



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 291 680**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/12 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03759681 .4**

86 Fecha de presentación : **03.10.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1554280**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.07.2005**

54

Título: **Antidiabéticos beta-amino heterocíclicos inhibidores de la dipeptidil peptidasa.**

30

Prioridad: **07.10.2002 US 416558 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

73

Titular/es: **Merck & Co., Inc.**
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065-0907, US

72

Inventor/es: **Kim, Dooseop y**
Kowalchick, Jennifer, E.

74

Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 291 680 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

Antidiabéticos beta-amino heterocíclicos inhibidores de la dipeptidil peptidasa.

5 **Antecedentes de la invención**

Diabetes se refiere a un proceso patológico derivado de múltiples factores causantes y caracterizado por elevados niveles de glucosa en plasma o hiperglucemia en el estado en ayunas o después de la administración de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral. La hiperglucemia persistente o incontrolada está asociada con morbilidad y mortalidad aumentada y prematura. Frecuentemente, la homeostasis de glucosa anómala está asociada tanto directa como indirectamente con alteraciones del metabolismo lipídico, de lipoproteínas y apolipoproteínas y otra enfermedad metabólica y hemodinámica. Por tanto, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presentan un riesgo especialmente alto de complicaciones macrovasculares y microvasculares, que incluyen enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por tanto, el control terapéutico de la homeostasis de glucosa, metabolismo lipídico e hipertensión son críticamente importantes en la gestión clínica y el tratamiento de la diabetes mellitus.

Hay dos formas de diabetes generalmente admitidas. En la diabetes tipo 1, o diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), los pacientes producen poca o ninguna insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. En la diabetes tipo 2, o diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), los pacientes tienen frecuentemente niveles de insulina en plasma que son los mismos o incluso elevados en comparación con sujetos no diabéticos: sin embargo, estos pacientes han desarrollado una resistencia al efecto estimulante de la insulina en la glucosa y el metabolismo lipídico en los principales tejidos sensibles a la insulina, que son tejidos muscular, hepático y adiposo, y los niveles de insulina en plasma, aunque elevados, son insuficientes para reducir la pronunciada resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina no se debe principalmente a un número reducido de receptores de insulina, sino a un defecto de unión del post-receptor de la insulina que todavía no se entiende. Esta resistencia a la receptibilidad a la insulina da como resultado una insuficiente activación de la insulina de captación, oxidación y almacenamiento de glucosa en el músculo e inadecuada represión de la lipólisis por parte de la insulina en tejido adiposo y de producción de glucosa y secreción en el hígado.

Los tratamientos disponibles para diabetes tipo 2, que no han cambiado sustancialmente en muchos años, tienen limitaciones admitidas. Aunque el ejercicio físico y las reducciones en la ingesta dietética de calorías mejorarán espectacularmente el estado diabético, el cumplimiento de este tratamiento es muy escaso debido a los estilos de vida sedentarios bien afianzados y al exceso de consumo de comida, especialmente de comidas que contienen altas cantidades de grasa saturada. El aumento del nivel en plasma de insulina mediante la administración de sulfonilureas (por ejemplo tolbutamida y glipizida) o meglitinida, que estimulan las células β pancreáticas para que secreten más insulina, y/o mediante la inyección de insulina cuando las sulfonilureas o meglitinida son ineficaces, puede dar como resultado concentraciones de insulina suficientemente altas para estimular los tejidos muy resistentes a insulina. Sin embargo, de la administración de insulina o secretagogos de insulina (sulfonilureas o meglitinida) pueden resultar niveles peligrosamente bajos de glucosa en plasma y puede producirse un nivel aumentado de resistencia a la insulina debido a los niveles incluso más altos de insulina en plasma. Las biguanidas aumentan la sensibilidad a la insulina resultante en alguna corrección de hiperglucemia. Sin embargo, las dos biguanidas, fenformina y metformina, pueden inducir acidosis láctica y náuseas/diarrea. La metformina tiene menos efectos secundarios que la fenformina y frecuentemente se receta para el tratamiento de diabetes tipo 2.

Las glitazonas (es decir, 5-benciltiazolidin-2,4-dionas) son una clase más recientemente descrita de compuestos con potencial para mejorar muchos síntomas de diabetes tipo 2. Estos agentes aumentan sustancialmente la sensibilidad a la insulina en tejido muscular, hepático y adiposo en varios modelos animales de diabetes tipo 2 dando como resultado la corrección parcial o completa de los elevados niveles en plasma de glucosa sin aparición de hipoglucemia. Las glitazonas que actualmente se comercializan son agonistas del receptor activado por un proliferador de peroxisomas (PPAR), principalmente el subtipo PPAR-gamma. Se cree generalmente que el agonismo de PPAR-gamma es responsable de la mejora de la sensibilización a la insulina que se observa con las glitazonas. Los agonistas de PPAR más nuevos que están siendo probados para el tratamiento de diabetes tipo II son agonistas del subtipo alfa, gamma o delta, o combinación de éstos, y en muchos casos son químicamente diferentes de las glitazonas (es decir, no son tiazolidindionas). Se han producido efectos secundarios graves (por ejemplo toxicidad hepática) con algunas de las glitazonas, tales como troglitazona.

Todavía están en investigación procedimientos adicionales para tratar la enfermedad. Las nuevas aproximaciones bioquímicas que se han introducido recientemente o están todavía en desarrollo incluyen tratamiento con inhibidores de la alfa-glucosidasa (por ejemplo acarbosa) e inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B).

También están en investigación compuestos que son inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa IV ("DP-IV" o "DPP-IV") como fármacos que pueden ser útiles en el tratamiento de diabetes, y particularmente diabetes tipo 2. Véase, por ejemplo, los documentos WO97/40832, WO98/19998, la patente de los EE.UU. número 5.939.560. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6: 1163-1166 (1996); *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6: 2745-2748 (1996), y Stoeckel-Maschek y col. (Cellular Peptidases in Immune Functions and Diseases 2, eds. Langer y Ansorge, 117 - 123 (2000)). La utilidad de los inhibidores de DP-IV en el tratamiento de diabetes tipo 2 se basa en el hecho de que DP-IV inactiva fácilmente

in vivo al péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y al péptido inhibidor gástrico (GIP). GLP-1 y GIP son incretinas y se producen cuando se consume comida. Las incretinas estimulan la producción de insulina. La inhibición de DP-IV conduce a una disminución de la inactivación de las incretinas, y esto da como resultado a su vez un aumento de la eficacia de las incretinas para estimular la producción de insulina por el páncreas. Por tanto, la inhibición de DP-IV da como resultado un aumento en el nivel de insulina en suero. Ventajosamente, debido a que el cuerpo sólo produce incretinas cuando se consume comida, no se espera que la inhibición DP-IV aumente el nivel de insulina en momentos inapropiados, tales como entre comidas, que puede conducir a azúcar en sangre excesivamente baja (hipoglucemia). Por tanto, se espera que la inhibición de DP-IV aumente la insulina sin aumentar el riesgo de hipoglucemia, que es un efecto secundario peligroso asociado con el uso de secretagogos de insulina.

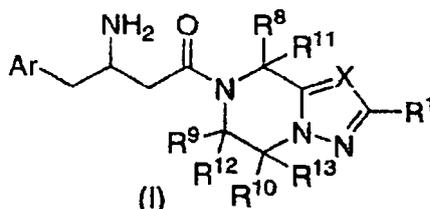
Los inhibidores de DP-IV también tienen otras utilidades terapéuticas, como se tratan en este documento. Los inhibidores de DP-IV no se han estudiado exhaustivamente hasta la fecha, especialmente para utilidades distintas de diabetes. Se necesitan nuevos compuestos de manera que puedan encontrarse inhibidores de DP-IV mejorados para el tratamiento de diabetes y potencialmente otras enfermedades y afecciones. El potencial terapéutico de los inhibidores de DP-IV para el tratamiento de diabetes tipo 2 se trata por D.J. Drucker en *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 12: 87-100 (2003) y por K. Augustyns y col., en *Exp. Opin. Ther. Patents*, 13: 499-510 (2003).

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa IV ("inhibidores de DP-IV") y que son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades en las que participa la enzima dipeptidil peptidasa IV, tales como diabetes y particularmente diabetes tipo 2. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y el uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o tratamiento de tales enfermedades en las que participa la enzima dipeptidil peptidasa IV.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos útiles como inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV. Los compuestos de la presente invención se describen por la fórmula estructural I:



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

cada n es independientemente 0,1 ó 2;

X es N o CR²;

Ar es fenilo sustituido con uno a cinco sustituyentes R³;

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por

hidrógeno,

halógeno,

ciano,

alquilo C₁₋₁₀, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco halógenos,

alcoxi C₁₋₁₀, en el que alcoxi no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o hidroxilo,

alquiltio C₁₋₁₀, en el que alquiltio no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o hidroxilo,

alquenilo C₂₋₁₀, en el que alquenilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o hidroxilo,

(CH₂)_nCOOH,

ES 2 291 680 T3

$(\text{CH}_2)_n\text{COO}$ -alquilo C_{1-6} ,

5 $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^4\text{R}^5$, en el que R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, tetrazolilo, tiazolilo, $(\text{CH}_2)_n$ -fenilo, $(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-6} , en los que alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco halógenos y en los que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos;

10 o R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina, en los que dicho anillo heterocíclico no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos;

15 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^4\text{R}^5$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-OCONR}^4\text{R}^5$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$,

20 $(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{R}^6$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^7\text{SO}_2\text{R}^6$,

25 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^7\text{CONR}^4\text{R}^5$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^7\text{COR}^7$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^7\text{CO}_2\text{R}^6$,

30 $(\text{CH}_2)_n\text{-COR}^6$,

35 $(\text{CH}_2)_n$ -arilo, en el que arilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CN, hidroxilo, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^6$, SO_2R^6 , CO_2H , alquilo C_{1-6} -carbonilo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CO_2H y alquilo C_{1-6} -carbonilo,

40 $(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo, en el que heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

45 $(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo, en el que heterociclilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

50 $(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , en el que cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos; y

55 en los que cualquier átomo de carbono de metileno (CH_2) en R^1 o R^2 no está sustituido o está sustituido con uno a dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-4} no sustituido o sustituido con uno a cinco halógenos;

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo constituido por

55 hidrógeno,

halógeno,

60 ciano,

hidroxilo,

alquilo C_{1-6} , no sustituido o sustituido con uno a cinco halógenos, y

65 alcoxi C_{1-6} , no sustituido o sustituido con uno a cinco halógenos;

R^6 se selecciona independientemente del grupo constituido por tetrazolilo, tiazolilo, $(\text{CH}_2)_n$ -fenilo, $(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-6} , en los que alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco halógenos y en los

ES 2 291 680 T3

que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos, y en los que cualquier átomo de carbono de metileno (CH₂) en R⁶ no está sustituido o está sustituido con uno a dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos;

cada R⁷ es hidrógeno o R⁶;

R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por:

hidrógeno,

ciano,

(CH₂)_nCOOH,

(CH₂)_nCOO-alquilo C₁₋₆, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y fenilo,

alquilo C₁₋₁₀, no sustituido o sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, carboxi,

alquiloxi C₁₋₆-carbonilo y fenilalcoxi C₁₋₃, en los que alcoxi no está sustituido o está sustituido con uno a cinco halógenos,

(CH₂)_n-arilo, en el que arilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

(CH₂)_n-heteroarilo, en el que heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

(CH₂)_n-heterociclilo, en el que heterociclilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

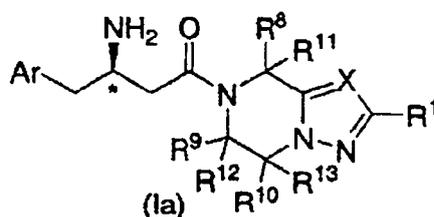
(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, en el que cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

(CH₂)_nCONR⁴R⁵, en el que R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, tetrazolilo, tiazolilo, (CH₂)_n-fenilo, (CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₆, en los que alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco halógenos y en los que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos;

o en el que R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina, anillo heterocíclico que no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos; y

en los que cualquier átomo de carbono de metileno (CH₂) en R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² o R¹³ no está sustituido o está sustituido con uno a dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con uno a cinco halógenos.

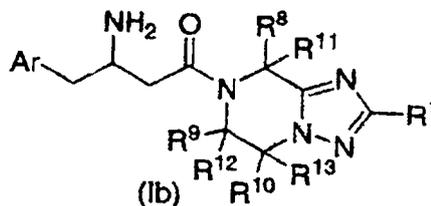
En una realización de los compuestos de la presente invención, el átomo de carbono marcado con un * tiene la configuración *R* como se representa en la fórmula Ia



ES 2 291 680 T3

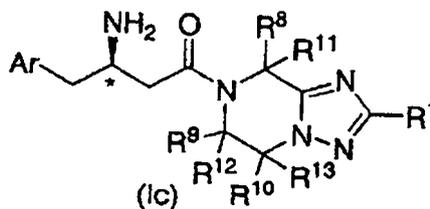
en la que Ar, X, R¹, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se definen en este documento.

