; equiv. equivalente (molar); HPLC, cromatografía líquida de alto rendimiento; THF, tetrahydrofurano; HOAc, ácido acético; DMSO, dimetilsulfóxido (predeuterado si es para RMN); EtOAc, acetato de etilo; EtOH, etanol; MeOH, metanol; DMF, dimetilformamida; DBU, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; HOBT, 1-hidroxibenzotriazol; EDCl, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida; LDA, diisopropilamida de litio; TMEDA, *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina; AIBN, 2,2'-azobisisobutironitrilo; Boc, butiloxi-carbonilo terciario; Cbz, benciloxi-carbonilo; EM, espectro de masas de electronebulización; TFA, ácido trifluoroacético; (R,R)-Et-DUPHOS-Rh, sal tetrafluoroborato o trifluorometanosulfonato de bis-((2R,5R)-2,5-dietilfosfolano)-benceno-(ciclooctadieno)-rodio (I). Todas las

10

concentraciones de solución se expresan como % de volumen /% de volumen, a menos que se indique otra cosa. Se obtuvieron reactivos de una diversidad de fuentes comerciales. RMN ¹H significa que se obtuvo un espectro de resonancia magnética de protón.

Procedimientos Generales de Reacción

5 **Procedimientos Generales de apertura de anillo Epóxido**

Procedimiento General 1

10 A una solución de epóxido (1 equiv.) en MeOH (0,2-0,5 M) se le añade el nucleófilo de amina (1-5 equiv.). Después de agitar 1-24 h a 50 °C, el disolvente se retira a presión reducida. Después, el residuo se reparte entre agua y un disolvente orgánico adecuado, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida para dar el producto, que puede purificarse si es necesario por cromatografía sobre gel de sílice.

Procedimiento General 2

15 A una solución de epóxido (1 equiv.) en EtOH (0,2-0,5 M) se le añade el nucleófilo de amina (1-5 equiv.). Después de agitar 4-24 h a 75 °C, el disolvente se retira a presión reducida. Después, el residuo se reparte entre agua y un disolvente orgánico adecuado, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida para dar el producto, que puede purificarse si es necesario por cromatografía sobre gel de sílice.

Procedimiento General 3

20 A una solución de epóxido (1 equiv.) en EtOH (0,2-0,5 M) se le añade el nucleófilo de amina (1-2 equiv.) y Cs₂CO₃ (0,2 equiv.). Después de agitar 16-24 h a 40 °C, el disolvente se retira a presión reducida. Después, el residuo se reparte entre agua y un disolvente orgánico adecuado, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida para dar el producto, que puede purificarse si es necesario por cromatografía sobre gel de sílice.

Procedimiento General 4

25 A una solución de epóxido (1 equiv.) en EtOH (0,2-0,5 M) se le añade el nucleófilo de amina (1,1 equiv.) y Cs₂CO₃ (0,2 equiv.). La solución se agita durante 28 min a 90 °C en un reactor de microondas y después el disolvente se retira a presión reducida. Después, el residuo se reparte entre agua y un disolvente orgánico adecuado, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida para dar el producto, que puede purificarse si es necesario por cromatografía sobre gel de sílice.

Procedimiento General para la acilación/sulfonilación

Procedimiento General 5

30 A una solución de amina (1 equiv.) y diisopropiletilamina (4 equiv.) en diclorometano (0,025-0,1 M) se le añade un haluro de acilo o haluro de sulfonilo (1 equiv.), y se remueve o agita durante 0,5-1 h a 20 °C. La mezcla de reacción se lava secuencialmente con agua, NaHCO₃ saturado (ac.), agua, ácido cítrico 1,0 M (ac.) y salmuera. Después, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida para dar el producto, que puede purificarse si es necesario por cromatografía sobre gel de sílice.

Procedimiento General para la hidrólisis de ésteres de amino protegidos por carbamato

35 **Procedimiento General 6**

40 A una solución de éster (1 equiv.) en una solución de 3:1 de THF:metanol (0,1 M) o 3:1 de THF:agua (0,1 M) se le añade hidróxido de litio (3 equiv.) en forma de un sólido o como una solución acuosa 1,0 N. Después de agitar durante 0,1 a 6 h, la mezcla de reacción se concentra parcialmente a presión reducida para retirar disolventes orgánicos. La solución acuosa resultante se lava con un disolvente orgánico adecuado, tal como acetato de etilo, se enfría a 0 °C, y después se acidifica a pH ~4 con HCl 1,0 N (ac.). Después, el producto se extrae en un disolvente orgánico adecuado, que después se seca sobre sulfato sódico o de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida para dar el producto, que puede purificarse si es necesario por cromatografía sobre gel de sílice.

Procedimientos Generales de Desprotección

Procedimiento General 7:

45 En una solución de amina protegida con Boc en un disolvente orgánico no prótico adecuado (0,01-0,5 M) a 0 °C-temperatura ambiente, se le añade una solución de HCl (1,0 M en éter dietílico o p-dioxano) y se agita durante 20-45 min. La retirada del disolvente a presión reducida proporciona el producto, que puede purificarse si es necesario por cromatografía normal o de fase inversa.

Procedimiento General 8:

A través de una solución de amina protegida con Boc en un disolvente orgánico no prático adecuado (0,01-0,5 M) a 0 °C-temperatura ambiente se burbujea gas de HCl durante 5-15 min. La retirada del disolvente a presión reducida proporciona el producto, que puede purificarse si es necesario por cromatografía normal o de fase inversa.

5 **Procedimiento General 9:**

A una solución de amina protegida con Boc en diclorometano (0,1-1 M) se le añade ácido trifluoroacético (1:3 v/v con disolvente de diclorometano). Después de agitar durante 1-20 h, el disolvente se concentra a presión reducida y el residuo se disuelve en metanol. La solución resultante se aplica a un cartucho SCX y después el cartucho se lava con MeOH. Después, la amina neutral se eluye de la columna con NH₃ 2 M en MeOH y después se concentra a presión reducida. El material resultante se disuelve en metanol o éter, se añade HCl (ligero exceso de una solución 1 N en éter o dioxano) y la mezcla se concentra a presión reducida o se filtra para proporcionar el producto. Si fuera necesario, puede purificarse el producto, tanto antes como después de la formación de sal de HCl, por cromatografía normal o de fase inversa.

Procedimiento General 10:

15 A una solución de amina protegida con Boc en diclorometano (0,1-1 M) se le añade anisol (2 equiv.), seguido de ácido trifluoroacético (1:3 v/v con disolvente de diclorometano). Después de agitar durante 1-20 h, el disolvente se concentra a presión reducida y el residuo se disuelve en metanol. La solución resultante se aplica a un cartucho SCX y después el cartucho se lava con MeOH. Después, la amina neutral se eluye de la columna con NH₃ 2 M en MeOH y después se concentra a presión reducida. El material resultante se disuelve en metanol o éter, se añade HCl (ligero exceso de una solución 1 N en éter o dioxano) y la mezcla se concentra a presión reducida o se filtra para proporcionar el producto. Si fuera necesario, el producto puede purificarse, tanto antes como después de la formación de sal de HCl, por cromatografía normal o de fase inversa.

Procedimientos Generales de Purificación**Procedimiento de Purificación A:**

25 El producto en bruto se purifica por cromatografía preparativa sobre una columna RediSep C18 de ISCO (13 g) a 22 °C y un flujo de 30 ml/min. La columna se eluye con acetonitrilo isocrático/HCl ac. al 0,1% (10/90, v/v) durante 1-5 min, seguido de un gradiente lineal de acetonitrilo/HCl ac. al 0,1% (10/90 a 90/10, v/v) durante 20 min. Después, las fracciones deseadas que contienen el producto purificado se concentran a presión reducida.

Procedimiento de Purificación B:

30 El producto se purifica por cromatografía preparativa sobre una columna RediSep C18 de ISCO (13 g) a 22 °C y un caudal de 30 ml/min. La columna se eluye con HCl ac. al 0,1% isocrático durante 1-5 min, seguido de un gradiente lineal de acetonitrilo/HCl ac. al 0,1% (0/100 a 90/10, v/v) durante 20 min. Después, las fracciones deseadas que contienen el producto purificado se combinan y se concentran a presión reducida.

Procedimiento de Purificación C:

35 El producto se purifica por cromatografía preparativa sobre una columna de cartucho de sílice RediSep de ISCO (330 g) a 22 °C, usando un caudal de 100 ml/min, eluyendo con una mezcla isocrática de heptano/tetrahidrofurano/diclorometano (70:15:15, v/v/v). Después, las fracciones deseadas que contienen el producto purificado se combinan y se concentran a presión reducida.

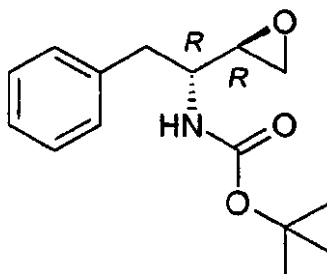
Procedimiento de Purificación D:

40 El producto se purifica por cromatografía preparativa sobre una columna de cartucho de sílice RediSep de ISCO (12 g o 40 g) a 22 °C y un caudal de 30-40 ml/min, eluyendo con diclorometano durante 1-5 min seguido de un gradiente lineal de diclorometano/NH₃ 2 M en metanol (100/0 a través de 87/13, v/v) durante 20 min. Después, la elución isocrática se continuó con diclorometano/NH₃ 2 M en metanol (proporción 87/13 v/v). Después, las fracciones deseadas que contienen el producto purificado se combinan y se concentran a presión reducida.

45 **Procedimiento de Purificación E:**

El producto en bruto se purifica por cromatografía preparativa sobre una columna de cartucho de gel de sílice RediSep de ISCO (12 g o 40 g) a 22 °C y un caudal de 30-40 ml/min, eluyendo con un gradiente lineal de acetato de etilo/hexanos (polaridad creciente) durante 25 min. Después, las fracciones deseadas que contienen el producto purificado se combinan y se concentran a presión reducida.

50

Preparación de Intermedios Comunes:Intermedio 1**Ácido (R,R)-1-Oxiranil-2-feniletilcarbámico, éster *terc*-butílico**5 Etapa A:**2-Oxo-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-fenilbutiluro de (R)-dimetilsufoxonio**

A una suspensión en agitación de yoduro de trimetilsulfoxonio (34,2 g, 156 mmol) en THF anhidro (200 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió *terc*-butóxido potásico (solución 1 M en THF anhidro, 163 ml, 163 mmol), y la solución se calentó a reflujo. Después de 3 h, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de éster de (R)-N-Boc-fenilalanina 4-nitrofenilo (20,0 g, 52 mmol) en THF (100 ml), manteniendo la temperatura a 0 °C con un baño de hielo/agua. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo que se trituró en acetato de etilo frío y se recogió por filtración para producir un sólido de color amarillo pálido (15,71 g, 46 mmol) que se usó sin purificación adicional.

Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 340 (M+1), 284 (M-C₄H₈+1), 240 (M-C₅H₈O₂+1)

Etapa B:**Éster *terc*-butílico del ácido (R)-1-Bencil-3-cloro-2-oxopropilcarbámico**

A una suspensión agitada de 2-oxo-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-fenilbutiluro de (R)-dimetilsufoxonio (15,71 g, 46 mmol) y LiCl (3,72 g, 51 mmol) en THF anhidro (250 ml) a 0 °C se le añadió (gota a gota rápidamente) cloruro de metanosulfonilo (3,30 ml, 51 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a reflujo y, después de agitar en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h más, la mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo (2 x) con 2:1 de heptano:acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (ac.), agua y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. La recristalización en 5:1 de heptano/acetato de etilo produjo un sólido de color blanco (9,91 g, 33 mmol).

Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 320 (M+Na), 198 (M-C₅H₈O₂+1)

Etapa C:**Éster *terc*-butílico del ácido (R,R)-1-bencil-3-cloro-2-hidroxipropilcarbámico**

A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido (R)-1-bencil-3-cloro-2-oxopropilcarbámico (8,0 g, 27 mmol) en THF/agua (200 ml, 9/1, v/v) a 0 °C se le añadió NaBH₄ (1,23 g, 32 mmol). Después de 30 min, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en una mezcla de agua y acetato de etilo (1:1, v/v). Esta mezcla se enfrió a 0 °C y el pH se ajustó a -2 mediante adición lenta de NaHSO₄ 2 M. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco en forma de una mezcla de diastereómeros (7,92 g, 27 mmol, ~5:2 de R,R:R,S), que se purificó usando el Procedimiento General de Purificación C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,45 g, 15 mmol).

Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 322 (M+Na), 200 (M-C₅H₈O₂+1)

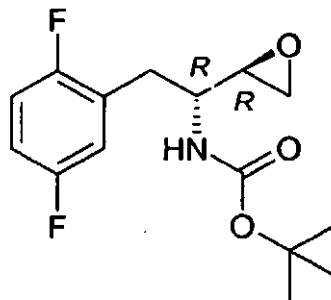
Etapa D:**Éster *terc*-butílico del ácido (R,R) 1-oxiranil-2-feniletilcarbámico**

A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido (R,R)-1-bencil-3-cloro-2-hidroxipropilcarbámico (4,45 g, 15 mmol) en etanol (125 ml) a 0 °C se le añadió KOH (0,5 M en etanol, 36 ml, 18 mmol). Después de agitar durante 20 min, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con cloruro de amonio saturado (ac.), agua y después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El sólido

de color blanco resultante se purificó usando el Procedimiento General de Purificación E para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,7 g, 10,4 mmol).
Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 264 (M+1)

Intermedio 2

5 Éster *tert*-butílico del ácido (R,R)- [2-(2,5-difluoro-fenil)-1-oxiranil-etil]-carbámico



Etapa A:

Éster metílico del ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(2,5-difluorofenil)-acrílico

- 10 A una suspensión de trimetil éster de N-*tert*-butoxicarbonil-fosfonoglicina (12,6 g, 41 mmol) en diclorometano anhidro (70 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de DBU (6,34 ml, 42 mmol, 1:1 v/v en diclorometano) y se agitó durante 2 h. Después, se añadió una solución de 2,5-difluorobenzaldehído (5,48 g, 39 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) a 0 °C y la agitación se continuó durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se viertió en una solución a 0 °C de NaHSO₄ 1 M (ac.), se repartió y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El aceite de color pardo resultante se purificó usando el
- 15 Procedimiento General de Purificación E para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (6,5 g, 22 mmol).
RMN ¹H

Etapa B:

Éster metílico del ácido (R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(2,5-difluorofenil)-propiónico

- 20 A una solución de éster metílico del ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(2,5-difluorofenil)-acrílico (4,9 g, 15,7 mmol) en metanol (49 ml) se le añadió tetrafluoroborato de (-)-1,2-bis-((2R,5R)-2,5-dietilfosfolano)benzeno(ciclooctadieno) rodio (I) (113 mg, 0,15 mmol) y se agitó durante 20 h en una atmósfera de H₂ a 0,52 MPa (75 psi). La suspensión se filtra a través de Celite para retirar catalizador y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo claro. El sólido se trituró en metanol frío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de
- 25 color blanco (4,75 g, 15,4 mmol)
RMN ¹H

Etapa C:

Ácido (R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(2,5-difluorofenil)-propiónico

- 30 El uso del procedimiento general 6, éster metílico del ácido (R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(2,5-difluorofenil)-propiónico dio el compuesto del título.
Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 324 (M+Na), 268 (M-C₄H₈+1)

Etapa D:

4-Nitrofenil éster del ácido (R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(2,5-difluorofenil)-propiónico

- 35 A una solución de ácido (R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(2,5-difluorofenil)-propiónico (8,0 g, 27 mmol) en diclorometano anhidro (200 ml) a 0 °C se le añadió N-etil-N,N-dimetilaminoetil carbodiimida (5,09 g, 27 mmol), seguido de 4-nitrofenol (4,4 g, 32 mmol). Después de agitar durante 30 min, la solución se lavó secuencialmente con NaHCO₃ saturado (ac.), agua, ácido cítrico 1,0 M (ac.), agua y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente
- 40 rojo (8,11 g, 19 mmol), contaminado con 4-nitrofenol residual, que pudo usarse sin purificación.
RMN ¹H

Etapa E:**2-Oxo-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(2,5-difluorofenil)butiluro de (R)-dimetilsufoxonio**

5 A una suspensión de yoduro de trimetilsufoxonio (12,7 g, 58 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió una solución anhidra de *tert*-butóxido potásico 1 M en THF (62 ml, 62 mmol) y se agitó durante 3 h a 67 °C en una atmósfera de nitrógeno, en un matraz de 3 bocas equipado con un condensador de reflujo. Después de enfriar a 0 °C, se añadió gota a gota una solución en THF (50 ml) de 4-nitrofenil éster de (R)-N-*tert*-butoxicarbonil-2,5-difluorofenilalanina (8,11 g, 19 mmol), manteniendo la temperatura a 0 °C con un baño de hielo/agua. Después de 2 h, la mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo que pudo usarse sin purificación adicional (6,0 g, 16 mol).
10 RMN ¹H

Etapa F:**Éster *tert*-butílico del ácido (R)-1-(2,5-difluorofenilmetil)-3-cloro-2-oxopropilcarbámico**

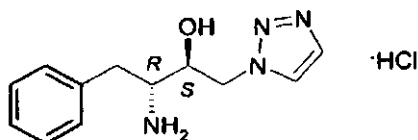
15 A una suspensión agitada de 2-oxo-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-(2,5-difluorofenil)butiluro de (R)-dimetilsufoxonio (6,0 g, 16 mmol) y LiCl (1,34 g, 18 mmol) en THF anhidro (100 ml) a 0 °C se le añadió rápidamente gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,14 ml, 18 mmol). La temperatura se elevó lentamente a 67 °C y se continuó agitando en una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua y se extrajo (2 x) con 2:1 de heptano:acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado (ac.), agua y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo pálido. El material se purificó usando el Procedimiento General de Purificación E para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,56 g, 11 mmol).
20 Espectro de masas de ¹RMN (m/e): 356 (M+Na), 278 (M-C₄H₈+1), 234 (M-C₅H₈O₂+1).

Etapa G:**Éster *tert*-butílico del ácido (R,R)-1-(2,5-difluorofenilmetil)-3-cloro-2-hidroxipropilcarbámico**

25 A una solución agitada de éster *tert*-butílico del ácido (R)-1-(2,5-difluorofenilmetil)-3-cloro-2-oxopropilcarbámico (3,56 g, 11 mmol) en una solución de 9:1 de THF:agua (150 ml) a 0 °C se le añadió NaBH₄ (0,49 g, 13 mmol, 1,2 equiv.) y se agitó durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido de color blanco que se suspendió en una mezcla de agua y acetato de etilo. Esta mezcla bifásica se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente con NaHSO₄ 2 M hasta pH ~2 y las fases se separaron rápidamente. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco en forma de una mezcla de diastereómeros (3,5 g, 13 mmol, ~5:2 de R,R:R,S). El material en bruto se purificó usando el Procedimiento General de Purificación C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólo diastereómero de un sólido de color blanco (2,2 g, 6,6 mmol).
30 Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 358 (M+Na), 280 (M-C₄H₈+1), 236 (M-C₅H₈O₂+1)

Etapa H:**Éster *tert*-butílico del ácido (R,R)-1-oxiranil-2-(2,5-difluorofenil)etilcarbámico**

40 A una solución agitada de éster *tert*-butílico del ácido (R,R)-1-(2,5-difluorofenilmetil)-3-cloro-2-hidroxipropilcarbámico (2,2 g, 6,6 mmol) en etanol (100 ml) a 0 °C se le añadió una solución 0,5 M de KOH en etanol (15,7 ml, 7,9 mmol, 1,2 equiv.) y se agitó durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo. La solución se lavó secuencialmente con cloruro de amonio saturado (ac.), agua y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,86 g, 6,2 mmol).
Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 300 (M+1), 244 (M-C₄H₈+1), 200 (M-C₅H₈O₂+1), 322 (M+Na)

Preparación de Inhibidores de DP IV:**45 Ejemplo 1****Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-[1,2,3]triazol-1-il-butan-2-ol**

Etapa A:**Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[1,2,3]triazol-1-il-propil]-carbámico**

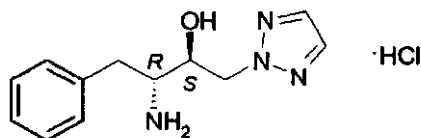
5 Usando el procedimiento general 4 y el procedimiento de purificación E con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,15 g, 0,57 mmol) y 1,2,3-triazol (0,037 ml, 0,63 mmol) dio el compuesto del título.

Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 333 (M+1), 355 (M+Na)

Etapa B:**Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-[1,2,3]triazol-1-il-butan-2-ol**

10 El uso el procedimiento general 10 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[1,2,3]triazol-1-il-propil]-carbámico (0,099 g, 0,30 mmol) dio el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,86 (dd, J = 8,1, 13,9 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 5,6, 14,2 Hz, 1H), 3,43 (a, 1H), 4,12-4,17 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 9,0, 14,0 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 4,6, 13,8 Hz, 1H), 6,0 (a, 1H), 7,24-7,39 (m, 5H), 7,73 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,07 (a, 3H) espectro de masas (m/e): 233 (M+1), 255 (M +Na)

Ejemplo 215 **Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-[1,2,3]triazol-2-il-butan-2-ol**Etapa A:**Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[1,2,3]triazol-2-il-propil]-carbámico**

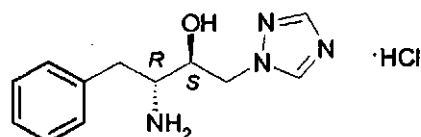
20 Usando el procedimiento general 4 y el procedimiento de purificación E con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,15 g, 0,57 mmol) y 1,2,3-triazol (0,037 ml, 0,63 mmol) dio el compuesto del título.

Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 277 (M-C₄H₈+1), 355 (M+Na)

Etapa B:**Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-[1,2,3]triazol-2-il-butan-2-ol**

25 Usando el procedimiento general 10 y el procedimiento de purificación B (con un gradiente disolvente de 5/95 a 50/50 en este caso) éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[1,2,3]triazol-2-il-propil]-carbámico (0,069 g, 0,21 mmol) dio el compuesto del título.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,85 (dd, J = 8,7, 14,6 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 5,9, 14,4 Hz, 1H), 3,37 (a, 1H), 4,29-4,36 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 8,7, 13,9 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 4,59, 13,7 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 6,61 Hz, 1H), 7,25-7,36 (m, 5H), 7,82 (s, 2H), 7,99 (a, 3H) espectro de masas (m/e): 233 (M+1)

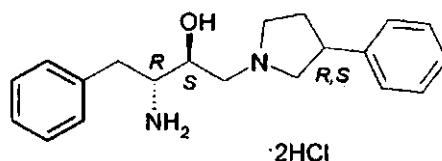
Ejemplo 3**Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-[1,2,4]triazol-1-il-butan-2-ol**Etapa A:35 **Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[1,2,4]triazol-1-il-propil]-carbámico**

Usando el procedimiento general 4 con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-feniletil]carbámico (0,125 g, 0,47 mmol) y 1,2,4-triazol (0,036 g, 0,52 mmol) dio el compuesto del título (recristalizado en acetato de etilo). Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 277 (M-C₄H₈+1), 355 (M+Na)

Etapa B:**Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-[1,2,4]triazol-1-il-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 10 y el procedimiento de purificación D con éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[1,2,4]triazol-1-il-propil]-carbámico (0,080 g, 0,24 mmol) dio el compuesto del título.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,85 (dd, J = 8,3, 14,1 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 5,8, 14,1 Hz, 1H), 3,40-3,48 (m, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H), 4,20 (dd, J = 8,8, 14,3 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 3,8, 14,0 Hz, 1H), 5,89 (a, 1H), 7,24-7,39 (m, 5H), 8,02 (s, 1H), 8,05 (a, 3H), 8,56 (s, 1H) espectro de masas (m/e): 233 (M+1)

Ejemplo 4**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-((3R,S)-3-fenil-pirrolidin-1-il)-butan-2-ol**

10

Etapa A:**Éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-((3R,S)-3-fenil-pirrolidin-1-il)-propil]-carbámico**

Usando el procedimiento general 1 y el procedimiento de purificación E con éster *terc*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,15 g, 0,57 mmol) y (3R,S)-3-fenil-pirrolidina (0,10 ml, 0,68 mmol) dio el compuesto del título.

15

Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 411 (M+1), 355 (M-C₄H₈+1)

Etapa B:**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-((3R,S)-3-fenil-pirrolidin-1-il)-butan-2-ol**

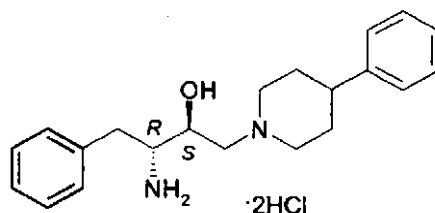
Usando el procedimiento general 9 y el procedimiento de purificación A con éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-((3R,S)-3-fenil-pirrolidin-1-il)-propil]-carbámico (0,076 g, 0,19 mmol) dio el compuesto del título.

20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 1,38 (a, 2H), 1,88-1,96 (m, 1H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,49-2,61 (m, 3H), 2,71-2,81 (m, 2H), 2,86-3,01 (m, 3H), 3,14-3,20 (m, 1H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,60-3,67 (m, 1H), 7,19-7,33 (m, 10H) espectro de masas (m/e): 311 (M+1)

Ejemplo 5

25

Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-(4-fenil-piperidin-1-il)-butan-2-olEtapa A:**Éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-(4-fenil-piperidin-1-il)-propil]-carbámico**

Usando el procedimiento general 1 y el procedimiento de purificación E con éster *terc*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,10 g, 0,38 mmol) y 4-fenilpiperidina (0,122 g, 0,76 mmol) dio el compuesto del título.

30

Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 425 (M+1), 369 (M-C₄H₈+1)

Etapa B:**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-(4-fenil-piperidin-1-il)-butan-2-ol**

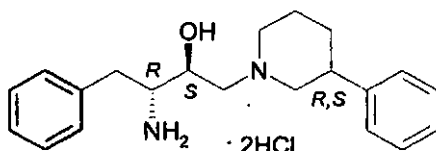
35

Usando el procedimiento general 9 y el procedimiento de purificación A con éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-(4-fenil-piperidin-1-il)-propil]-carbámico (0,119 g, 0,28 mmol) dio el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 1,35 (a, 2H), 1,69-1,90 (m, 4H), 2,03-2,09 (m, 1H), 2,43-2,65 (m, 5H), 2,94-3,01 (m, 2H), 3,11-3,19 (m, 2H), 3,63-3,68 (m, 1H), 7,19-7,29 (m, 6H), 7,30-7,34 (m, 4H) espectro de masas (m/e): 325 (M+1)

Ejemplo 6

5 Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-([3R,S]-3-fenil-piperidin-1-il)-butan-2-ol



Etapa A:

Éster *tert*-butilico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-([3R,S]-3-fenil-piperidin-1-il)-propil]-carbámico

10 Usando el procedimiento general 1 y el procedimiento de purificación E con éster *tert*-butilico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,20 g, 0,67 mmol) y (3R,S)-3-fenil-piperidina (0,50 g, 3,1 mmol) dio el compuesto del título. Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 425 (M+1), 369 (M-C₄H₈+1)

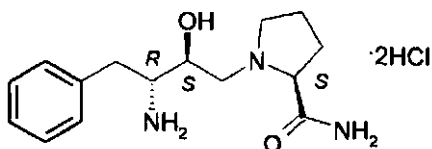
Etapa B:

Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-([3R,S]-3-fenil-piperidin-1-il)-butan-2-ol

15 Usando el procedimiento general 9 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butilico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-([3R,S]-3-fenil-piperidin-1-il)-propil]-carbámico (0,131 g, 0,31 mmol) dio el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 1,44-1,56 (m, 2H), 1,63-1,85 (m, 3H), 1,92-2,10 (m, 3H), 2,34-2,69 (m, 4H), 2,77-3,01 (m, 3H), 3,11-3,16 (m, 2H), 3,66-3,68 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 6H), 7,27-7,33 (m, 4H) espectro de masas (m/e): 325 (M+1)

Ejemplo 7

20 Diclorhidrato de amida del ácido (2S)-1-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil]-pirrolidin-2-carboxílico



Etapa A:

Éster *tert*-butilico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-3-([2S]-2-carbamoil-pirrolidin-1-il)-2-hidroxi-propil]-carbámico

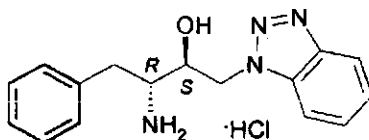
25 Usando el procedimiento general 1 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butilico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,10 g, 0,38 mmol) y (S)-prolinamida (0,114 g, 0,57 mmol) dio el compuesto del título. Espectro de masas (m/e): 378 (M+1), 322 (M-C₄H₈+1)

Etapa B:

Diclorhidrato de amida del ácido (2S)-1-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil]-pirrolidin-2-carboxílico

30 Usando el procedimiento general 9 y el procedimiento de purificación A con éster *tert*-butilico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-3-([2S]-2-carbamoil-pirrolidin-1-il)-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,10 g, 0,23 mmol) dio el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 1,2 (a, 2H), 1,83-1,88 (m, 2H), 1,93-1,97 (m, 1H), 2,19-2,26 (m, 1H), 2,30-2,36 (m, 1H), 2,49 (dd, J = 10,5, 13,6 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 2,2, 13,3 Hz, 1H), 2,82-2,88 (m, 2H), 3,09-3,19 (m, 2H), 3,26-3,31 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,71-3,75 (m, 1H), 5,38 (s a, 1H), 7,18-7,26 (m, 3H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,45 (s a, 1H) espectro de masas (m/e): 278 (M+1)

35

Ejemplo 8**Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-benzotriazol-1-il-4-fenil-butan-2-ol**Etapa A:**5 Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-benzotriazol-1-il-1-bencil-2-hidroxi-propil]-carbámico**

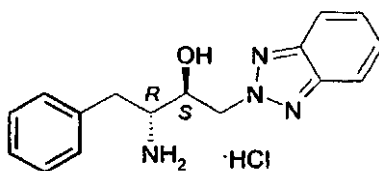
Usando el procedimiento general 4 y el procedimiento de purificación E con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,25 g, 0,95 mmol) y 1,2,3-benzotriazol (0,136 g, 1,14 mmol) dio el compuesto del título.

Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 327 (M-C₄H₈+1), 405 (M+Na)

10 Etapa B:**Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-benzotriazol-1-il-4-fenil-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 10, éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-benzotriazol-1-il-1-bencil-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,168 g, 0,44 mmol) dio el compuesto del título.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,96 (dd, J = 8,1, 14,2 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 6,2, 14,2 Hz, 1H), 3,57-3,66 (m, 1H), 4,26-4,32 (m, 1H), 4,68 (dd, J = 9,5, 14,1 Hz, 1H), 4,88 (dd, J = 3,6, 14,5 Hz, 1H), 7,26-7,42 (m, 6H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,11 (a, 3H) espectro de masas (m/e): 283 (M+1), 305 (M+Na)

Ejemplo 9**Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-benzotriazol-2-il-4-fenil-butan-2-ol****20 Etapa A:****Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-benzotriazol-2-il-1-bencil-2-hidroxi-propil]-carbámico**

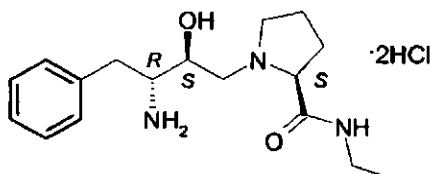
Usando el procedimiento general 4 y el procedimiento de purificación E (eluido con acetato de etilo isocrático al 20%/hexanos en este caso) con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-feniletil]carbámico (0,25 g, 0,95 mmol) y 1,2,3-benzotriazol (0,36 g, 1,14 mmol) dio el compuesto del título.