En una segunda realización de los compuestos de la presente invención, X es N como se representa en la fórmula Ib:



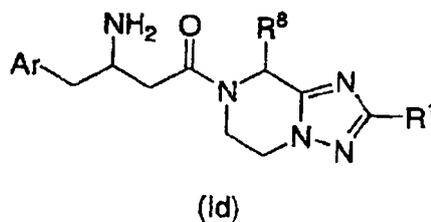
en la que Ar, R¹, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se definen en este documento.

En una clase de esta segunda realización, el átomo de carbono marcado con un * tiene la configuración *R* como se representa en la fórmula Ic:



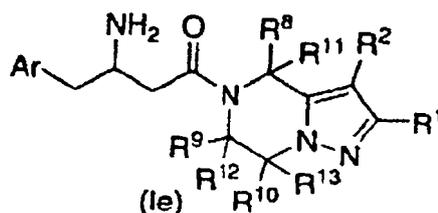
en la que Ar, R¹, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se definen en este documento.

En otra clase de esta segunda realización de los compuestos de la presente invención, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son hidrógeno como se representa en la fórmula Id:



en la que Ar, R¹ y R⁸ son como se definen en este documento.

En una tercera realización de los compuestos de la presente invención, X es CR² como se representa en la fórmula Ic:

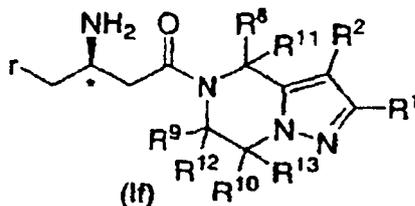


en la que Ar, R¹, R², R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se definen en este documento.

ES 2 291 680 T3

En una clase de esta tercera realización, el átomo de carbono marcado con un * tiene la configuración *R* como se representa en la fórmula If:

5



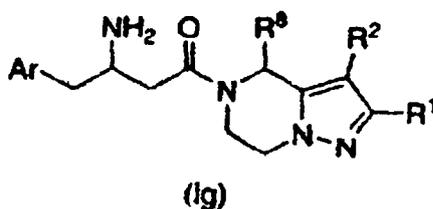
10

en la que Ar, R¹, R², R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se definen en este documento.

15

En otra clase de esta tercera realización de los compuestos de la presente invención, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son hidrógeno como se representa en la fórmula Ig:

20



25

en la que Ar, R¹, R² y R⁸ son como se definen en este documento.

30

En una cuarta realización de los compuestos de la presente invención, R³ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y metilo.

En una quinta realización de los compuestos de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo constituido por:

35

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco fluoros,

40

(CH₂)_n-fenilo, en el que fenilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

45

cicloalquilo C₃₋₆, no sustituido o sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos; y

en los que cualquier átomo de carbono de metileno (CH₂) en R¹ no está sustituido o está sustituido con uno a dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con uno a cinco halógenos.

50

En una sexta realización de los compuestos de la presente invención, R² se selecciona del grupo constituido por hidrógeno,

55

alquilo C₁₋₆, no sustituido o sustituido con uno a cinco fluoros,

fenilo, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi y OCF₃, y

60

cicloalquilo C₃₋₆, no sustituido o sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y

alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos.

65

En una séptima realización de los compuestos de la presente invención, R¹¹, R¹² y R¹³ son cada uno hidrógeno y R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por:

hidrógeno,

ES 2 291 680 T3

alquilo C₁₋₆, no sustituido o sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y fenilalcoxi C₁₋₃, en los que alcoxi no está sustituido o está sustituido con uno a cinco halógenos,

5 (CH₂)_nCOOH,

(CH₂)_nCOO-alquilo C₁₋₆, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y fenilo,

10 (CH₂)_nCONR⁴R⁵, en el que R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, tetrazolilo, tiazolilo, (CH₂)_n-fenilo, (CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₆, en los que alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco halógenos y en los que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos;

15 o en el que R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina, anillo heterocíclico que no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

20 (CH₂)_n-fenilo, en el que fenilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

25 (CH₂)_n-heteroarilo, en el que heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

30 (CH₂)_n-heterociclilo, en el que heterociclilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

35 (CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, en el que cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco halógenos; y

40 en los que cualquier átomo de carbono de metileno (CH₂) en R⁸, R⁹ o R¹⁰ no está sustituido o está sustituido con uno a dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con uno a cinco halógenos.

Como se usan en este documento son aplicables las siguientes definiciones.

45 “Alquilo”, además de otros grupos que tienen el prefijo “al”, tal como alcoxi y alcanóilo, significa cadenas de carbonos que pueden ser lineales o ramificadas, y combinaciones de las mismas, a menos que la cadena de carbono se defina de otro modo. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*- y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares. Si no se especifica número de átomos de carbono se refiere a C₁₋₆.

50 “Cicloalquilo” significa un anillo carbocíclico saturado que tiene un número especificado de átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Un grupo cicloalquilo generalmente es monocíclico, a menos que se establezca lo contrario. Los grupos cicloalquilo están saturados, a menos que se defina lo contrario.

55 El término “alcoxi” se refiere a alcóxidos de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alcoxi C₁₋₆) o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metoxi (MeO-), etoxi, isopropoxi, etc.].

60 El término “alquiltio” se refiere a sulfuros de alquilo de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquiltio C₁₋₆) o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metiltio (MeS-), etiltio, isopropiltio, etc.].

El término “alquilamino” se refiere a alquilaminas lineales o ramificadas del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquil C₁₋₆-amino) o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metilamino, etilamino, isopropilamino, t-butilamino, etc.].

65 El término “alquilsulfonilo” se refiere a alquilsulfonas de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquil C₁₋₆-sulfonilo) o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metilsulfonilo (MeSO₂-), etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, etc.].

ES 2 291 680 T3

El término "alquilocarbonilo" se refiere a ésteres de cadena lineal o ramificada de un derivado de ácido carboxílico de la presente invención del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquiloxi C₁₋₆-carbonilo) o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metiloxycarbonilo (MeOCO-), etiloxycarbonilo o butiloxycarbonilo].

5

"Ariilo" significa un sistema de anillo aromático mono o policíclico que contiene átomos de anillo de carbono. Los arillos preferidos son sistemas de anillo aromáticos monocíclicos o bicíclicos de 6 a 10 miembros. Lo arillos preferidos son fenilo y naftilo. El arillo más preferido es fenilo.

10

"Heterociclo" y "heterociclilo" se refieren a anillos o sistemas de anillo no aromáticos saturados o insaturados que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, que incluye además las formas oxidadas de azufre, concretamente SO y SO₂. Ejemplos de heterociclos incluyen tetrahydrofurano (THF), dihydrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahydropirano, dihydropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina y similares.

15

"Heteroarilo" significa un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de O, S y N. "Heteroarilo" también incluye heteroarillos condensados con otros tipos de anillos tales como arillos, cicloalquilos y heterociclos que no son aromáticos. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen: pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, pirazinilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihydrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoindolilo, dihydrobenzotienilo, indolizínilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, isobencilfuranilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, [1,2,4-triazolo][4,3-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4-triazolo][1,5-*a*]piridinilo, 2-oxo-1,3-benzoxazolilo, 4-oxo-3*H*-quinazolinilo, 3-oxo-[1,2,4]-triazolo[4,3-*a*]-2*H*-piridinilo, 5-oxo-[1,2,4]-4*H*-oxadiazolilo, 2-oxo-[1,3,4]-3*H*-oxadiazolilo, 2-oxo-1,3-dihidro-2*H*-imidazolilo, 3-oxo-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazolilo y similares. Para grupos heterociclilo y heteroarilo están incluidos anillos y sistemas de anillo que contienen de 3-15 átomos, formando 1-3 anillos.

20

25

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Cloro y flúor se prefieren generalmente. Flúor es el más preferido cuando los halógenos están sustituidos en un grupo alquilo o alcoxi (por ejemplo CF₃O y CF₃CH₂O).

30

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden encontrarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diaestereoméricas y diaestereómeros individuales. Los compuestos de la presente invención tienen un centro asimétrico en el átomo de carbono marcado con un * en la fórmula Ia. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales que dependen de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada centro asimétrico tal producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los isómeros ópticos y diaestereómeros posibles en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados se incluyan dentro del ámbito de esta invención. La presente invención pretende comprender todas las formas isoméricas tales de estos compuestos.

35

40

Algunos de los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefínicos y, a menos que se especifique lo contrario, pretenden incluir isómeros geométricos tanto E como Z.

45

Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden existir como tautómeros, que tienen diferentes puntos de unión de hidrógeno acompañados por uno o más desplazamientos de dobles enlaces. Por ejemplo, una cetona y su forma enólica son tautómeros ceto-enólicos. Los compuestos de la presente invención engloban los tautómeros individuales, además de mezclas de los mismos.

50

La fórmula I muestra la estructura de la clase de compuestos sin estereoquímica preferida. La fórmula Ia muestra la estereoquímica preferida en el átomo de carbono al que está unido el grupo amino del beta-aminoácido del que se preparan estos compuestos.

55

Las síntesis independientes de estos diaestereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden lograrse como se conoce en la técnica mediante modificación apropiada de la metodología descrita en este documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o productos intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

60

Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse de manera que se aíslen los enantiómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo por procedimientos muy conocidos en la técnica tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diaestereomérica, seguido por separación de los diaestereómeros individuales por procedimientos habituales tales como cristalización fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento es frecuentemente la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Entonces, los derivados diaestereoméricos pueden convertirse en los enantiómeros puros mediante escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también puede separarse directamente mediante procedimientos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, cuyos procedimientos que son muy conocidos en la técnica.

65

ES 2 291 680 T3

Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto puede obtenerse mediante síntesis estereoselectiva usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración conocida por procedimientos muy conocidos en la técnica.

5 Se entenderá que, como se usa en este documento, las referencias a los compuestos de fórmula estructural I también pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Sales de compuestos básicos englobadas dentro del término “sal farmacéuticamente aceptable” se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención que generalmente se preparan haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Sales representativas de compuestos básicos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de *N*-metilglucamina, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato. Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos incluyen, pero no se limitan a, sales derivadas de bases inorgánicas que incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Particularmente preferidas son las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico tales como arginina, betaína, caféina, colina, *N,N*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

30 También están incluidos en la presente invención solvatos y, en particular, los hidratos de los compuestos de fórmula estructural I.

Ilustrativo de la invención es el uso de los compuestos descritos en los ejemplos y en este documento.

35 Los compuestos objeto son útiles en un procedimiento para inhibir la enzima dipeptidil peptidasa IV en un paciente tal como un mamífero en necesidad de tal inhibición que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. La presente invención se refiere al uso de los compuestos descritos en este documento como inhibidores de la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa IV.

40 Además de primates, tales como seres humanos, puede tratarse una variedad de otros mamíferos según el procedimiento de la presente invención. Por ejemplo, mamíferos que incluyen, pero no se limitan a, vacas, oveja, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas o pueden tratarse otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedoras o murinas. Sin embargo, el procedimiento también puede ponerse en práctica en otras especies tales como especies aviares (por ejemplo, pollos).

45 También se describe un procedimiento para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa IV en seres humanos y animales que comprende combinar un compuesto de la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

50 El sujeto tratado en los presentes usos es generalmente un mamífero, preferentemente un ser humano, macho o hembra, en el que se desea la inhibición de la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa IV. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo investigado por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico.

55 El término “composición” como se usa en este documento pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas. Tal término en relación con la composición farmacéutica pretende englobar un producto que comprende el (los) principio(s) activo(s), y el (los) componente(s) inerte(s) que componen el vehículo, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más componentes cualquiera, o de la disociación de uno o más de los componentes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los componentes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por “farmacéuticamente aceptable” se indica que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros componentes de la formulación y no perjudicial para el receptor de la misma.

Los términos “administración de” y o “administrar un” compuesto deben entenderse que significan proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo en necesidad de tratamiento.

La utilidad de los compuestos según la presente invención como inhibidores de la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa IV puede demostrarse mediante metodología conocida en la técnica. Las constantes de inhibición se determinan del siguiente modo. Se emplea un ensayo fluorométrico continuo con el sustrato Gly-Pro-AMC, que se escinde por DP-IV para liberar el grupo saliente AMC fluorescente. Los parámetros cinéticos que describen esta reacción son los siguientes: $K_m = 50 \mu\text{M}$; $k_{\text{cat}} = 75 \text{ s}^{-1}$; $k_{\text{cat}}/K_m = 1,5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Una reacción típica contiene enzima aproximadamente 50 pM , Gly-Pro-AMC $50 \mu\text{M}$ y tampón (HEPES 100 mM , pH 7,5, $0,1 \text{ mg/ml}$ de BSA) en un volumen total de reacción de $100 \mu\text{l}$. La liberación de AMC se monitoriza continuamente en un fluorómetro para placas de 96 pocillos usando una longitud de onda de excitación de 360 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm . En estas condiciones se produce AMC aproximadamente $0,8 \mu\text{M}$ en 30 minutos a 25 grados C . La enzima usada en estos estudios fue proteína humana soluble (excluidos el dominio transmembrana y la extensión citoplásmica) producida en un sistema de expresión de baculovirus (Bac-To-Bac, Gibco BRL). Se encontró que las constantes cinéticas para la hidrólisis de Gly-Pro-AMC y GLP-1 coincidían con los valores bibliográficos para la enzima nativa. Para medir las constantes de disociación para compuestos se añadieron disoluciones de inhibidor en DMSO a reacciones que contenían enzima y sustrato (la concentración final de DMSO es el 1%). Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente usando las condiciones de reacción habituales descritas anteriormente. Para determinar las constantes de disociación (K_i), las velocidades de reacción se ajustaron mediante regresión no lineal a la ecuación de Michaelis-Menton para la inhibición competitiva. Los errores en reproducir las constantes de disociación son normalmente inferiores al doble.

En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos tuvieron actividad en inhibir la enzima dipeptidil peptidasa IV en los ensayos anteriormente mencionados, generalmente con una CI_{50} inferior a aproximadamente $1 \mu\text{M}$. Un resultado tal es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos en el uso como inhibidores de la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa IV.

La enzima dipeptidil peptidasa IV (DP-IV) es una proteína de la superficie celular que está implicada en una amplia variedad de funciones biológicas. Tiene una amplia distribución de tejidos (intestino, riñón, hígado, páncreas, placenta, timo, bazo, células epiteliales, endotelio vascular, células linfoides y mieloides, suero) y tejido distinto y niveles de expresión del tipo de células. DP-IV es idéntica al marcador de activación de células T CD26 y puede escindir *in vitro* varios péptidos inmunoreguladores, endocrinos y neurológicos. Esto ha sugerido un papel fundamental para esta peptidasa en una variedad de procesos de enfermedad en seres humanos u otras especies.

Por consiguiente, los compuestos objeto son útiles en la prevención o tratamiento de las siguientes enfermedades, trastornos y afecciones.

Diabetes tipo II y trastornos relacionados: está bien establecido que las incretinas GLP-1 y GIP se inactivan rápidamente *in vivo* por DP-IV. Estudios con ratones deficientes de DP-IV^(-/-) y ensayos clínicos preliminares indican que la inhibición de DP-IV aumenta las concentraciones en estado estacionario de GLP-1 y GIP, dando como resultado mejora de la tolerancia de glucosa. Por analogía a GLP-1 y GIP, es probable que otros péptidos de la familia del glucagón que participan en la regulación de glucosa también se inactiven por DP-IV (por ejemplo PACAP). La inactivación de estos péptidos por DP-IV también puede desempeñar un papel en la homeostasis de glucosa.

Por tanto, los inhibidores de DP-IV de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento de diabetes tipo II y en el tratamiento y prevención de las numerosas afecciones que frecuentemente acompañan a diabetes tipo II, que incluyen síndrome X (también conocido como síndrome metabólico), hipoglucemia reactiva y dislipidemia diabética. La obesidad, tratada más adelante, es otra afección que frecuentemente se encuentra con diabetes tipo II que puede responder a tratamiento con los compuestos de esta invención. En el síndrome X, también conocido como síndrome metabólico, se piensa que la obesidad promueve la resistencia a la insulina, diabetes, dislipidemia, hipertensión y riesgo cardiovascular aumentado. Por tanto, los inhibidores de DP-IV también pueden ser útiles para tratar hipertensión asociada con esta afección.

Las siguientes enfermedades, trastornos y afecciones están relacionadas con diabetes tipo 2 y, por tanto, pueden tratarse, controlarse o en algunos casos evitarse mediante tratamiento con los compuestos de esta invención: (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) síndrome de intestino irritable, (15) enfermedad inflamatoria del intestino, que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, (16) otras afecciones inflamatorias, (17) pancreatitis, (18) obesidad abdominal, (19) enfermedad neurodegenerativa, (20) retinopatía, (21) nefropatía, (22) neuropatía, (23) síndrome X, (24) hiperandrogenismo ovárico (síndrome del ovario poliquístico) y otros trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente.

Obesidad: los inhibidores de DP-IV pueden ser útiles para el tratamiento de obesidad. Esto se basa en los efectos inhibitorios observados en el consumo de comida y vaciamiento gástrico de GLP-1 y GLP-2. La administración exógena de GLP-1 en seres humanos disminuye significativamente el consumo de comida y ralentiza el vaciamiento gástrico (Am. J. Physiol., 277: R910-R916 (1999)). La administración ICV de GLP-1 en ratas y ratones también tiene profundos efectos en el consumo de comida (Nature Medicine, 2: 1254-1258 (1996)). Esta inhibición de la alimentación no se observa en ratones GLP-1R^(-/-), que indica que estos efectos están mediados por receptores de GLP-

1 del cerebro. Por analogía a GLP-1, es probable que GLP-2 también esté regulado por DP-IV. La administración ICV de GLP-2 también inhibe el consumo de comida, análogamente a los efectos observados con GLP-1 (Nature Medicine, 6: 802-807 (2000)). Además, estudios con ratones deficientes de DP-IV sugieren que estos animales son resistentes a obesidad inducida por la dieta y patología asociada (por ejemplo hiperinsulinemia).

5 *Deficiencia de la hormona de crecimiento:* la inhibición de DP-IV puede ser útil para el tratamiento de deficiencia de la hormona de crecimiento, basado en la hipótesis de que el factor liberador de hormona de crecimiento (GRF), un péptido que estimula la liberación de hormona de crecimiento de la pituitaria anterior, se escinde por la enzima DP-IV *in vivo* (documento WO00/56297). Los siguientes datos proporcionan pruebas de que GRF es un sustrato endógeno:
 10 (1) GRF se escinde eficazmente *in vitro* para generar el producto inactivo GRF[3-44] (BBA 1122: 147-153 (1992)); (2) GRF se degrada rápidamente en plasma para dar GRF[3-44]; esto se evita por el inhibidor de DP-IV diprotina A; y (3) GRF[3-44] se encuentra en el plasma de un cerdo transgénico de GRF humano (J. Clin. Invest., 83: 1533-1540 (1989)). Por tanto, los inhibidores de DP-IV pueden ser útiles para el mismo espectro de indicaciones que se han considerado para los secretagogos de la hormona de crecimiento.

15 *Lesión intestinal:* la posibilidad de usar inhibidores de DP-IV para el tratamiento de lesión intestinal se sugiere por los resultados de estudios que indican que el péptido 2 similar al glucagón (GLP-2), un sustrato probablemente endógeno para DP-IV, puede presentar efectos tróficos en el epitelio intestinal (Regulatory Peptides, 90: 27-32 (2000)). La administración de GLP-2 da como resultado un aumento de la masa del intestino delgado en roedores y atenúa la
 20 lesión intestinal en modelos de roedores de colitis y enteritis.

Inmunosupresión: la inhibición de DP-IV puede ser útil para modular la respuesta inmunitaria, basado en estudios que implican la enzima DP-IV en la activación de células T y en el procesado de quimiocinas, y eficacia de inhibidores de DP-IV en modelos *in vivo* de enfermedad. Se ha mostrado que la DP-IV es idéntica a CD26, un marcador de la superficie celular para células inmunitarias activadas. La expresión de CD26 está regulada por el estado de diferenciación y activación de células inmunitarias. Generalmente se acepta que CD26 funciona como una molécula
 25 coestimuladora en modelos *in vitro* de activación de células T. Varias quimiocinas contienen prolina en la penúltima posición, supuestamente para protegerlas de la degradación por aminopeptidasas no específicas. Se ha mostrado que muchas de estas se procesan *in vitro* por DP-IV. En varios casos (RANTES, LD78-beta, MDC, eotaxina, SDF-1alfa), la escisión da como resultado una actividad alterada en ensayos de quimiotaxia y señalización. La selectividad de receptores también parece que se modifica en algunos casos (RANTES). Se han identificado múltiples formas truncadas N terminales de varias quimiocinas en sistemas de cultivos celulares *in vitro*, incluyendo los productos predichos de hidrólisis de DP-IV.

35 Se ha mostrado que los inhibidores de DP-IV son inmunosupresores eficaces en modelos animales de trasplante y artritis. Se mostró que la prodipina (Pro-Pro-difenil-fosfonato), un inhibidor irreversible de DP-IV, duplica la supervivencia de aloinjerto cardíaco en ratas del día 7 al día 14 (Transplantation, 63: 1495-1500 (1997)). Se han probado los inhibidores de DP-IV en artritis inducida por colágeno y alquildiamina en ratas y han mostrado una atenuación estadísticamente significativa de hinchazón de patas traseras en este modelo [Int. J. Immunopharmacology, 19:15-24 (1997) y Immunopharmacology, 40: 21-26 (1998)]. DP-IV está regulada por incremento en varias enfermedades autoinmunitarias que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto (Immunology Today, 20: 367-375 (1999)).

45 *Infección por VIH:* la inhibición de DP-IV puede ser útil para el tratamiento o prevención de infección por VIH o SIDA debido a que varias quimiocinas que inhiben la entrada de células de VIH son sustratos potenciales para DP-IV (Immunology Today 20: 367-375 (1999)). En el caso de SDF-1alfa, la escisión disminuye la actividad antiviral (PNAS, 95: 6331-6 (1998)). Por tanto, se esperaría que la estabilización de SDF-1alfa por la inhibición de DP-IV disminuyera la infectividad de VIH.

50 *Hematopoyesis:* la inhibición de DP-IV puede ser útil para el tratamiento o prevención de hematopoyesis debido a que DP-IV puede participar en hematopoyesis. Un inhibidor de DP-IV, Val-Boro-Pro, estimuló hematopoyesis en un modelo de ratón de neutropenia inducida por ciclofosfamida (documento WO99/56753).

55 *Trastornos neuronales:* la inhibición de DP-IV puede ser útil para el tratamiento o prevención de diversos trastornos neuronales o psiquiátricos debido a que varios péptidos que participan en una variedad de procesos neuronales se escinden *in vitro* por DP-IV. Por tanto, un inhibidor de DP-IV puede tener un beneficio terapéutico en el tratamiento de trastornos neuronales. Se ha mostrado que la endomorfina 2, beta-casomorfina y la sustancia P están en sustratos *in vitro* para DP-IV. En todos los casos, la escisión *in vitro* es sumamente eficaz, con k_{cat}/K_m de aproximadamente $10^6 M^{-1}s^{-1}$ o mayor. En un modelo de prueba de salto por choque eléctrico de analgesia en ratas, un inhibidor de DP-IV mostró un efecto significativo que era independiente de la presencia de endomorfina 2 exógena (Brain Research, 815: 278-286 (1999)).

65 Los efectos neuroprotectores y neuroregenerativos de inhibidores de DP-IV también se demostraron por la capacidad de los inhibidores para proteger neuronas motoras de muerte celular excitotóxica, para proteger la innervación estriatal de neuronas dopaminérgicas cuando se administran simultáneamente con MPTP y para promover la recuperación de densidad de innervación estriatal cuando se da de un modo terapéutico tras tratamiento de MPTP [véase Yong-Q. Wu y col., "Neuroprotective Effects of Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase-IV *In Vitro* and *In Vivo*", Int. Conf. On Dipeptidyl Aminopeptidasas: Basic Science and Clinical Applications, 26-29 de septiembre de 2002 (Berlín, Alemania)].

ES 2 291 680 T3

Invasión tumoral y metástasis: la inhibición de DP-IV puede ser útil para el tratamiento o prevención de invasión tumoral y metástasis debido a que se ha observado un aumento o disminución en la expresión de varias ectopeptidasas que incluyen DP-IV durante la transformación de células normales en un fenotipo maligno (J. Exp. Med., 190: 301-305 (1999)). La regulación por incremento o por disminución de estas proteínas parecer ser específica del tipo de tejido y célula. Por ejemplo, se ha observado expresión aumentada de CD26/DP-IV en linfoma de células T, leucemia linfoblástica aguda de células T, carcinomas tiroideos derivados de células, carcinomas de células basales y carcinomas de mama. Por tanto, los inhibidores de DP-IV pueden tener utilidad en el tratamiento de tales carcinomas.