25 Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 327 (M-C₄H₈+1), 405 (M+Na)

Etapa B:**Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-benzotriazol-2-il-4-fenil-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 10 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-benzotriazol-2-il-1-bencil-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,107 g, 0,28 mmol) dio el compuesto del título.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,92 (dd, J = 8,2, 14,3 Hz, 1H), 3,14 (dd, J = 6,0, 14,3 Hz, 1H), 3,51-3,60 (m a, 1H), 4,52-4,58 (m a, 1H), 4,70 (dd, J = 9,4, 13,5 Hz, 1H), 4,93 (dd, J = 4,1, 13,5 Hz, 1H), 5,9 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,34-7,39 (m, 4H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,89-7,94 (m, 2H), 8,09 (a, 3H) espectro de masas (m/e): 283 (M+1), 305 (M+Na)

Ejemplo 10**Diclorhidrato de etilamida del ácido (2S)-1-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil]-pirrolidin-2-carboxílico**Etapa A:**5 Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-3-[(2S)-2-etilcarbamoil-pirrolidin-1-il]-2-hidroxi-propil]-carbámico**

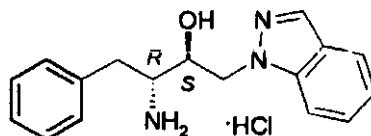
Usando el procedimiento general 1 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,10 g, 0,38 mmol) y etilamida de (S)-prolina (0,108 g, 0,76 mmol) dio el compuesto del título.

10 Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 406 (M+1), 350 (M-C₄H₈+1), 306 (M-C₅H₈O₂+1)

Etapa B:**Diclorhidrato de etilamida del ácido (2S)-1-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil]-pirrolidin-2-carboxílico**

Usando el procedimiento general 9 con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-3-[(2S)-2-etilcarbamoil-pirrolidin-1-il]-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,15 g, 0,38 mmol) dio el compuesto del título.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,76-1,89 (m, 5H), 2,17-2,22 (m, 1H), 2,27-2,33 (m, 1H), 2,48 (dd, J = 10,1, 13,7 Hz, 1H), 2,54 (dd, J = 2,0, 12,4 Hz, 1H), 2,76-2,84 (m, 2H) 3,06-3,15 (m, 2H), 3,18-3,38 (m, 3H), 3,67-3,73 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 3H), 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,61 (t a, 1H) espectro de masas (m/e): 306 (M+1)

Ejemplo 11**20 Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-indazol-1-il-4-fenil-butan-2-ol**Etapa A:**Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-indazol-1-il-propil]-carbámico**

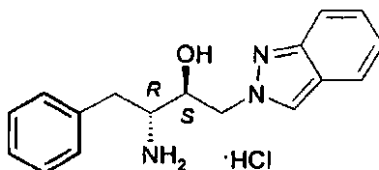
25 Usando el procedimiento general 4 y el procedimiento de purificación E con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,25 g, 0,95 mmol) y indazol (0,56 g, 4,74 mmol) dio el compuesto del título. Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 382 (M+1), 405 (M+Na)

Etapa B:**Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-indazol-1-il-4-fenil-butan-2-ol**

30 Usando el procedimiento general 10 con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-indazol-1-il-propil]-carbámico (0,14 g, 0,37 mmol) dio el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,90 (dd, J = 8,5, 14,4 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 5,5, 14,4 Hz, 1H), 3,34-3,42 (m, 1H, parcialmente oscurecido por pico de H₂O), 4,24-4,30 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 7,8, 14,1 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 5,3, 14,5 Hz, 1H), 5,80 (a, 1H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27-7,40 (m, 6H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,0 (a, 3H), 8,11 (s, 1H) espectro de masas (m/e): 282 (M+1), 305 (M+Na)

35

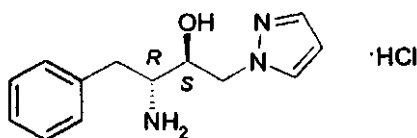
Ejemplo 12**Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-indazol-2-il-4-fenil-butan-2-ol**Etapa A:**5 Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-indazol-2-il-propil]-carbámico**

Usando el procedimiento general 4 y el procedimiento de purificación E con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,25 g, 0,95 mmol) y indazol (0,56 g, 4,74 mmol) dio el compuesto del título. Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 382 (M+1), 405 (M+Na)

Etapa B:**10 Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-indazol-2-il-4-fenil-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 10 con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-indazol-2-il-propil]-carbámico (0,122 g, 0,32 mmol) dio el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,77 (dd, J = 8,5, 13,9 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 5,1, 14,1 Hz, 1H), 3,20-3,26 (m, 1H), 4,17-4,24 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 8,1, 13,5 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 4,4, 9,3 Hz, 1H), 5,72-5,77 (m, 1H), 6,92 (a, 3H), 7,02 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,30-7,32 (m, 4H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,3 (s, 1H) espectro de masas (m/e): 282 (M+1), 305 (M+Na)

Ejemplo 13**Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-pirazol-1-il-butan-2-ol****20** Etapa A:**Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-pirazol-1-il-propil]-carbámico**

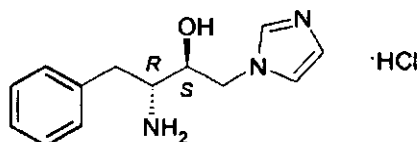
Usando el procedimiento general 3, éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,15 g, 0,59 mmol) y pirazol (0,194 g, 2,85 mmol) dio el compuesto del título.

En este ejemplo, el producto se recogió para la B sin purificación o caracterización.

25 Etapa B:**Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-pirazol-1-il-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 10 y el procedimiento de purificación B (usando un gradiente de 5/95-30/70 en este caso), seguido del procedimiento de purificación D, con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-pirazol-1-il-propil]-carbámico (0,305 g, 0,92 mmol) dio el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,82 (dd, J = 8,4, 14,4 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 5,4, 14,4 Hz, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 4,09-4,19 (m, 2H, parcialmente oscurecido por pico a de H₂O), 4,24-4,35 (m, 1H), 6,25 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,24-7,35 (m, 5H), 7,48 (d, J = 1,7, 1H), 7,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,0 (a, 3H) espectro de masas (m/e): 232 (M+1), 254 (M+Na).

Ejemplo 14**Clorhidrato de (2S,3R)-3-Amino-1-imidazol-1-il-4-fenil-butan-2-ol**Etapa A:**5 Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-imidazol-1-il-propil]-carbámico**

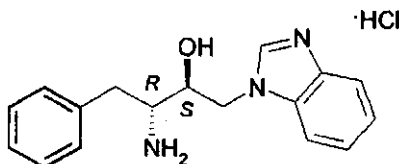
Usando el procedimiento general 2 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,166 g, 0,63 mmol) e imidazol (0,052 g, 0,76 mmol) dio el compuesto del título.

Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 332 (M+1), 354 (M+Na)

10 Etapa B:**Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-imidazol-1-il-4-fenil-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 10 con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-imidazol-1-il-propil]-carbámico (0,053 g, 0,16 mmol) dio el compuesto del título (que pudo lavarse con pentano).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,83 (dd, J = 8,1, 14,1 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 5,9, 14,7 Hz, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H, parcialmente oscurecido por pico de H₂O), 3,94-3,99 (m, 2H), 4,22-4,28 (m, 1H), 5,95 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,31-7,34 (m, 4H), 7,94 (s, 1H), 8,0 (a, 3H) espectro de masas (m/e): 232 (M+1)

Ejemplo 15**Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-benzoimidazol-1-il-4-fenil-butan-2-ol****20 Etapa A:****Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-benzimidazol-1-il-1-bencil-2-hidroxi-propil]-carbámico**

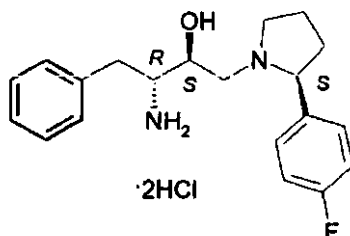
Usando el procedimiento general 2 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,125 g, 0,48 mmol) y benzoimidazol (0,067 g, 0,57 mmol) dio el compuesto del título.

25 Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 382 (M+1)

Etapa B:**Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-benzoimidazol-1-il-4-fenil-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 10 con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-benzoimidazol-1-il-1-bencil-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,033 g, 0,09 mmol) dio el compuesto del título.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 2,92 (dd, J = 8,2, 14,1 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 5,6, 14,3 Hz, 1H), 3,60-3,69 (m, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H), 4,20-4,29 (m, 1H), 4,52-4,60 (m, 1H), 5,97 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,29-7,39 (m, 8H), 7,70-7,73 (m, 2H), 8,1 (m, 3H), 8,59 (a, 1H) espectro de masas (m/e): 282 (M+1)

Ejemplo 16**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-4-fenil-butan-2-ol**Etapa A:**5 Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-3-[(2S)-2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-hidroxi-propil]-carbámico**

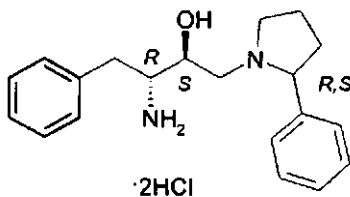
Usando el procedimiento general 1 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,10 g, 0,38 mmol) y (2S)-2-(4-fluorofenil)-pirrolidina (0,10 g, 0,60 mmol) dio el compuesto del título.

10 Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 429 (M+1), 373 (M-C₄H₈+1)

Etapa B:**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-[(2S)-2-(4-fluorofenil)-pirrolidin-1-il]-4-fenil-butan-2-ol**

15 Usando el procedimiento general 9 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-3-[(2S)-2-(4-fluoro-fenil)-pirrolidin-1-il]-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,117 g, 0,27 mmol) dio el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 1,32 (a, 2H), 1,69-1,77 (m, 1H), 1,83-2,04 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,25-2,31 (m, 1H), 2,34 (dd, J = 3,1, 11,9 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 9,7, 13,6 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 10,9, 11,5 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 4,0, 13,7 Hz, 1H), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 1H), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,15-7,21 (m, 3H), 7,25-7,31 (m, 4H) espectro de masas (m/e): 329 (M+1)

20 Ejemplo 17a y 17b**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-[(2R,S)-2-fenil-pirrolidin-1-il]-butan-2-ol**Etapa A:**Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2R,S)-2-fenil-pirrolidin-1-il]-propil]-carbámico**

25 Usando el procedimiento general 1 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,20 g, 0,76 mmol) y (2R,S)-2-fenil-pirrolidina (0,224 g, 1,5 mmol) dio el compuesto del título. Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 411 (M+1), 355 (M-C₄H₈+1)

Etapa B:**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-[(2R,S)-2-fenil-pirrolidin-1-il]-butan-2-ol**

30 Usando el procedimiento general 9 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2,S)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(2R,S)-2-fenil-pirrolidin-1-il]-propil]-carbámico (0,236 g, 0,58 mmol) dio los compuestos del título.