Hipertrofia prostática benigna: la inhibición de DP-IV puede ser útil para el tratamiento de hipertrofia prostática benigna debido a que la actividad aumentada de DP-IV se observó en tejido de la próstata de pacientes con BPH (Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 30: 333-338 (1992)).

Movilidad de espermatozoides/anticoncepción masculina: la inhibición de DP-IV puede ser útil para alterar la movilidad de espermatozoides y para la anticoncepción masculina debido a que en el fluido seminal, los prostasomas, orgánulos derivados de la próstata importantes para la movilidad de los espermatozoides, poseen niveles muy altos de actividad de DP-IV (Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 30: 333-338 (1992)).

Gingivitis: la inhibición de DP-IV puede ser útil para el tratamiento de gingivitis debido a que se encontró la actividad de DP-IV en fluido crevicular gingival y en algunos estudios guarda relación con la gravedad de enfermedades periodontales (Arch. Oral Biol., 37: 167-173 (1992)).

Osteoporosis: la inhibición de DP-IV puede ser útil para el tratamiento o prevención de osteoporosis debido a que los receptores de GIP están presentes en osteoblastos.

Los compuestos de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento o prevención de una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) síndrome de intestino irritable, (15) enfermedad inflamatoria del intestino, que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, (16) otras afecciones inflamatorias, (17) pancreatitis, (18) obesidad abdominal, (19) enfermedad neurodegenerativa, (20) retinopatía, (21) nefropatía, (22) neuropatía, (23) síndrome X, (24) hiperandrogenismo ovárico (síndrome del ovario poliquístico), (25) diabetes tipo II, (26) deficiencia de la hormona de crecimiento, (27) neutropenia, (28) trastornos neuronales, (29) metástasis tumoral, (30) hipertrofia prostática benigna, (32) gingivitis, (33) hipertensión, (34) osteoporosis y otras afecciones que pueden tratarse o prevenirse mediante la inhibición de DP-IV.

Los compuestos objeto son útiles además en la prevención o tratamiento de las enfermedades, trastornos y afecciones anteriormente mencionadas en combinación con otros agentes.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o varios fármacos en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de enfermedades o afecciones para los que pueden tener utilidad los compuestos de fórmula I o los otros fármacos, en los que la combinación de los fármacos juntos son más seguros o más eficaces que cualquier fármaco solo. Tal(es) otro(s) fármaco(s) puede(n) administrarse, por una vía y en una cantidad comúnmente usada para ella, simultánea o sucesivamente con un compuesto de fórmula I. Cuando un compuesto de fórmula I se usa simultáneamente con uno o varios fármacos se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contiene tales otros fármacos y el compuesto de fórmula I. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que el compuesto de fórmula I y uno o varios fármacos se administran en diferentes programas de solapamiento. También se contempla que cuando se usa en combinación con uno o varios principios activos, los compuestos de la presente invención y los otros principios activos pueden usarse en dosis menores que cuando cada uno se usa individualmente. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o varios principios activos, además de un compuesto de fórmula I.

Ejemplos de otros principios activos que pueden administrarse en combinación con un compuesto de fórmula I, y o administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero no se limitan a:

(a) otros inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP IV):

(b) sensibilizadores de insulina que incluyen (i) agonistas de PPAR γ tales como las glitazonas (por ejemplo troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona y similares) y otros ligandos de PPAR, que incluyen agonistas duales de PPAR α/γ tales como KRP-297 y agonistas de PPAR α tales como fenofibratos; derivados de ácido (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (ii) biguanidas tales como metformina y fenformina, y (iii) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B);

(c) insulina o miméticos de insulina;

(d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina tales como tolbutamida gliburida, glipizida, glimepirida y meglitinidas tales como repaglinida;

ES 2 291 680 T3

(e) inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa y miglitol);

(f) antagonistas del receptor de glucagón tales como aquellos descritos en los documentos WO98/04528, WO99/01423, WO00/39088 y WO00/69810;

(g) GLP-1, miméticos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1 tales como aquellos descritos en los documentos WO00/42026 y WO00/59887;

(h) GIP y miméticos de GIP tales como aquellos descritos en el documento WO00/58360, y agonistas del receptor de GIP;

(i) PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor de PACAP tales como aquellos descritos en el documento WO01/23420;

(j) agentes hipocolesterolemiantes tales como (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina y rosuvastatina, y otras vastatinas), (ii) secuestrantes (colestiramina, colestipol y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de PPAR α tales como derivados de ácido fenofibrato (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (v) agonistas duales de PPAR α/γ tales como KRP-297, (vi) inhibidores de la absorción del colesterol tales como beta-sitosterol y ezetimiba, (vii) inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa tales como avasimiba, y (viii) antioxidantes tales como probucol;

(k) agonistas de PPAR δ tales como aquellos descritos en el documento WO97/28149;

(l) compuestos contra la obesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, antagonistas del neuropéptido Y₁ o Y₅, agonistas y antagonistas inversos del receptor CB1, agonistas del receptor adrenérgico β_3 , agonistas del receptor de melanocortina, en particular agonistas del receptor de melanocortina 4, antagonistas de grelina y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH);

(m) inhibidores del transportador ileal de ácido biliar;

(n) agentes previstos para uso en afecciones inflamatorias tales como aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, azulfidina e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2;

(o) agentes antihipertensores tales como inhibidores de ACE (enalapril, lisinopril, captopril, quinapril, tandolapril), bloqueantes de los receptores A-II (losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, telmisartan, eprosartan), betabloqueantes y antagonistas del calcio; y

(p) activadores de la glucocinasa (GKA).

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV que pueden combinarse con los compuestos de fórmula estructural I incluyen aquellos descritos en los documentos WO03/004498 (16 de enero de 2003); WO03/004496 (16 de enero 2003); EP1258476 (20 de noviembre de 2002); WO02/083128 (24 de octubre de 2002); WO02/062764 (15 de agosto de 2002); WO03/000250 (3 de enero 2003); WO03/002530 (9 de enero 2003); WO03/002531 (9 de enero 2003); WO03/002553 (9 de enero 2003); WO03/002593 (9 de enero 2003); WO03/000180 (3 de enero 2003); y WO03/000181 (3 de enero 2003). Compuestos inhibidores de DP-IV específicos incluyen isoleucina, tiazolidina; NVP-DPP728; P32/98; y LAF 237.

Los compuestos contra la obesidad que pueden combinarse con compuestos de fórmula estructural I incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, antagonistas del neuropéptido Y₁ o Y₅, antagonistas del receptor de cannabinoides CB1 o agonistas inversos, agonistas del receptor de melanocortina, en particular agonistas del receptor de melanocortina 4, antagonistas de grelina y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH). Para una revisión de compuestos contra la obesidad que pueden combinarse con compuestos de fórmula estructural I, véase S. Chaki y col., "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity." Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001) y D. Spanswick y K. Lee. "Emerging antiobesity drugs", Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217-237 (2003).

Los antagonistas del neuropéptido Y5 que pueden combinarse con compuestos de fórmula estructural I incluyen aquellos descritos en la patente de los EE.UU. número 6.335.345 (1 de enero 2002) y el documento WO01/14376 (1 de marzo de 2001); y compuestos específicos identificados como GW 59884A; GW 569180A; LY366377; y CGP-71683A.

Los antagonistas del receptor de cannabinoides CB1 que pueden combinarse con compuestos de fórmula I incluyen aquellos descritos en la publicación PCT WO03/007887; la patente de los EE.UU. número 5.634.941, tal como rimonabant; la publicación PCT WO02/076949 tal como SLV-319; la patente de los EE.UU. número 6.028.084; la publicación PCT WO98/41519; la publicación PCT WO00/10968; la publicación PCT WO99/02499; la patente de los EE.UU. número 5.532.237; y la patente de los EE.UU. número 5.292.736.

Agonistas del receptor de melanocortina que pueden combinarse con compuestos de fórmula estructural I incluyen aquellos descritos en los documentos WO03/009847 (6 de febrero de 2003); WO02/0068388 (6 de septiembre de 2002); WO99/64002 (16 de diciembre 1999); WO00/74679 (14 de diciembre 2000); WO01/70708 (27 de septiembre de 2001); y WO01/70337 (27 de septiembre de 2001), además de aquellos descritos en J.D. Speake y col. "Recent advances in the development of melanocortin-4 receptor agonists", Expert Opin. Ther. Patents, 12: 1631-1638 (2002).

La utilidad potencial de activadores seguros y eficaces o glucocinasa (GKA) para el tratamiento de diabetes se trata en J. Grimsby y col., "Allosteric Activators of Glucokinase: Potential Role in Diabetes Therapy", Science, 301: 370-373 (2003).

Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no sólo con otro compuesto activo, sino también con dos o más otros compuestos activos. Ejemplos incluyen combinaciones de compuestos que tienen la fórmula I con dos o más compuestos activos seleccionados de biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agonistas de PPAR, inhibidores de PTP-1B, otros inhibidores de DP-IV y compuestos contra la obesidad.

Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevenición/supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para los que son útiles los compuestos de la presente invención. Tales otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad comúnmente usada para ella, simultánea o sucesivamente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o varios fármacos se prefiere una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos, además del compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más otros principios activos, además de un compuesto de la presente invención.

La relación de peso del compuesto de la presente invención respecto al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada componente. Generalmente se usará una dosis eficaz de cada uno. Por tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con otro agente, la razón de peso del compuesto de la presente invención respecto al otro agente oscilará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos también se usarán generalmente dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

En tales combinaciones, el compuesto de la presente invención y los otros agentes activos pueden administrarse por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser antes de, simultánea a o posterior a la administración de otro(s) agente(s).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), por aerosol para inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, adyuvantes y vehículos apropiados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, reses, oveja, perros, gatos, monos, etc., los compuestos de la invención son eficaces para uso en seres humanos.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse convenientemente en forma unitaria de dosificación y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos muy conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más componentes auxiliares. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y entonces, si fuera necesario, moldear el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el compuesto objeto activo está incluido en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso o afección de enfermedades. Como se usa en este documento, el término "composición" pretende englobar un producto que comprende los componentes especificados en las cantidades especificadas, además de cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo constituido por edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetecibles. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no recubrirse o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en

ES 2 291 680 T3

el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las patentes de los EE.UU. 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio aceitoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; dispersantes o humectantes pueden ser un fosfoglicérido de procedencia natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más colorantes, uno o más aromatizantes, y uno o más edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones aceitosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los edulcorantes, tales como aquellos que se exponen anteriormente, y los aromatizantes pueden añadirse para proporcionar una preparación oral apetecible. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión se ilustran por aquellos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Emulsionantes adecuados pueden ser gomas de procedencia natural, por ejemplo goma arábica o goma tragacanto, fosfoglicéridos de procedencia natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con edulcorantes, por ejemplo glicerina, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando aquellos dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura del recto y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico se emplean cremas, pomadas, jaleas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. (para los fines de esta aplicación, la aplicación tópica debe incluir enjuagues bucales y gárgaras.)

La composición farmacéutica y el procedimiento de la presente invención pueden comprender adicionalmente otros compuestos terapéuticamente activos como se indican en este documento que normalmente se aplican en el tratamiento de los estados patológicos anteriormente mencionados.

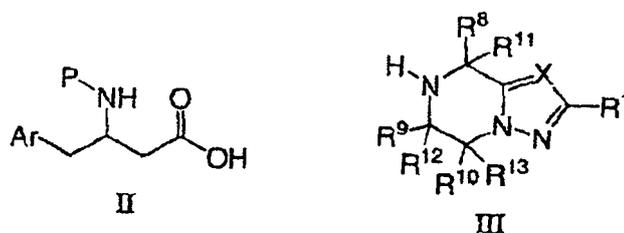
En el tratamiento o prevención de afecciones que requieren la inhibición de la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa IV, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día que puede administrarse en dosis únicas o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg al día; más preferentemente, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg al día, aproximadamente de 0,05 a 100 mg/kg al día, o aproximadamente de 0,1 a 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 ó 5 a 50 mg/kg al día. Para administración por vía oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 mg del principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente una vez o dos veces al día.

Cuando se trata o previene diabetes mellitus y/o hiperglucemia o hipertrigliceridemia u otras enfermedades para las que se indican los compuestos de la presente invención, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del animal, preferentemente administrados como una dosis diaria única o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para mamíferos más grandes, la dosificación diaria total es de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 350 mg. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la óptima respuesta terapéutica.

Sin embargo, se entenderá que puede variarse el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el huésped que recibe el tratamiento.

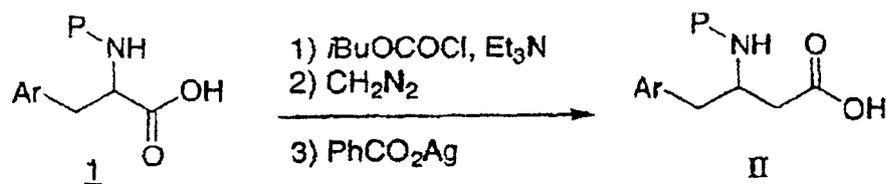
En los siguientes esquemas y ejemplos se ilustran varios procedimientos para preparar los compuestos de esta invención. Los materiales de partida se preparan según procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en este documento.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de productos intermedios beta aminoácidos tales como aquellos de fórmula II y productos intermedios heterocíclicos sustituidos tales como aquellos de fórmula III, usando condiciones habituales de acoplamiento de péptidos seguidas por desprotección. La preparación de estos productos intermedios se describe en los siguientes esquemas.



en las que Ar, X, R¹, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se definen anteriormente y P es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (Cbz) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc).

Esquema 1



Los compuestos de fórmula II están comercialmente disponibles, son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse convenientemente mediante una variedad de procedimientos familiares para aquellos expertos en la materia. En el esquema 1 se ilustra una ruta común. El alfa-aminoácido 1 protegido, que puede estar comercialmente disponible o prepararse fácilmente a partir del aminoácido correspondiente mediante protección usando, por ejemplo, dicarbonato de di-*tert*-butilo (para P = BOC), cloruro de carbobenciloxi (para P = Cbz) o *N*-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida (para P = Fmoc), se trata con cloroformiato de isobutilo y una base tal como trietilamina o

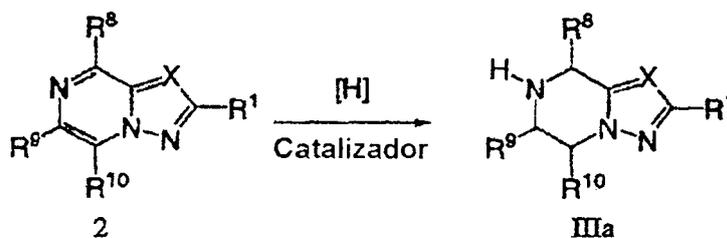
diisopropiletilamina, seguido por diazometano. Entonces, la diazocetona resultante se trata con benzoato de plata en un disolvente tal como metanol o dioxano acuoso y puede someterse a sonicación según el procedimiento de Sewald y col., *Synthesis*, 837 (1997) con el fin proporcionar el beta aminoácido II. Como se entenderá por aquellos expertos en la materia, para la preparación de beta aminoácidos II enantioméricamente puros pueden usarse alfa aminoácidos 1 enantioméricamente puros. Rutas alternativas para los productos intermedios II de beta aminoácidos protegidos pueden encontrarse en las siguientes revisiones: E. Juaristi, *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, Ed., Wiley-VCH, Nueva York: 1997; Juaristi y col., *Aldrichimica Acta*, 27: 3 (1994); y Cole y col., *Tetrahedron*, 32: 9517 (1994).

10

Esquema 2

15

20



25

Los productos intermedios heterocíclicos opcionalmente sustituidos de fórmula III están comercialmente disponibles, son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse convenientemente mediante una variedad de procedimientos familiares para aquellos expertos en la materia. En el esquema 2 se muestra un procedimiento conveniente para la síntesis de IIIa, en el que R^{11} , R^{12} y R^{13} son hidrógeno. El derivado 2 insaturado se reduce, por ejemplo, mediante tratamiento con gas hidrógeno y un catalizador tal como paladio sobre carbono u óxido de platino en un disolvente tal como metanol o etanol para proporcionar el compuesto IIIa.

30

Esquema 3

35

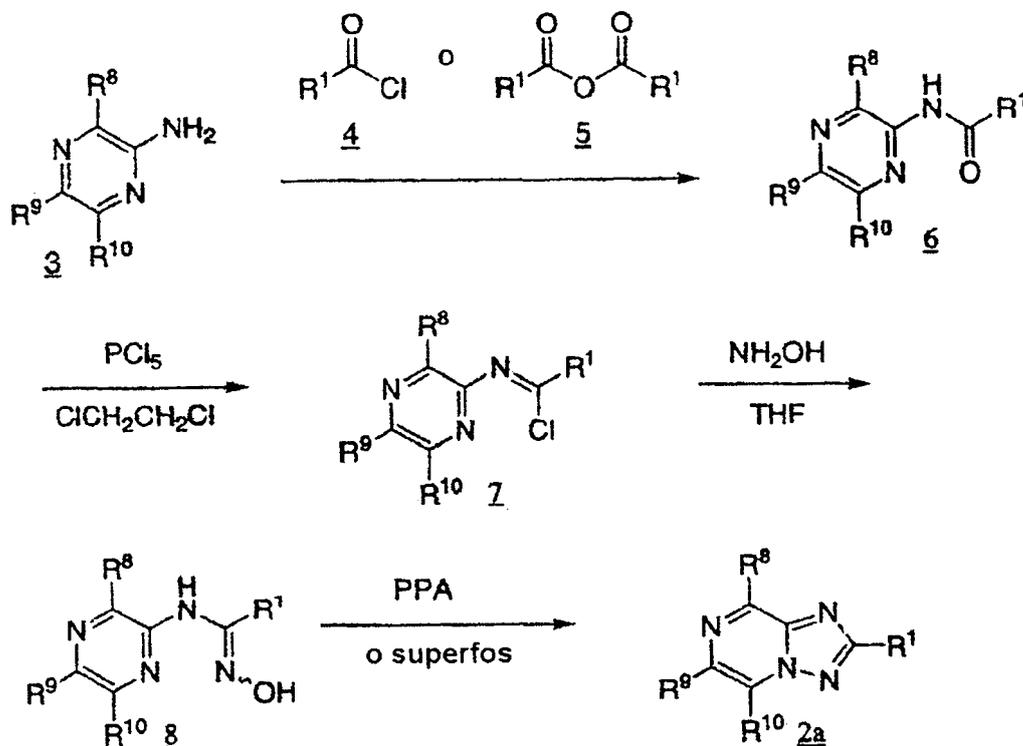
40

45

50

55

60

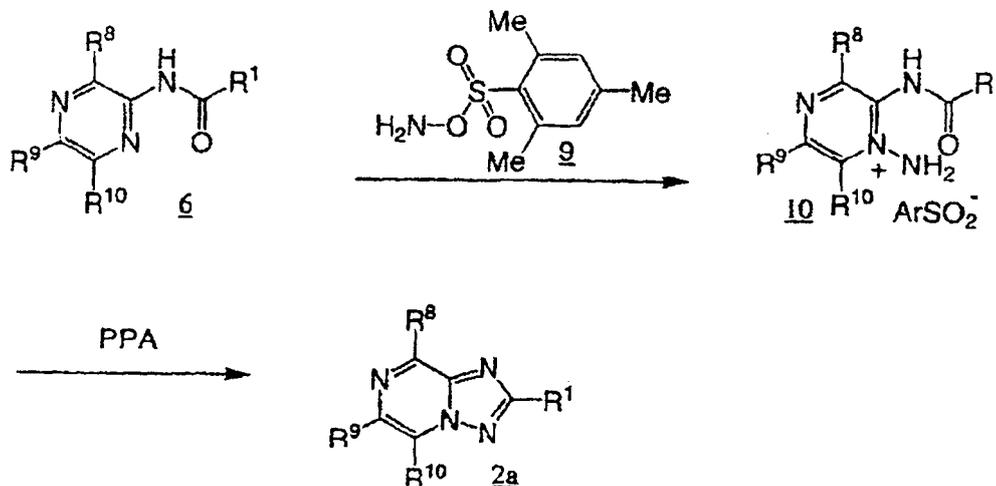


65

El producto intermedio 2 está comercialmente disponible, se conoce en la bibliografía o puede prepararse convenientemente mediante una variedad de procedimientos familiares para aquellos expertos en la materia. En el esquema 3 se ilustra un procedimiento conveniente para los productos intermedios 2a, en los que X es N. La aminopirazina 3, que está comercialmente disponible, se conoce en la bibliografía o puede prepararse convenientemente mediante una variedad de procedimientos familiares para aquellos expertos en la materia, se trata con un derivado de carboxilato activado tal como cloruro 4 o anhídrido 5 de ácido, convenientemente en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano, para proporcionar la amida 6. La amida se trata con pentacloruro de fósforo a temperaturas elevadas, convenientemente en dicloroetano a reflujo, para proporcionar el cloruro de imidoilo 7. El

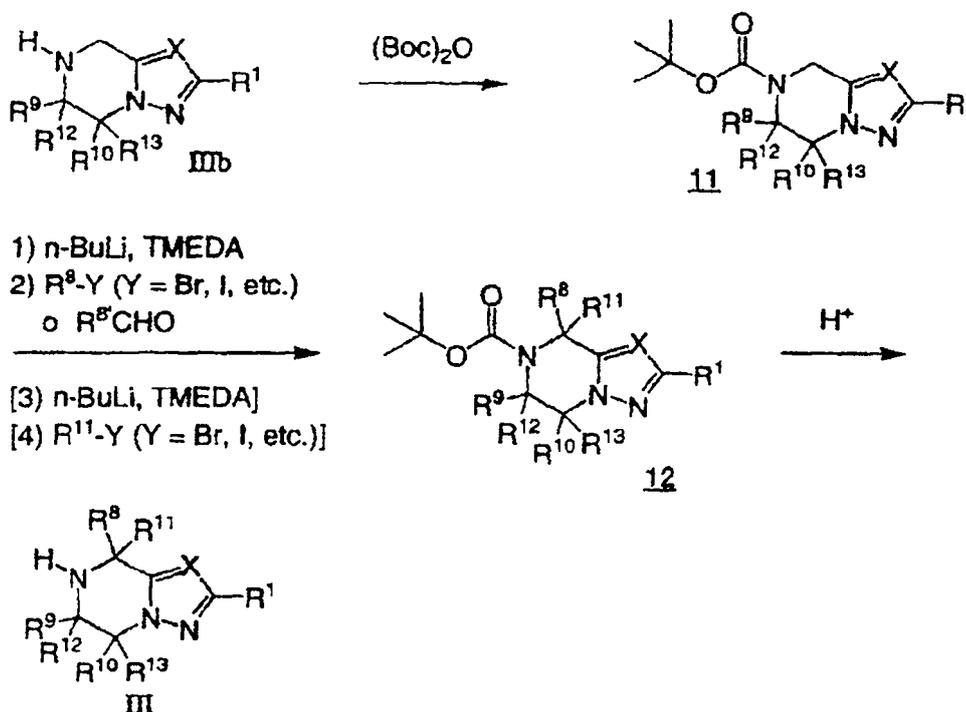
tratamiento con hidroxilamina proporciona el producto intermedio 8, que puede ciclarse para dar el heterociclo 2a deseado mediante calentamiento en ácido polifosfórico (PPA) o ácido superfosfórico (superfos).

Esquema 4



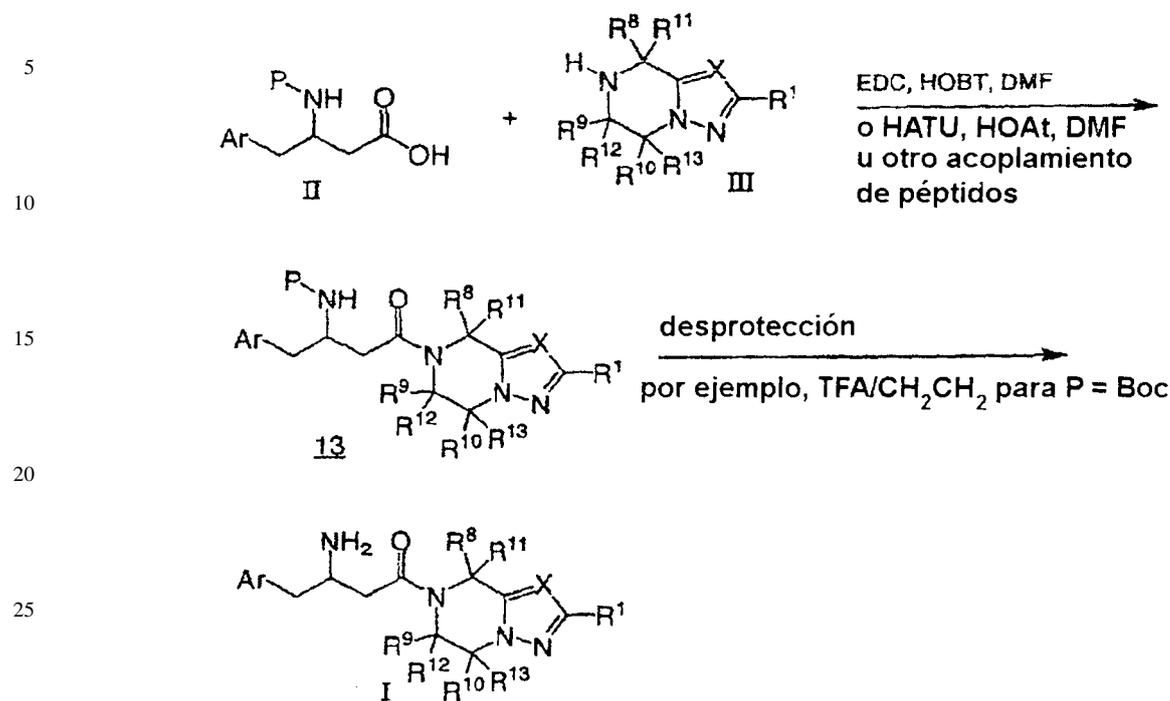
En el esquema 4 se muestra una ruta alternativa para dar el heterociclo 2a, en el que X es N. El producto intermedio 6, preparado como se describe anteriormente en el esquema 3, se trata con un reactivo de aminación tal como *O*-trimetilbencenosulfonilhidroxilamina (9) para proporcionar la sal de aminopirazonio 10. El ciclado con PPA proporciona el heterociclo 2a.