(Ejemplo 17a: isómero menos polar) RP-HPLC: TR = 4,93 min [Xterra™ RP18 (4,6 x 150 mm), temperatura ambiente (~22 °C), 1,5 ml/min elución con un gradiente lineal de 5 min de acetonitrilo/ TFA ac. al 0,1% (10/90 a 90/10, v/v), seguido de elución isocrática con acetonitrilo/TFA ac. al 0,1% (90/10, v/v) durante 2 min]

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 1,61 (a, 2H), 1,76-2,03 (m, 3H), 2,17-2,26 (m, 1H), 2,28-2,45 (m, 1H), 2,36-2,45 (m, 3H), 2,67 (dd, J = 10,6, 11,8 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 4,4, 13,7 Hz, 1H), 2,95-3,00 (m, 1H), 3,44-

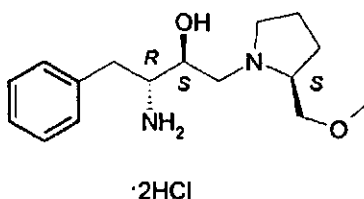
3,49 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,24-7,29 (m, 3H), 7,31-7,35 (m, 4H) espectro de masas (m/e): 311 (M+1)

(Ejemplo 17b: isómero menos polar) RP-HPLC: TR = 4,85 min [Xterra™ RP18 (4,6 x 150 mm), temperatura ambiente (~22 °C), elución de 1,5 ml/min con un gradiente lineal de 5 min de acetonitrilo/ FA ac. al 0,1% (10/90 a 90/10, v/v), seguido de elución isocrática con acetonitrilo/TFA ac. al 0,1% (90/10, v/v) durante 2 min]

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 1,38 (a, 2H), 1,73-1,91 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 1H), 2,17-2,26 (m, 1H), 2,34 (dd, J = 9,7, 10,1 Hz, 1H), 2,51-2,61 (m, 2H), 2,66-2,73 (m, 2H), 2,99-3,04 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,32-3,48 (m, 2H), 7,09-7,12 (m, 2H), 7,17-7,36 (m, 8H) espectro de masas (m/e): 311 (M+1)

Ejemplo 18

- 10 **Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-([2S]-2-metiloximetil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-butan-2-ol**



Etapa A:

Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-([2S]-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-propil]-carbámico

- 15 Usando el procedimiento general 1 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,10 g, 0,38 mmol) y (2S)-2-metoximetil-pirrolidina (0,087 g, 0,76 mmol) dio el compuesto del título.

Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 379 (M+1), 323 (M-C₄H₈+1)

Etapa B:

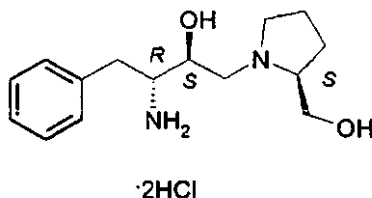
Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-([2S]-2-metiloximetil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-butan-2-ol

- 20 Usando el procedimiento general 9 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-([2S]-2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-propil]-carbámico (0,13 g, 0,34 mmol) dio el compuesto del título.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 1,41 (a, 2H), 1,58-1,64 (m, 1H), 1,73-1,80 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,23-2,29 (m, 1H), 2,52 (dd, J = 9,6, 13,6 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 2,9, 12,1 Hz, 1H), 2,77-2,83 (m, 1H), 2,94-3,01 (m, 2H), 3,09-3,20 (m, 2H), 3,29 (dd, J = 5,7, 9,2 Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,38 (dd, J = 5,3, 8,7 Hz, 1H), 3,53-3,58 (m, 1H), 7,19-7,26 (m, 3H), 7,28-7,32 (m, 2H) espectro de masas (m/e): 279 (M+1)

Ejemplo 19

Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-([2S]-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-butan-2-ol



Etapa A:

- 30 **Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-([2S]-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-propil]-carbámico**

Usando el procedimiento general 1 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,10 g, 0,38 mmol) y (2S)-2-hidroximetil-pirrolidina (0,077 g, 0,76 mmol) dio el compuesto del título.

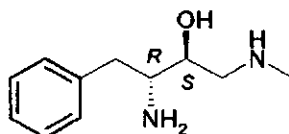
Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 365 (M+1), 309 (M-C₄H₈+1)

35

Etapa B:**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-([2S]-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-4-fenil-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 9 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-([2S]-2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-propil]-carbámico (0,135 g, 0,38 mmol) dio el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 1,61-1,80 (m, 3H), 1,82-1,92 (m, 1H), 2,27 (a, 2H), 2,24-2,32 (m, 1H, solapamiento con pico de H₂O), 2,49 (dd, J = 10,1, 13,6 Hz, 1H), 2,52 (dd, J = 2,9, 12,6 Hz, 1H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,91 (dd, J = 3,9, 13,1 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 10,1, 12,3 Hz, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,12-3,23 (m, 2H), 3,49 (dd, J = 5,3, 11,9 Hz, 1H), 3,61-3,67 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 3H), 7,28-7,32 (m, 2H) espectro de masas (m/e): 265 (M+1)

Ejemplo 20**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-metilamino-4-fenil-butan-2-ol**

·2HCl

Etapa A:**Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-metilamino-propil]-carbámico**

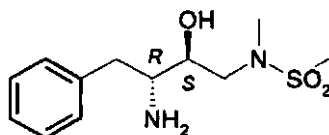
Usando el procedimiento general 1 con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-feniletil]carbámico (0,50 g, 1,9 mmol) y metilamina (10 ml, solución 8 M en etanol, mmol; usado como disolvente) dio el compuesto del título.

Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 295 (M+1), 239 (M-C₄H₈+1), 195 (M-C₅H₈O₂+1)

Etapa B:**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-Amino-1-metilamino-4-fenil-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 9 con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-metilaminopropil]-carbámico (0,106 g, 0,36 mmol) dio el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 2,28 (a, 3H), 2,48 (dd, J = 10,1, 13,6 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,87 (dd, J = 8,1, 12,1 Hz, 1H), 2,93-3,02 (m, 2H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,75-3,80 (m, 1H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,29-7,33 (m, 2H) espectro de masas (m/e): 195 (M+1)

Ejemplo 21**Clorhidrato de *N*-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil]-*N*-metil-metanosulfonamida**

·HCl

Etapa A:**Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-(metanosulfonil-metilamino)-propil]-carbámico**

Usando el procedimiento general 5 y el procedimiento de purificación D con (2S,3R)-3-amino-1-metilamino-4-fenil-butan-2-ol (0,10 g, 0,38 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,026 ml, 0,34 mmol) dio el compuesto del título.

RMN ¹H

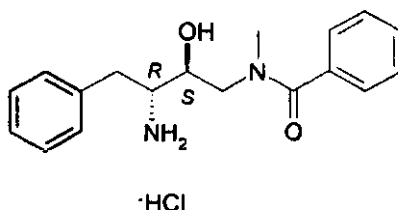
Etapa B:**Clorhidrato de *N*-[(2S,3R)-3-Amino-2-hidroxi-4-fenil-butil]-*N*-metil-metanosulfonamida**

Usando el procedimiento general 9 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-

bencil-2-hidroxi-3-(metanosulfonilmetilamino)-propil]-carbámico (0,10 g, 0,30 mmol) dio el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 1,98 (a, 2H), 2,52 (dd, J = 10,1, 13,6 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,94-2,98 (m, 1H, solapamiento parcial con singlete en 2,95), 3,13-3,17 (m, 1H), 3,29-3,40 (m, 2H), 3,76-3,81 (m, 1H), 7,19-7,26 (m, 3H), 7,29-7,33 (m, 2H) espectro de masas (m/e): 273 (M+1), 295 (M+Na)

5 Ejemplo 22

Clorhidrato de N-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil]-N-metil-benzamida



Etapa A:

Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(benzoil-metil-amino)-1-bencil-2-hidroxi-propil]-carbámico

- 10 Usando el procedimiento general 5 y el procedimiento de purificación D con (2S,3R)-3-amino-1-metilamino-4-fenilbutan-2-ol (0,01 g, 0,38 mmol) y cloruro de benzoílo (0,039 ml, 0,34 mmol) dio el compuesto del título. RMN ¹H

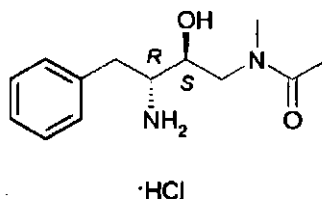
Etapa B:

Clorhidrato de N-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil]-N-metil-benzamida

- 15 Usando el procedimiento general 9 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(benzoilmetil-amino)-1-bencil-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,127 g, 0,36 mmol) dio el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 2,53-2,59 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,06-3,13 (m, 2H, se solapa parcialmente con un singlete en 3,06), 3,64 (d, J = 113,2 Hz, 1H), 3,83-3,92 (m, 2H), 7,22-7,24 (m, 3H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 5H) espectro de masas (m/e): 299 (M+1), 321 (M+Na)

20 Ejemplo 23

Clorhidrato de N-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil]-N-metil-acetamida



Etapa A:

Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(acetil-metil-amino)-1-bencil-2-hidroxi-propil]-carbámico

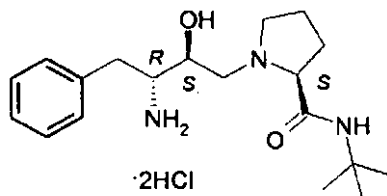
- 25 Usando el procedimiento general 5 y el procedimiento de purificación D con (2S,3R)-3-amino-1-metilamino-4-fenilbutan-2-ol (0,10 g, 0,38 mmol) y cloruro de acetilo (0,019 ml, 0,34 mmol) dio el compuesto del título. RMN ¹H

Etapa B:

Clorhidrato de N-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil]-N-metil-acetamida

- 30 Usando el procedimiento general 9 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(acetilmetil-amino)-1-bencil-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,72 g, 0,24 mmol) dio el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre, rotámero principal de aproximadamente una proporción 5:1) δ 2,12 (s, 3H), 2,48-2,56 (m, 1H), 3,01-3,06 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,49 (dd, J = 1,7, 13,4 Hz, 1H), 3,66-3,75 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,28-7,32 (m, 2H) espectro de masas (m/e): 237 (M+1), 259 (M+Na)

35

Ejemplo 24**Diclorhidrato de *terc*-butilamida del ácido (S)-1-([2S,3R]-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico**5 **Etapa A:****Éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-3-([2S]-2-*terc*-butilcarbamoil-pirrolidin-1-il)-2-hidroxi-propil]-carbámico**

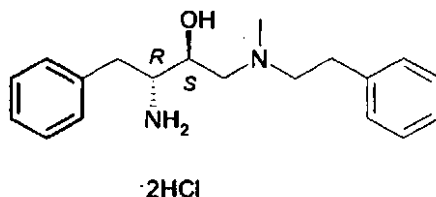
Usando el procedimiento general 1 y el procedimiento de purificación D con éster *terc*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,21 g, 0,80 mmol) y *terc*-butilamida de (S)-prolina (0,15 g, 0,88 mmol) dio el compuesto del título.

Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 434 (M+1), 456 (M+Na), 378 (M-C₄H₈+1), 334 (M-C₅H₈O₂+1)

Etapa B:**Diclorhidrato de *terc*-butilamida del ácido (S)-1-([2S,3R]-3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico**

Usando el procedimiento general 9 con éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-3-([2S]-2-*terc*-butilcarbamoil-pirrolidin-1-il)-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,25 g, 0,58 mmol) dio el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 1,37 (s, 9H), 1,79-1,84 (m, 3H), 2,13-2,21 (m, 1H), 2,29-2,35 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 2H), 2,80-2,88 (m, 2H), 3,04 (dd, J = 6,1, 8,8 Hz, 1H), 3,21-3,26 (m, 1H), 3,34-3,39 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,75-3,80 (m, 1H), 7,03 (a, 1H), 7,21-7,26 (m, 3H), 7,30-7,34 (m, 2H) espectro de masas (m/e): 334 (M+1)

Ejemplo 25**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-(metil-fenetil-amino)-4-fenil-butan-2-ol****Etapa A:**25 **Éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-(metil-fenetil-amino)-propil]-carbámico**

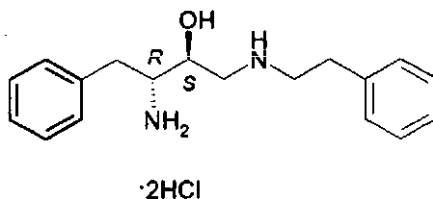
Usando el procedimiento general 1 con éster *terc*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-feniletil]carbámico (0,30 g, 1,14 mmol) y N-metil-fenetilamina (0,166 ml, 1,14 mmol) dio el compuesto del título.

Espectro de Masas de RMN ¹H (m/e): 399 (M+1), 343 (M-C₄H₈+1), 299 (M-C₅H₈O₂+1)

Etapa B:30 **Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-(metil-fenetil-amino)-4-fenil-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 9 y el procedimiento de purificación D con éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-(metil-fenetil-amino)-propil]-carbámico (0,267 g, 0,67 mmol) dio el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 1,62 (a, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,49 (d, J = 9,7, 13,6 Hz, 1H), 2,53 (d, J = 3,1, 11,9 Hz, 1H), 2,64-2,75 (m, 2H), 2,78-2,83 (m, 3H), 2,93 (dd, J = 4,0, 13,2 Hz, 1H), 2,97-3,15 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,55-3,60 (m, 1H), 7,18-7,33 (m, 10H) espectro de masas (m/e): 299 (M+1)

Ejemplo 26**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-fenetilamino-4-fenil-butan-2-ol**Etapa A:**5 Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-fenetil-amino-propil]-carbámico**

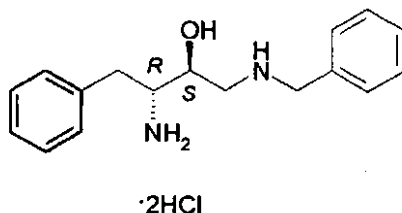
Usando el procedimiento general 1 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,263 g, 1,0 mmol) y fenetilamina (0,126 g, 1,0 mmol) dio el compuesto del título.

Espectro de Masas de RMN ¹H (m/e): 385 (M+1), 329 (M-C₄H₈+1), 285 (M-C₅H₈O₂+1)

10 Etapa B:**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-Amino-1-fenetilamino-4-fenil-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 9 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S')-1-bencil-2-hidroxi-3-fenetil-aminopropil]-carbámico (0,105 g, 0,28 mmol) dio el compuesto del título.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 1,96 (a, 3H), 2,47 (d, J = 10,1, 13,6 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 8,8, 12,1 Hz, 1H), 2,82-2,99 (m, 6H), 3,10-3,15 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,56-3,60 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 6H), 7,28-7,33 (m, 4H) espectro de masas (m/e): 285 (M+1)

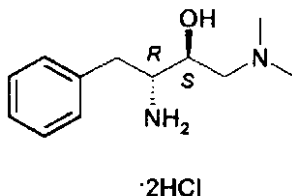
Ejemplo 27**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-bencilamino-4-fenil-butan-2-ol****20** Etapa A:**Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-3-bencilamino-2-hidroxi-propil]-carbámico**

Usando el procedimiento general 1 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,263 g, 1,0 mmol) y bencilamina (0,11 ml, 1,0 mmol) dio el compuesto del título. Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 371 (M+1), 315 (M-C₄H₈+1), 271 (M-C₅H₈O₂+1), 393 (M+Na)

25 Etapa B:**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-bencilamino-4-fenil-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 9 con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-3-bencilamino-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,23 g, 0,62 mmol) dio el compuesto del título.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 2,53 (a, 2H), 2,43 (dd, J = 9,7, 13,6 Hz, 1H), 2,80-2,89 (m, 2H), 2,97 (dd, J = 3,5, 11,9 Hz, 1H), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,83 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,20-7,32 (m, 5H), 7,26-7,37 (m, 3H) espectro de masas (m/e): 271 (M+1)

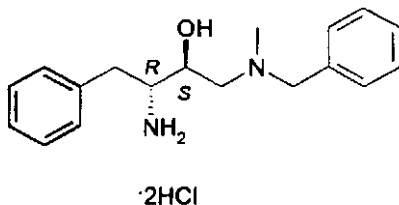
Ejemplo 28**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-dimetilamino-4-fenil-butan-2-ol**Etapa A:**5 Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-3-dimetilamino-2-hidroxi-propil]-carbámico**

Usando el procedimiento general 1 con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-feniletil]carbámico (0,283 g, 1,1 mmol) y dimetilamina (2,7 ml, solución 2 M en THF, 5,4 mmol) dio el compuesto del título.
RMN ¹H

Etapa B:**10 Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-dimetilamino-4-fenil-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 9 con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-3-dimetilamino-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,32 g, 1,03 mmol) dio el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 1,62 (a, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,42 (dd, J = 3,1, 11,8 Hz, 1H), 2,49 (dd, J = 9,7, 13,2 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 10,5, 12,3 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 3,1, 13,2 Hz, 1H), 3,11-3,16 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,59-3,64 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,29-7,34 (m, 2H) espectro de masas (m/e): 209 (M+1)

Ejemplo 29**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-Amino-1-(bencil-metil-amino)-4-fenil-butan-2-ol****20** Etapa A:**Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-3-(bencil-metil-amino)-2-hidroxi-propil]-carbámico**

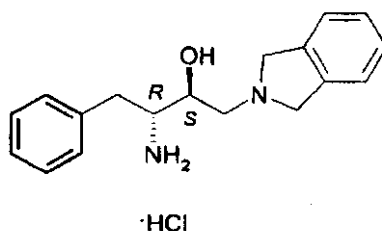
Usando el procedimiento general 1 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,255 g, 0,97 mmol) y N-metilbencilamina (0,25 ml, 1,9 mmol) dio el compuesto del título.

25 Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 385 (M+1), 329 (M-C₄H₈+1), 285 (M-C₅H₈O₂+1), 407 (M+Na)

Etapa B:**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-(bencil-metil-amino)-4-fenil-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 9 con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S')-1-bencil-3-(bencil-metil-amino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,22 g, 0,57 mmol) dio el compuesto del título.

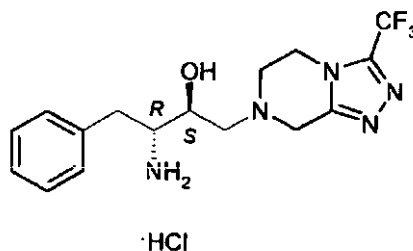
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 1,37 (a, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,49 (dd, J = 9,7, 13,6 Hz, 1H), 2,54 (dd, J = 3,5, 12,3 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 10,5, 12,3 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 3,5, 13,6 Hz, 1H), 3,10-3,16 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,51 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,70 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 7,19-7,36 (m, 10H) espectro de masas (m/e): 285 (M+1)

Ejemplo 30**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-4-fenil-butan-2-ol**Etapa A:**5 Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-Bencil-3-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-hidroxi-propil]-carbámico**

Usando el procedimiento general 1 con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-feniletil]carbámico (0,132 g, 0,50 mmol) y 2,3-dihidro-1H-isoindol (0,114 ml, 1,0 mmol) dio el compuesto del título.
Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 383 (M+1), 327 (M-C₄H₈+1), 283 (M-C₅H₈O₂+1)

Etapa B:**10 Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-4-fenil-butan-2-ol**

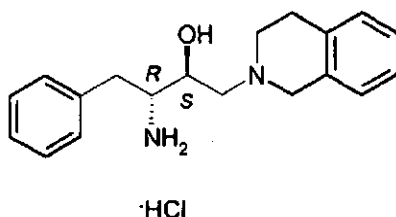
Usando el procedimiento general 7 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-3-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,146 g, 0,38 mmol) dio el compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 1,62 (a, 2H), 2,56 (dd, J = 10,0, 13,5 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 3,1, 11,9 Hz, 1H), 2,97-3,05 (m, 2H), 3,19-3,24 (m, 1H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,95 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 4,12 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 7,17-7,26 (m, 7H), 7,30-7,34 (m, 2H) espectro de masas (m/e): 283 (M+1)

Ejemplo 31**Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-α]pirazin-7-il)-butan-2-ol**Etapa A:**Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3a]pirazin-7-il)-propil]-carbámico**

Usando el procedimiento general 1 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-fenil-etil]carbámico (0,132 g, 0,50 mmol) y 3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (0,096 g, 0,50 mmol) dio el compuesto del título.
Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 456 (M+1), 400 (M-C₄H₈+1), 356 (M-C₅H₈O₂+1), 478 (M+Na)

Etapa B:**Clorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-α]pirazin-7-il)-butan-2-ol**

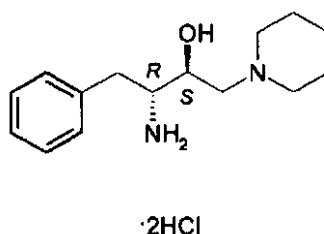
Usando el procedimiento general 7 con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo [4,3a]pirazin-7-il)-propil]-carbámico (0,146 g, 0,38 mmol) dio el compuesto del título.
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ con gota de D₅-piridina) δ 2,57 (dd, J = 7,0, 13,2 Hz, 1H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,92-2,95 (m, 1H), 3,09-3,21 (m, 2H), 3,77 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,91-4,09 (m, 4H), 4,41-4,48 (m, 1H), 7,14-7,28 (m, 5H) espectro de masas (m/e): 356 (M+1), 378 (M+Na)