Esquema 5



En el esquema 5 se ilustra un procedimiento alternativo para preparar el heterociclo III, en el que R⁸ no es H. El heterociclo IIIb se protege, por ejemplo, como un carbamato tal como un carbamato de *tert*-butilo (BOC) mediante tratamiento con dicarbonato de di-*tert*-butilo para proporcionar el carbamato 11. Tras la desprotonación con una base fuerte tal como *sec*-butil-litio o *n*-butil-litio en presencia de TMEDA, el anión resultante se trata con un electrófilo tal como un haluro de alquilo o aldehído para proporcionar el heterociclo 12. El procedimiento puede repetirse para instalar un segundo grupo alquilo, R¹¹. Entonces se elimina el grupo protector de carbamato, en el caso de BOC, mediante tratamiento con un ácido tal como cloruro de hidrógeno en metanol o ácido trifluoroacético en diclorometano, para proporcionar el heterociclo III deseado.

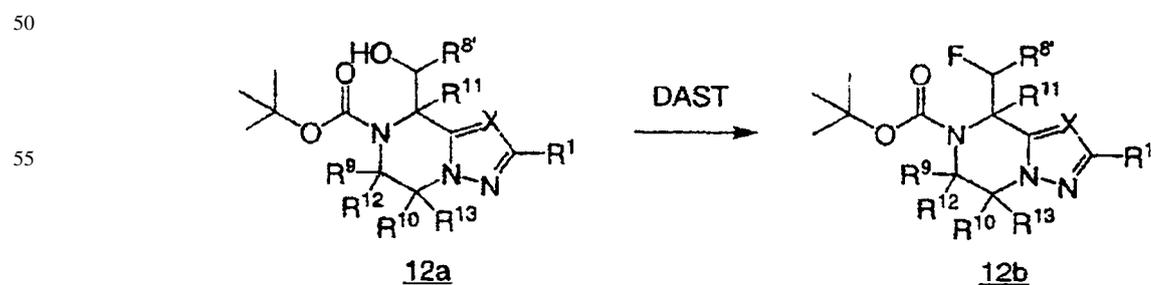
Esquema 6



Los productos intermedios II y III se acoplan en condiciones habituales de acoplamiento de péptidos, por ejemplo, usando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol (EDC/HOBT) o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HATU/HOAT) en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF) o diclorometano durante de 3 a 48 horas a temperatura ambiente para proporcionar el producto intermedio 13 como se muestra en el esquema 6. En algunos casos, el producto intermedio III puede ser una sal, tal como una sal de clorhidrato o ácido trifluoroacético, y en estos casos es conveniente añadir una base, generalmente *N,N*-diisopropiletilamina, a la reacción de acoplamiento. Entonces, el grupo protector se elimina con, por ejemplo, ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno metanólico en el caso de Boc para dar la amina I deseada. El producto se purifica de productos secundarios no deseados, si fuera necesario, mediante recrystalización, trituración, cromatografía preparativa en capa fina, cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, tal como con un aparato Biotage[®], o HPLC. Los compuestos que se purifican por HPLC pueden aislarse como la sal correspondiente. La purificación de productos intermedios se consigue del mismo modo.

En algunos casos, el producto I, preparado como se describe en el esquema 6, puede modificarse adicionalmente, por ejemplo mediante manipulación de sustituyentes en X, R¹, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² o R¹³. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación e hidrólisis que comúnmente son conocidas para aquellos expertos en la materia.

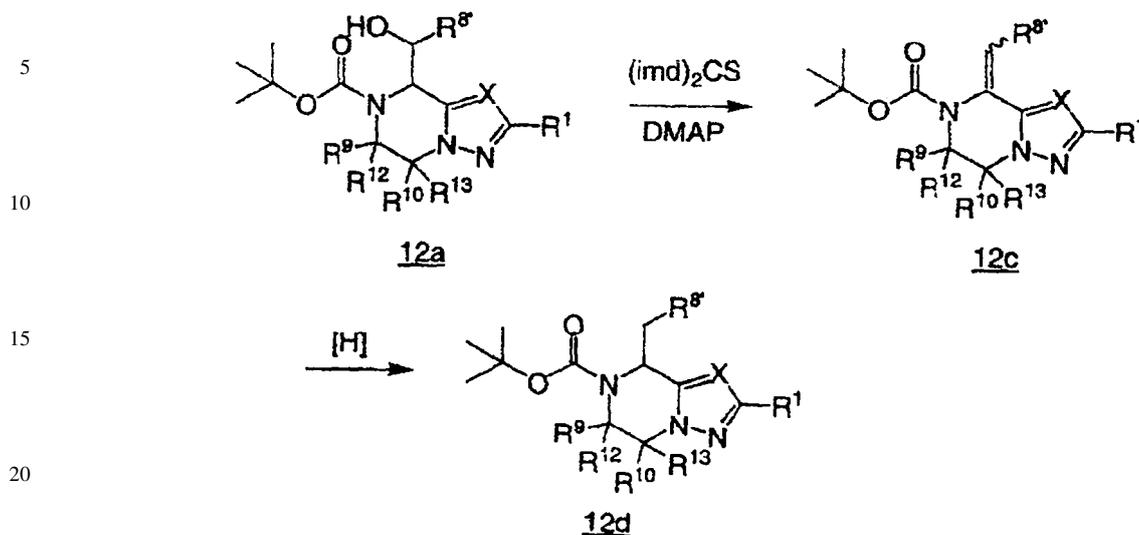
Esquema 7



En algunos casos, los productos intermedios descritos en los esquemas anteriores pueden modificarse adicionalmente antes de completarse las secuencias, por ejemplo, mediante manipulación de los sustituyentes en X, R¹, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² o R¹³. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación e hidrólisis que comúnmente son conocidas para aquellos expertos en la materia. Un ejemplo tal se ilustra en el esquema 7. El producto intermedio 12a, en el que R⁸ contiene un grupo hidroxilo, pueden tratarse con trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) para proporcionar el producto intermedio 12b de flúor. El producto intermedio 12b se convierte en el producto intermedio III como se describe en el esquema 5.

ES 2 291 680 T3

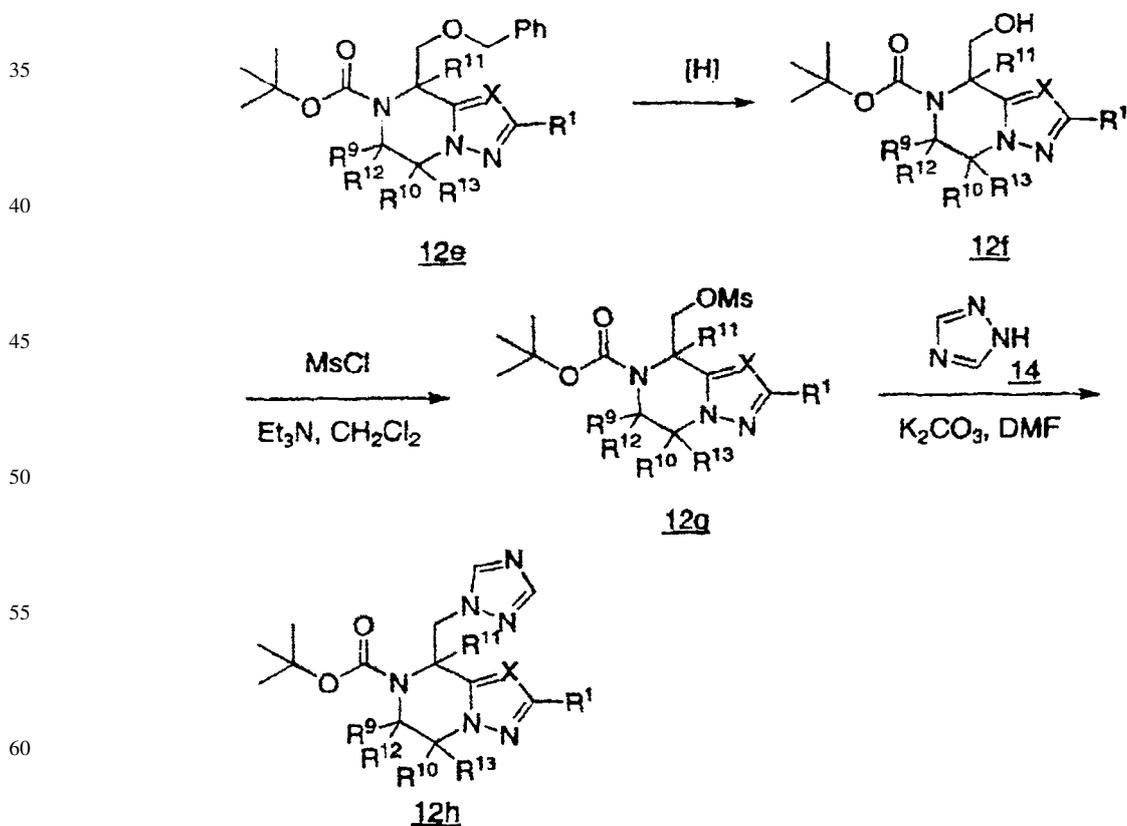
Esquema 8



25 En el esquema 8 se ilustra otro ejemplo. El producto intermedio 12a, en el que R^8 es CHOHR^8 , se deshidrata convenientemente mediante tratamiento con 1,1-tiocarbonildiimidazol en presencia de una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (DMAP) para dar la olefina 12c. La reducción de la olefina, por ejemplo mediante tratamiento con hidrógeno sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, proporciona el producto intermedio 12d deseado. El producto intermedio 12d se convierte en el producto intermedio III como se describe en el esquema 5.

30

Esquema 9



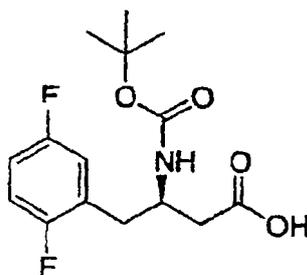
65 El esquema 9 ilustra otro ejemplo tal. El producto intermedio 12e, en el que R^8 es benciloximetilo, se deshidrogena de manera reductora, por ejemplo mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono, para proporcionar el alcohol 12f. El alcohol se convierte en el mesilato 12g correspondiente mediante

ES 2 291 680 T3

tratamiento con cloruro de mesilo y una base tal como trietilamina. El mesilato puede desplazarse con una variedad de electrófilos, convenientemente en presencia de una base. Un electrófilo tal, ilustrado en el esquema 9, es triazol 14, que puede hacerse reaccionar en presencia de carbonato potásico en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida para proporcionar el producto intermedio de triazolilmetilo 12h. El producto intermedio 12h se convierte en el producto intermedio III como se describe en el esquema 5.

En algunos casos puede variarse el orden en el que se lleva a cabo los anteriores esquemas de reacción para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan de manera que la invención pueda entenderse más en detalle. Estos ejemplos sólo son ilustrativos y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de la invención.

Producto intermedio 1



Ácido (3*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,5-difluorofenil)butanoico

Etapa A

(*R,S*)-*N*-[(*tert*-butoxicarbonil)-2,5-difluorofenil]alanina

A una disolución de 0,5 g (2,49 mmol) de 2,5-difluoro-DL-fenilalanina en 5 ml de *tert*-butanol se añadieron sucesivamente 1,5 ml de disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N y 543 mg de dicarbonato de di-*tert*-butilo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano:metanol:ácido acético 97:2:1) para proporcionar 671 mg del compuesto del título. MS 302 (M + 1).

Etapa B

(*R,S*)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-1-diazo-4-(2,5-difluoro-fenil)butan-2-ona

A una disolución de 2,23 g (7,4 mmol) de (*R,S*)-*N*-[(*tert*-butoxicarbonil)-2,5-difluorofenil]alanina en 100 ml de éter dietílico a 0°C se añadieron sucesivamente 1,37 ml (8,1 mmol) de trietilamina y 0,931 ml (7,5 mmol) de cloroformiato de isobutilo y la reacción se agitó a esta temperatura durante 15 min. Entonces se añadió una disolución etérea enfriada de diazometano hasta que el color amarillo persistió y la agitación continuó durante otras 16 h. El diazometano en exceso se enfrió mediante la adición gota a gota de ácido acético, y la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico al 5%, disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano:acetato de etilo 4:1) proporcionó 1,5 g de diazocetona.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,03-6,95 (m, 1H), 6,95-6,88 (m, 2H), 5,43 (sa, 1H), 5,18 (sa, 1H), 4,45 (sa, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,97-2,80 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Etapa C

Ácido (3*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,5-difluorofenil)butanoico

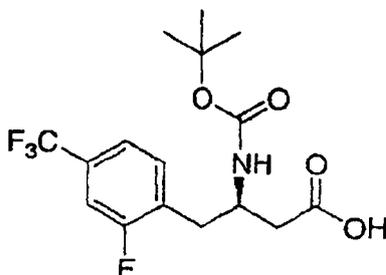
A una disolución de 2,14 g (6,58 mmol) de (*R,S*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-1-diazo-4-(2,5-difluorofenil)butan-2-ona disuelta en 100 ml de metanol a -30°C se añadieron sucesivamente 3,3 ml (19 mmol) de diisopropilamina y 302 mg (1,32 mmol) de benzoato de plata. La reacción se agitó durante 90 min antes de diluirse con acetato de etilo y lavarse sucesivamente con ácido clorhídrico 2 N, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío y los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral preparativa (columna Chiralpak AD, etanol al 5% en hexanos) para dar 550 mg del (*R*)-enantiómero deseado, que se eluyó primero. Este material se disolvió en 50 ml de una mezcla de tetrahidrofurano:metanol: hidróxido de litio 1 N acuoso (3:1:1) y se agitó a 50°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se acidificó con ácido clorhídrico diluido al 5% y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para dar 360 mg del compuesto del título como un sólido espumoso blanco.

ES 2 291 680 T3

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,10 (sa, 1H), 5,05 (m, 1H) 4,21 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

5 Producto intermedio 2

10



15

20

Ácido (3R)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-butanoico

Etapa A

25

(2R,5S)-2,5-Dihidro-3,6-dimetoxi-2-(2'-fluoro-4'-(trifluorometil)bencil)-5-isopropilpirazina

A una disolución de 3,32 g (18 mmol) de (2S)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropilpirazina comercialmente disponible en 100 ml de tetrahidrofurano a -70°C se añadieron 12 ml (19 mmol) de una disolución 1,6 M de butilitio en hexanos. Después de agitar a esta temperatura durante 20 min se añadieron 5 g (19,5 mmol) de bromuro de 2-fluoro-4-trifluorometilbencilo en 20 ml de tetrahidrofurano y la agitación continuó durante 3 h antes de calentar la reacción hasta temperatura ambiente. La reacción se enfrió con agua, se concentró a vacío y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 0-5% en hexanos) proporcionó 5,5 g del compuesto del título.

30

35

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,25 (m, 3H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,60 (t, 1H, J = 3,4 Hz), 3,33 (dd, 1H, J = 4,6, 13,5 Hz), 3,03 (dd, 1H, J = 7, 13,5 Hz), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,0 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,66 (d, 3H, J = 7 Hz).

Etapa B

40

Éster metílico de (R)-N-(*tert*-butoxicarbonil)-2-fluoro-4-trifluorometil-fenilalanina

A una disolución de 5,5 g (15 mmol) de (2R,5S)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-(2'-fluoro-4'-(trifluorometil)bencil)-5-isopropilpirazina en 50 ml de una mezcla de acetonitrilo:diclorometano (10:1) se añadieron 80 ml de ácido trifluoroacético 1 N acuoso. La reacción se agitó durante 6 h y los disolventes orgánicos se eliminaron a vacío. Se añadió carbonato sódico hasta que la disolución fue básica (>pH 8) y entonces la reacción se diluyó con 100 ml de tetrahidrofurano y se añadieron 10 g (46 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo. La suspensión resultante se agitó durante 16 h, se concentró a vacío y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20% acetato de etilo en hexanos) proporcionó 5,1 g del compuesto del título.

45

50

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,28 (m, 3H), 5,10 (da, 1H), 4,65-3,98 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

55

Etapa C

(R)-N-(*tert*-Butoxicarbonil)-2-fluoro-4-trifluorometil)fenil-alanina

Una disolución de 5,1 g (14 mmol) de éster metílico de (R,S)-N-(*tert*-butoxicarbonil)-2-fluoro-4-trifluorometil)fenilalanina en 350 ml de una mezcla de tetrahidrofurano:metanol:hidróxido de litio 1 N (3:1:1) se agitó a 50°C durante 4 h. La reacción se enfrió, se acidificó con ácido clorhídrico al 5% y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para dar 4,8 g del compuesto del título.

60

65

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,45-7,38 (m, 3H), 4,44-4,40 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H, J = 9,6, 13,5 Hz), 1,44 (s, 9H).

ES 2 291 680 T3

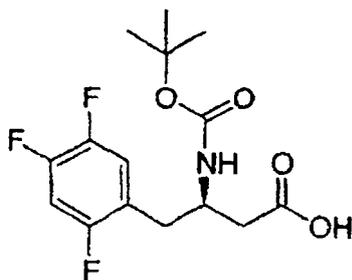
Etapa D

Ácido (3R)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]-butanoico

5 A una disolución de 3,4 g (9,7 mmol) del producto de la etapa C en 60 ml de tetrahidrofurano a 0°C se añadieron sucesivamente 2,3 ml (13 mmol) de diisopropiletilamina y 1,7 ml (13 mmol) de cloroformiato de isobutilo y la reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. Entonces se añadió una disolución etérea enfriada de diazometano hasta que el color amarillo persistió y la agitación continuó durante otras 16 h. El diazometano en exceso se enfrió mediante la adición gota a gota de ácido acético, y la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico al 5%, disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano:acetato de etilo 9:1) proporcionó 0,5 g de diazocetona. A una disolución de 0,5 g (1,33 mmol) de la diazocetona disuelta en 100 ml de metanol a 0°C se añadieron sucesivamente 0,7 ml (4 mmol) de diisopropiletilamina y 32 mg (0,13 mmol) de benzoato de plata. La reacción se agitó durante 2 h antes de diluirse con acetato de etilo y lavarse sucesivamente con ácido clorhídrico 2 N, bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío y se disolvió en 50 ml de una mezcla de tetrahidrofurano:metanol:hidróxido de litio 1 N acuoso (3:1:1) y se agitó a 50°C durante 3 h. La reacción se enfrió, se acidificó con ácido clorhídrico al 5% y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para dar 410 mg del compuesto del título como un sólido espumoso blanco.

20 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 7,47-7,33 (m, 3H), 4,88 (sa, 1H), 4,26-3,98 (m, 1H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 2H), 1,29 (s, 9H).

25 Producto intermedio 3



40 Ácido (3R)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico

Etapa A

45 (2S,5R)-2,5-Dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-(2',4',5'-trifluorobencil)-pirazina

El compuesto del título (3,81 g) se preparó a partir de 3,42 g (18,5 mmol) de (2S)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropilpirazina y 5 g (22,3 mmol) de bromuro de 2,4,5-trifluorobencilo usando el procedimiento descrito para el producto intermedio 2, etapa A.

50 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,01 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,64 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 0,99 (d, 3H, J = 8 Hz), 0,62 (d, 3H, J = 8 Hz).

Etapa B

55 Éster metílico de (R)-N-(*tert*-butoxicarbonil)-2,4,5-trifluorofenilalanina

A una disolución de 3,81 g (11,6 mmol) de (2S,5R)-2,5-dihidro-3,6-dimetoxi-2-isopropil-5-(2',4',5'-trifluorobencil)pirazina en 20 ml de acetonitrilo se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico 2 N. La reacción se agitó durante 72 h y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 30 ml de diclorometano y 10 ml (72 mmol) de trietilamina y se añadieron 9,68 g (44,8 mmol) dicarbonato de di-*tert*-butilo. La reacción se agitó durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sodio sulfato, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos:acetato de etilo 9:1) para proporcionar 2,41 g del compuesto del título.

65 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 6,99 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

ES 2 291 680 T3

Etapa C

(R)-N-(terc-butoxicarbonil)-2,4,5-trifluorofenilalanina

5 El compuesto del título (2,01 g) se preparó a partir de 2,41 g (7,5 mol) de éster metílico de *(R)-N-(terc-butoxicarbonil)-2,4,5-trifluorofenilalanina* usando el procedimiento descrito para el producto intermedio 2, etapa C.

EM-CL 220,9 (M+1- BOC).

10 Etapa D

Ácido (3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butanoico

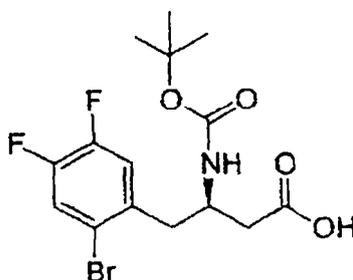
15 A una disolución de 0,37 g (1,16 mmol) de *(R)-N-(1,1-dimetiletoxi-carbonil)-2,4,5-trifluorofenilalanina* en 10 ml de éter dietílico a -20°C se añadieron sucesivamente 0,193 ml (1,3 mmol) de trietilamina y 0,18 ml (1,3 mmol) de cloroformiato de isobutilo, y la reacción se agitó a esta temperatura durante 15 min. Entonces se añadió una disolución etérea enfriada de diazometano hasta que el color amarillo persistió y la agitación continuó durante otra 1 h. El diazometano en exceso se enfrió mediante la adición gota a gota de ácido acético y la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano:acetato de etilo 3:1) proporcionó 0,36 g de diazocetona. A una disolución de 0,35 g (1,15 mmol) de la diazocetona disuelta en 12 ml de 1,4-dioxano:agua (5:1) se añadieron 26 mg (0,113 mmol) de benzoato de plata. La disolución resultante se sonicó durante 2 h antes de diluirse con acetato de etilo y lavarse sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, secarse sobre sulfato de magnesio y concentrarse a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, diclorometano:metanol:ácido acético 97:2:1) proporcionó 401 mg del compuesto del título.

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,06 (sa, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

30

Producto intermedio 4

35



45

Ácido (3R)-4-(2-bromo-4,5-difluorofenil)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-butanoico

50 A una disolución de 2,4 g (10 mmol) de ácido 2-bromo-4,5-difluorobenzoico [preparado según el procedimiento de Braish y col., Syn. Comm., 3067-3074 (1992)] en 75 ml de tetrahidrofurano se añadieron 2,43 g (15 mmol) de carbonildiimidazol. La disolución se calentó a reflujo durante 3,5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 0,38 g (10 mmol) de borohidruro de sodio en 15 ml de agua. La reacción se agitó durante 10 min y se repartió entre acetato de etilo y disolución acuosa de bicarbonato sódico al 10%. La fase orgánica se lavó dos veces
55 con agua caliente, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano:acetato de etilo 4:1) proporcionó 1,9 g de alcohol 2-bromo-4,5-difluorobencílico. A una disolución de 1,9 g (8,4 mmol) de alcohol 2-bromo-4,5-difluorobencílico en 30 ml de diclorometano a 0°C se añadieron 3,4 g (10 mmol) de tetrabromuro de carbono y 2,7 g (10 mmol) de trifenilfosfina. La reacción se agitó durante 2 h a esta temperatura, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se agitó con 100 ml de éter dietílico. La disolución se filtró, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano:acetato de etilo 20:1) para proporcionar 2,9 g de bromuro de 2-bromo-4,5-difluorobencilo contaminado con tetrabromuro de carbono que se usó sin más purificación. Usando los procedimientos explicados resumidamente para la preparación de los productos intermedios 2-4, el derivado de bromuro de bencilo se convirtió en el compuesto del título.

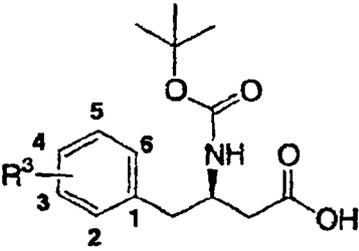
65

EM-CL 394 y 396 (M+1).

ES 2 291 680 T3

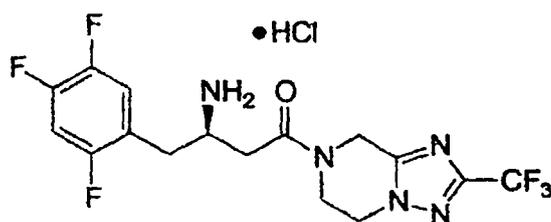
Los productos intermedios en la tabla 1 se prepararon siguiendo esencialmente los procedimientos explicados resumidamente para la preparación de los productos intermedios 1-4.