Ejemplo 32**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-fenil-butan-2-ol**Etapa A:**5 Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroxi-propil]-carbámico**

Usando el procedimiento general 1 con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-feniletil]carbámico (0,132 g, 0,50 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (0,127 ml, 1,0 mmol) dio el compuesto del título. Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 397 (M+1), 341 (M-C₄H₈+1), 297 (M-C₅H₈O₂+1)

Etapa B:**10 Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-fenil-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 7 y el procedimiento de purificación A con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,115 g, 0,29 mmol) dio el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, en forma de la base libre) δ 1,73 (a, 2H), 2,58 (dd, J = 9,7, 13,7 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 3,5, 11,7 Hz, 1H), 2,78-2,81 (m, 2H), 2,95-3,03 (m, 4H), 3,21-3,25 (m, 1H), 3,67 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,87 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 3H), 7,21-7,26 (m, 3H), 7,30-7,34 (m, 2H) espectro de masas (m/e): 297 (M+1)

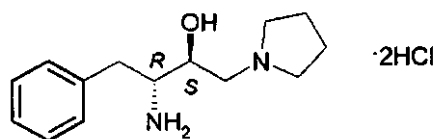
Ejemplo 33**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-Amino-4-fenil-1-piperidin-1-il-butan-2-ol****20** Etapa A:**Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-piperidin-1-il-propil]-carbámico**

Usando el procedimiento general 1 con éster *tert*-butílico del [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-feniletil]carbámico ácido (0,115 g, 0,44 mmol) y piperidina (0,218 ml, 2,20 mmol) dio el compuesto del título. Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 349 (M+1), 293 (M-C₄H₈+1), 249 (M-C₅H₈O₂+1)

25 Etapa B:**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-piperidin-1-il-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 7 y el procedimiento de purificación B con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-piperidin-1-il-propil]-carbámico (0,106 g, 0,31 mmol) dio el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,60-1,73 (m, 1H), 1,73-1,84 (m, 4H), 2,81-2,99 (m, 4H), 3,03-3,07 (m, 1H), 3,25-3,54 (m, 4H), 4,06 (a, 1H), 4,27 (d a, 1H), 6,25 (a, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,31-7,38 (m, 4H), 8,16 (a, 3H), 10,05 (a, 1H) espectro de masas (m/e): 249 (M+1)

30

Ejemplo 34**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-pirrolidin-1-il-butan-2-ol**Etapa A:**5 Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propil]-carbámico**

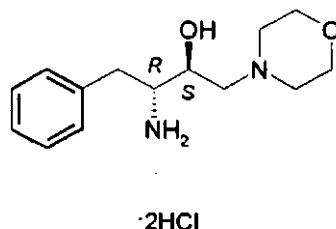
Usando el procedimiento general 1 con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-feniletil]carbámico (0,133 g, 0,50 mmol) y pirrolidina (0,210 ml, 2,50 mmol) dio el compuesto del título.

Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 335 (M+1), 291 (M-C₄H₈+1), 235 (M-C₅H₈O₂+1)

Etapa B:**10 Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-fenil-1-pirrolidin-1-il-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 7 y el procedimiento de purificación B con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-pirrolidin-1-il-propil]-carbámico (0,121 g, 0,36 mmol) dio el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,84-1,93 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 2H), 2,83 (dd, J = 8,4, 14,5 Hz, 1H), 2,88-3,08 (m, 3H), 3,21-3,35 (m, 1H), 3,40-3,60 (m, 4H, oscurecido por pico de H₂O), 4,15 (d a, J = 9,7 Hz, 1H), 6,29 (a, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 4H), 8,15 (a, 3H), 10,25 (a, 1H) espectro de masas (m/e): 235 (M+1)

Ejemplo 35**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-morfolin-4-il-4-fenil-butan-2-ol**Etapa A:**20 Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propil]-carbámico**

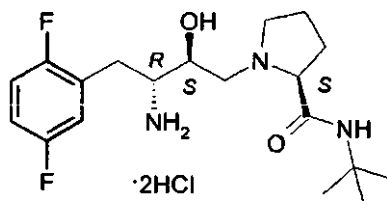
Usando el procedimiento general 1 con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-feniletil]carbámico (0,133 g, 0,50 mmol) y morfolina (0,220 ml, 2,50 mmol) dio el compuesto del título.

Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 351 (M+1), 295 (M-C₄H₈+1), 251 (M-CSH₈O₂+1)

Etapa B:**25 Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-morfolin-4-il-4-fenil-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 7 y el procedimiento de purificación B con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-bencil-2-hidroxi-3-morfolin-4-il-propil]-carbámico (0,139 g, 0,400 mmol) dio el compuesto del título.

RMN ¹H: (400 MHz, MeOD) δ 2,84 (dd, J = 8,1, 14,5 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 5,7, 14,5 Hz, 1H), 3,02-3,23 (m, 3H), 3,35-3,64 (m, 4H, oscurecido por pico de H₂O), 3,74-3,99 (m, 4H), 4,33 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 6,33 (a, 1H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 4H), 8,20 (a, 3H), 10,21 (a, 1H) espectro de masas (m/e): 251 (M+1)

Ejemplo 36**Diclorhidrato de *tert*-butilamida del ácido (S)-1-([2S,3R]-3-amino-2-hidroxi-4-[2,5-difluoro-fenil]-butil)-pirrolidín-2-carboxílico**5 Etapa A:**Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-(2,5-difluoro-bencil)-3-([2S]-2-*tert*-butilcarbamoil-pirrolidín-1-il)-2-hidroxi-propil]-carbámico**

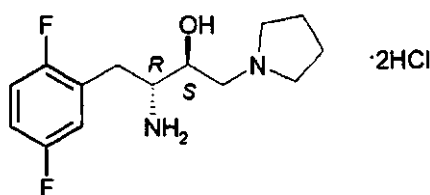
Usando el procedimiento general 1 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-(2,5-difluoro-fenil)-etil]carbámico (0,213 g, 0,71 mmol) y *tert*-butilamida de (S)-prolina (0,133 g, 0,78 mmol) dio el compuesto del título.

Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 470 (M+1), 414 (M-C₄H₈+1), 370 (M-C₅H₈O₂+1), 492 (M+Na)

Etapa B:**Diclorhidrato de *tert*-butilamida del ácido (S)-1-([2S,3R]-3-amino-2-hidroxi-4-[2,5-difluoro-fenil]-butil)-pirrolidín-2-carboxílico**

15 Usando el procedimiento general 7 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-(2,5-difluoro-bencil)-3-([2S]-2-*tert*-butil-carbamoil-pirrolidín-1-il)-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,227 g, 0,48 mmol) dio el compuesto del título.

20 RMN ¹H (400 MHz, CH₃OD, en forma de la base libre) δ 1,32 (s, 9H), 1,71-1,80 (m, 3H), 2,09-2,16 (m, 1H), 2,26-2,32 (m, 1H), 2,54-2,67 (m, 3H), 2,87-2,95 (m, 2H), 2,98-3,04 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,61-3,65 (m, 1H), 6,92-6,97 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H) espectro de masas (m/e): 370 (M+1)

Ejemplo 37**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-(2,5-difluoro-fenil)-1-pirrolidín-1-il-butan-2-ol**Etapa A:25 **Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-(2,4-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-pirrolidín-1-il-propil]-carbámico**

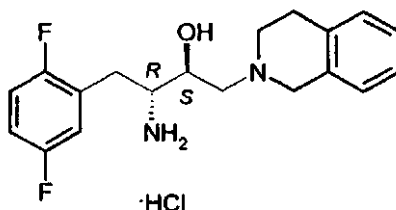
Usando el procedimiento general 1 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-(2,5-difluoro-fenil)-etil]carbámico (0,40 g, 1,3 mmol) y pirrolidina (0,553 ml, 6,70 mmol) dio el compuesto del título.

Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 371 (M+1), 315 (M-C₄H₈+1), 393 (M+Na)

30 Etapa B:**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-4-(2,5-difluoro-fenil)-1-pirrolidín-1-il-butan-2-ol**

Usando el procedimiento general 7 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-(2,4-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-pirrolidín-1-il-propil]-carbámico (0,406 g, 1,1 mmol) dio el compuesto del título.

35 RMN ¹H (400 MHz, CH₃OD, en forma de la base libre) δ 1,75-1,81 (m, 4H), 2,52-2,65 (m, 7H), 2,93 (dd, J = 3,3,13,8 Hz, 1H), 2,98-3,03 (m, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 6,92-6,97 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H) espectro de masas (m/e): 271 (M+1)

Ejemplo 38**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-(2,5-difluoro-fenil)-butan-2-ol**Etapa A:5 **Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-(2,5-difluoro-bencil)-3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroxi-propil]-carbámico**

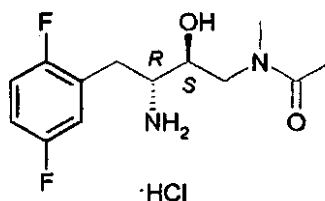
Usando el procedimiento general 1 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-(2,5-difluoro-fenil)-etil]carbámico (0,385 g, 1,3 mmol) y 1,2,3,4,-tetrahidro-isoquinolina (0,200 ml, 1,50 mmol) dio el compuesto del título.

10 Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 433 (M+1), 377 (M-C₄H₈+1), 455 (M+Na)

Etapa B:**Diclorhidrato de (2S,3R)-3-amino-1-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-(2,5-difluoro-fenil)-butan-2-ol**

15 Usando el procedimiento general 7 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-(2,5-difluoro-bencil)-3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,407 g, 0,94 mmol) dio el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CH₃OD, en forma de la base libre) δ 2,58-2,73 (m, 3H), 2,80-2,84 (m, 2H), 2,86-2,90 (m, 2H), 3,01 (dd, J = 3,7, 13,4 Hz, 1H), 3,10-3,15 (m, 1H), 3,66 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,79-3,83 (m, 1H), 6,92-7,09 (m, 7H) espectro de masas (m/e): 333 (M+1)

Ejemplo 3920 **Clorhidrato de N-[(2S,3R)-3-Amino-2-hidroxi-4-(2,5-difluoro-fenil)-butil]-N-metil-acetamida**Etapa A:**Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-(2,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-metilamino-propil]-carbámico**

25 Usando el procedimiento general 1 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R)-1-((2R)-oxiran-2-il)-2-(2,5-difluoro-fenil)-etil]carbámico (0,17 g, 0,57 mmol) y metilamina (7 ml, solución 2 M en metanol, 14 mmol; usada como disolvente) dio el compuesto del título.

RMN ¹H

Etapa B:**Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(acetil-metil-amino)-1-(2,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-propil]-carbámico**

30 Usando el procedimiento general 5 con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-1-(2,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-3-metilamino-propil]-carbámico (0,107 g, 0,32 mmol) y cloruro de acetilo (0,020 ml, 0,32 mmol) dio el compuesto del título.

Espectro de masas de RMN ¹H (m/e): 373 (M+1), 317 (M-C₄H₈+1), 273 (M-C₅H₈O₂+1), 395 (M+Na)

Etapa C:**Clorhidrato de N-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-(2,5-difluoro-fenil)-butil]-N-metil-acetamida**

Usando el procedimiento general 9 y el procedimiento de purificación D con éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(acetilmetil-amino)-1-(2,5-difluoro-bencil)-2-hidroxi-propil]-carbámico (0,105 g, 0,28 mmol) dio el compuesto del título.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CH₃OD, en forma de la base libre, aproximadamente proporción 3:2 de rotámeros) δ 2,09 y 2,12 (s, 3H), 2,34-2,62 (m, 1H), 2,91-3,02 (m, 2H), 3,12 and 3,13 (s, 3H), 3,37-3,44 (m, 1H), 3,50-3,63 (m, 1H), 3,65-3,72 (m, 1H), 6,93-6,96 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 2H) espectro de masas (m/e): 273 (M+1), 295 (M+Na)

10 El compuesto de fórmula III se formula preferentemente en una forma de dosificación unitaria antes de la administración. Por lo tanto, incluso otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula III y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 Las presentes composiciones farmacéuticas se preparan mediante procedimientos conocidos usando principios bien conocidos y fácilmente disponibles. En la preparación de las formulaciones de la presente invención, el principio activo (compuesto de fórmula III) se mezclará normalmente con un vehículo o se diluirá con un vehículo o se incluirá dentro de un vehículo que puede estar en forma de una cápsula, bolsita, papel u otro envase. Cuando el vehículo sirve como un diluyente, puede ser un diluyente sólido, semisólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente, o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosol (tal como medio sólido o en medio líquido), cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

25 Algunos ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe de agua, metilcelulosa, metil y propil hidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden adicionalmente incluir agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, prolongada o sostenida del principio activo después de la administración al paciente.

30 Las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma de liberación sostenida para proporcionar la tasa de liberación controlada de uno o más de los componentes o principios activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, actividad antihistamínica y similares. Las formas de dosificación adecuadas para la liberación sostenida incluyen comprimidos estratificados que contienen estratos de diversas tasas de disgregación o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y en forma de comprimidos o cápsulas que contienen dichos matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

35 Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo puede mencionarse soluciones de agua o propilenglicol agua para inyecciones parenterales o adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

40 Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo nitrógeno.

Para preparar supositorios, una cera de baja fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos tal como manteca de cacao se fusiona primero y el principio activo se dispersa homogéneamente en su interior agitando o mezclando de manera similar. La mezcla homogénea mezclada se viertió después en los moldes conveniente conformados permitiendo que se enfríe y por tanto solidificar.

45 También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas para conversarse, brevemente antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

50 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de la matriz o un tipo depósito como son los convencionales de la técnica para este propósito.

Preferentemente los compuestos se administran por vía oral.

Preferentemente, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias adecuadamente conformadas que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo una cantidad eficaz para conseguir el propósito deseado.

5 La cantidad de la composición activa de la invención en una dosis unitaria de preparación puede variar generalmente o ajustarse de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 1.000 miligramos, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 950 miligramos, más preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 miligramos, y típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 miligramos, de acuerdo con la aplicación particular. La dosificación real empleada puede variar dependiendo de la edad, sexo, peso y gravedad del paciente y de la gravedad de la afección que vaya a tratarse. Dichas técnicas son bien conocidas por los expertos en la materia. Generalmente, la forma de dosificación oral humana que contiene los principios activos puede administrarse 1 o 2 veces al día.

El perfil farmacológico de los compuestos de la presente invención pueden demostrarse de la siguiente manera:

10 Ensayo de la actividad DPIV recombinante humana

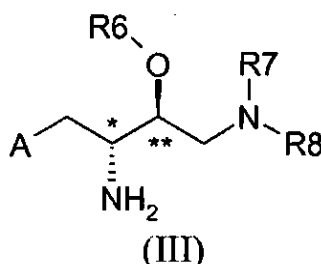
15 El ensayo de DPIV usado era un ensayo de punto final fluorométrico (excitación 355 nm; emisión 460 nm) usando la enzima DPIV recombinante humana enriquecida (21,3 $\mu\text{U}/\mu\text{l}$), y Gly-Pro-AMC (Bachem I-1225) como sustrato (0,02 mM). La DPIV secretada (carente de anclaje de membrana) se enriqueció a partir del sobrenadante de cultivo de células HEK293 por ultrafiltración, ultracentrifugación y cromatografía por exclusión de tamaño. Los valores CI50 de los compuestos se calcularon basándose en una curva de respuesta a la concentración de 12. Cada concentración se midió como duplicado. El ensayo se validó por variabilidad y conformidad en placa, variabilidad inter-placa, ventana de señal y proporción significativa mínima de CI50. Se calculó el MSR basándose en un ensayo/análisis de

20 Usando este ensayo los compuestos preferidos de la invención descritos en los ejemplos muestran actividad con un valor CI50 menor o igual a 100 μM .

Ejemplo	CI50 (μM)
6	2,734
13	2,990
15	4,334
21	9,761

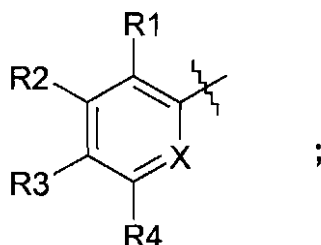
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula III:



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

5 A es



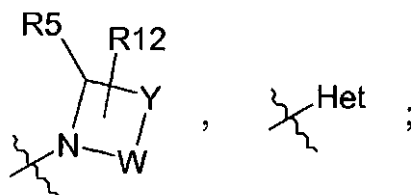
R1 está seleccionado entre H, halo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, CN e hidroxil; R2, R3 y R4 están seleccionados independientemente entre H, halo, metilo, etilo, metoxi, haloalquilo C₁-C₂, haloalcoxi C₁, CN e hidroxil;

10 X está seleccionado entre CH, CF y N;

R6 está seleccionado independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆;

R7 está seleccionado entre H, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, alquil C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ e hidroxialquilo C₂-C₆;

15 R8 está seleccionado entre H, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, alquil C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆, C₁-C₆ haloalquilo, hidroxialquilo C₂-C₆, -C(O)R₉ y -SO₂R₉, o R7 y R8 se combinan para formar



R9 está seleccionado entre alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆ y alquilheteroarilo C₁-C₆;

20 R5 está seleccionado entre H, halo, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆;

Y está seleccionado entre -CH₂-Y', -CH₂-CH₂-Y', -Y'-CH₂-, -Y'-CH₂-CH₂- y -CH₂-Y''-CH₂-;

Y' está seleccionado entre CR₁₁, CR₁₅ y S;

Y'' está seleccionado entre CR₁₁, CR₁₅, NR₁₆, N-CH₃, CHF, CF₂, O y S;

25 W está seleccionado entre CR₁₀ y CR₁₅

R10 está seleccionado entre H, halo, -C(O)NR₁₃R₁₄, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆;

30 R11 y R12 están seleccionados independientemente entre H, halo, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, CN e hidroxil;

R13 y R14 están seleccionados independientemente entre H, C₁-C₆ alquilo, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆ y alquilheteroarilo C₁-C₆ o R13 y R14 se combinan con el N de-C(O)NR₁₃R₁₄ para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros;

35 R15 se combina con R11 o R12 para formar un fenilo o anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃;

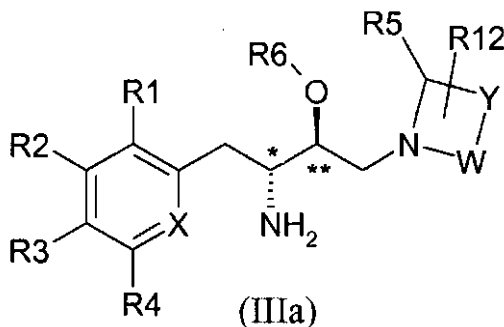
R16 se combina con R11 o R12 para formar un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃;

en los que R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13 o R14 son arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₆ o alquilheteroarilo C₁-C₆, los sustituyentes arilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃;

5 Het es un anillo heteroarilo de 5 engarzado con N, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃, CF₃, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₄ o alquilheteroarilo C₁-C₄, o un anillo heteroarilo de 5 miembros engarzado con N, condensado con fenilo o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃;

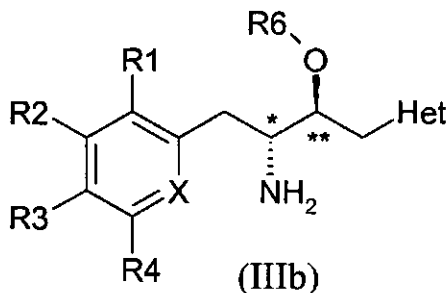
con la condición de que ningún compuesto de fórmula III sea (2-piridin-2-il-etil)-amida del ácido 1-(3-amino-2-hidroxi-4-fenil-butil)-pirrolidin-2-carboxílico.

10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula III a:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula IIIb:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R7 está seleccionado entre H y CH₃.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 4, en el que R8 está seleccionado entre metilo, feniletilo, fenilpropilo y -C(O)R9.

20 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que Y es -CH₆- Y"- CH₂-, en la que Y" es NR16 y R16 se combina con R11 o R12 para formar un sustituyente pirrolilo, imidazolilo o triazolilo opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en el que Het está seleccionado entre 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo y 1,2,4-triazol-1-ilo, opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃, CF₃, arilo, heteroarilo, alquilarilo C₁-C₄ y alquilheteroarilo C₁-C₄.

25 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 3, en el que Het está seleccionado entre benzotriazol-1-ilo, benzotriazol-2-ilo, indazol-1-ilo, indazol-2-ilo o benzoimidazol-1-ilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃;

30 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 6, en el que R13 y R14 están seleccionados independientemente entre H, metilo, isopropilo, t-butilo, fenilo, bencilo, 1-metilbencilo y 1,1-dimetilbencilo, en los que los sustituyentes fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados entre metoxi, Cl, F, CH₃ y CF₃.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6 o 9, en el que R13 es H y R14 es t-butilo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R1 y R4 están seleccionados independientemente entre H, F, Cl, CH₃ y CF₃, y R2 y R3 están seleccionados independientemente entre H, F y Cl.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que X es CH y R6 es H.
- 5 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una afección seleccionada de diabetes de tipo II, obesidad, hiperglucemia y trastornos lipídicos.