TABLA 1



Producto intermedio	R ³	Datos de RMN ¹ H seleccionados (CD ₃ OD)
5	2-F,4-Cl,5-F	7,11 (dd, 1H, J = 8,9, 6,4 Hz), 7,03 (dd, 1H, J = 9,0, 6,6)
6	2-F,5-Cl	7,27 (dd, 1H, J = 6,4, 2,5 Hz), 7,21 (m, 1H), 7,03 (t, 1H, J = 9,2 Hz)
7	2-Me, 5-Cl	7,16 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,11-7,07 (m, 2H), 2,34 (s, 3H)
8	2-Cl,5-Cl	7,34 (d, 1H, J = 9,0), 7,33 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,21 (dd, 1H, J = 8,5, 2,5 Hz)
9	2-F,3-Cl,6-F	7,35 (td, 1H, J = 8,5, 5,8 Hz), 6,95 (t, 1H, J = 8,5 Hz)
10	3-Cl,4-F	7,33 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,19-7,11 (m, 2H)
11	2-F,3-F,6-F	7,18-7,12 (m, 1H), 6,91 (m, 1H)
12	2-F,4-F,6-F	6,81 (t, 2H, J = 8,4 Hz)
13	2-OCH ₂ Ph,5-F	7,49 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,38 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 7,30 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,96-6,89 (m, 3 H), 5,11 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 5,08 (d, 1H, J = 11,9 Hz)

Ejemplo 1



ES 2 291 680 T3

7-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, clorhidrato

Etapa A

2,2,2-Trifluoro-N-pirazin-2-ilacetamida

A una disolución ligeramente heterogénea de aminopirazina (22,74 g, 239 mmol) y trietilamina (36,66 ml, 263 mmol) en diclorometano (400 ml) se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (50,20 g, 239 mmol) a 0°C. La disolución se agitó a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 2 h. La filtración del precipitado blanco resultante seguida por lavado con diclorometano proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,44-8,46 (m, 2H), 9,33 (d, 1H, J = 1,4 Hz); EM/CL 192 (M+1).

Etapa B

2,2,2-Trifluoro-N'-hidroxi-N-pirazin-2-iletanimidamida

A una suspensión de 2,2,2-trifluoro-N-pirazin-2-ilacetamida (14,56 g, 76,26 mmol, de la etapa A) en dicloroetano (325 ml) se añadió poco a poco pentacloruro de fósforo (421,73 g, 99,13 mmol). La mezcla se llevó a reflujo durante 5 h. Después de la evaporación del dicloroetano, el residuo se suspendió en tetrahidrofurano (325 ml). A la mezcla anterior se añadió gota a gota hidroxilamina acuosa al 50% (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración dio el compuesto del título como un sólido amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,04 (m, 2H), 8,17 (s, 1H). EM/CL 207 (M+1).

Etapa C

2-(Trifluorometil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

Una mezcla de 2,2,2-trifluoro-N'-hidroxi-N-pirazin-2-iletanimidamida (10,5 g, 50,97 mmol, de la etapa B) y ácido polifosfórico (80 ml) se calentó hasta 150°C con agitación durante 18 h. La disolución se añadió a hielo y se neutralizó mediante la adición de hidróxido de amonio. La disolución acuosa oscura se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración seguida por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50%, luego al 100%/hexano) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 8,67 (dd, 1H, J = 1,4 y 4,6 Hz), 9,47 (d, 1H, J = 1,4 Hz). EM/CL 189 (M+1).

Etapa D

2-(Trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

Se hidrogenó 2-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (340 mg, 1,81 mmol, de la etapa C) bajo hidrógeno atmosférico con paladio al 10% sobre carbono (60 mg) como catalizador en etanol (10 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. La filtración a través de Celite seguida por concentración dio un aceite de color oscuro. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 100%, luego metanol al 10%/diclorometano) dio el compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,80 (sa, 1H), 3,40 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 4,22-4,26 (m, 4H); EM/CL 193 (M+1).

Etapa E

7-[(3R)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

A una disolución de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (28,8 mg, 0,15 mmol, de la etapa D) y ácido (3R)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (producto intermedio 3, 50,0 mg, 0,15 mmol) en DMF (3 ml) se añadió hidroxibenzotriazol (HOBt, 26,1 mg, 0,19 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 5 min, luego se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, 37,0 mg, 0,19 mmol). Después de eliminar el baño con hielo, la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la eliminación de la DMF mediante evaporación, el residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La concentración seguida por CCF preparativa (metanol al 10%/diclorometano) dio el compuesto del título como un sólido espumoso.

ES 2 291 680 T3

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,38 (s, 9H), 2,60-3,00 (m, 4H), 3,95-4,40 (m, 5H), 4,84 (s, 1H), 4,95-5,02 (m, 1H), 5,30 (s a, 1H). 6,85-6,95 (m, 1H), 7,05-7,13 (m, 1H); EM/CL 408 (M+1-BOC).

Etapa F

5

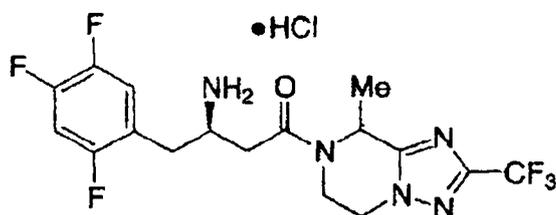
7-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, clorhidrato

10 A 7-[(3R)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (63,1 mg, 0,12 mmol, de la etapa E) se añadieron 3 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La concentración dio el compuesto del título como un sólido blanco.

15 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 2,75-3,15 (m, 4H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,00-4,40 (m, 4H), 4,90-5,00 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,32-7,42 (m, 1H). ESI-MS 408 (M+1).

Ejemplo 2

20



25

30

7-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-metil-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, clorhidrato

35

Etapa A

7-N-(*tert*-Butoxicarbonil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

40

A una disolución de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (3,68 g, 19,18 mmol, etapa D, ejemplo 1) en 70 ml de diclorometano se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,60 g, 21,10 mmol) y 3,34 ml (19,18 mmol) de diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de la evaporación del diclorometano, el residuo se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con tres partes de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 10% seguido por al 20%/hexano) dio el compuesto del título como un aceite transparente.

45

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,51 (s, 9H), 3,99 (t, 2H, J = 5,3 Hz), 4,28 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 4,81 (s, 2H); EM/CL 237 (M+1-t-Bu).

50

Etapa B

7-N-(*tert*-Butoxicarbonil)-8-metil-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

55

A una disolución de 7-N-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (1,85 g, 6,35 mmol) en 25 ml de tolueno a -78°C se añadió *N,N,N,N*-tetrametiletilendiamina (1,01 ml, 6,67 mmol) seguido por *n*-butilitio (4,17 ml de una disolución 1,6 M en hexanos, 6,67 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min y luego se añadió gota a gota yodometano (0,415 ml, 6,67 mmol). La mezcla se dejó agitar a -78°C durante 10 min y luego se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se enfrió con cloruro de amonio acuoso y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 10%/hexano) dio el compuesto del título.

60

65 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,55 (s, 9H), 1,61 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 3,40 (sa, 1H), 4,22-4,27 (m, 1H), 4,30-4,35 (m, 1H), 4,62 (sa, 1H), 5,50 (sa, 1H); EM/CL 251 (M+1- t-Bu).

ES 2 291 680 T3

Etapa C

8-Metil-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, clorhidrato

- 5 A una disolución de 7-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-8-metil-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina (2,40 g, 7,83 mmol) en 40 ml de metanol se añadieron 50 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración a vacío dio el compuesto del título como un sólido blanquecino.
- 10 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,82 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 3,82-3,88 (m, 1H), 3,98-4,05 (m, 1H), 4,53-4,65 (m, 2H), 4,95 (q, 1H, J = 6,9 Hz); EM/CL 207 (M+1).

Etapa D

- 15 *7-[(3R)-3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-metil-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina*

- A una disolución de 8-metil-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina, clorhidrato (103 mg, 0,50 mmol, de la etapa C), ácido (3*R*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (producto intermedio 3, 175 mg, 0,53 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,096 ml, 0,55 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) (81,7, 0,60 mmol) seguido por hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) (228 mg, 0,60 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de la eliminación de la DMF mediante evaporación, el residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 25%/hexano) dio el compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros. Los diaestereómeros se separaron por HPLC (Gilson, columna Chiralcel OD, acetato de etilo al 7%/hexano). Diaestereómero de elución más rápida: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,38, (s, 9H), 1,50-1,80 (m, 3H), 2,45-3,10 (m, 4H), 3,20-3,30 (m, 0,5H), 3,66-3,80 (m, 0,5H), 4,05-4,45 (m, 3,5H), 5,10-5,20 (m, 0,5H), 5,20-5,40 (m, 1,5H), 5,90-6,00 (m, 0,5H), 6,80-7,00 (m, 1H), 7,02-7,18 (m, 1H); EM/CL 422 (M+1-Boc); diaestereómero de elución más lenta: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,39, (s, 9H), 1,50-1,75 (m, 3H), 2,60-3,05 (m, 4H), 3,20-3,30 (m, 0,5H), 3,65-3,75 (m, 0,5H), 4,00-4,40 (m, 3,5H), 5,10-5,18 (m, 0,5H), 5,18-5,42 (m, 1,5H), 5,90-5,99 (m, 0,5H), 6,85-6,95 (m, 1H), 6,95-7,15 (m, 1H); EM/CL 422 (M+1-BOC).
- 20
- 25
- 30

- 35 Etapa E

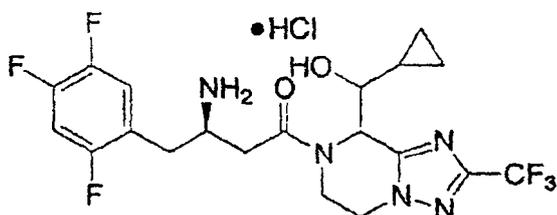
7-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-metil-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, clorhidrato

- 40 A una disolución de 46,4 mg del diaestereómero de elución más lenta de 7-[(3*R*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-metil-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina de la etapa D en 15 ml de metanol se añadieron 20 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno. Después 30 min, la reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco.
- 45 En un experimento separado, a una disolución de 46,8 mg del diaestereómero de elución más rápida en 5 ml de metanol se añadieron 6 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La concentración dio el producto como un sólido blanco.

- Compuesto del diaestereómero de elución más rápida: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,50-1,75 (m, 3H), 2,80-3,15 (m, 4H), 3,39-3,46 (m, 0,3H), 3,80-3,95 (m, 1,7H), 4,19 (dt, 0,3H, J = 4,2, 12,6 Hz), 4,23-4,40 (m, 2,4H), 5,00 (dd, 0,3H, J = 4,3, 14,2 Hz), 5,34 (q, 0,3H, J = 7,1 Hz), 5,82 (q, 0,7H, J = 6,9 Hz), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 1H); EM/CL 422 (M+1); compuesto del diaestereómero de elución más lenta: RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1,54 (d, 2,1H, J = 6,8 Hz), 1,66 (d, 0,9H, J = 6,9 Hz), 2,70-3,16 (m, 4H), 3,40-3,46 (m, 0,3H), 3,75-3,98 (m, 1,7H), 4,13 (dt, 0,3H, J = 4,1, 11,9 Hz), 4,25-4,42 (m, 2,4H), 5,00 (dd, 0,3H, J = 4,1, 14,0 Hz), 5,33 (q, 0,3H, J = 7,1 Hz), 5,84 (q, 0,7H, J = 6,9 Hz), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H); EM/CL 422 (M+1).
- 50
- 55

Ejemplo 3

60



65

ES 2 291 680 T3

[7-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il](ciclopropil)metanol, clorhidrato

Etapa A

[7-N-(*terc*-Butoxicarbonil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il](ciclopropil)metanol

A una disolución de 1,86 g (6,38 mmol) de 7-N-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (ej. 2, etapa A) en 20 ml de tolueno a -78°C se añadieron 5,88 ml (7,65 mmol, disolución 1,3 M en ciclohexano) de *sec*-butilitio. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 20 min, luego se añadieron gota a gota 0,524 ml (7,01 mmol) de ciclopropanocarboxaldehído. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 min. Se eliminó el baño a -78°C y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se enfrió mediante la adición de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con tres partes de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar 2,24 g de material bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo del 7 al 10%/hexano) dio el compuesto del título como una mezcla de 4 diaestereómeros. EM/CL 363 (M+1).

Etapa B

[2-(Trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il](ciclopropil)metanol, clorhidrato

El grupo protector BOC se eliminó de una parte de 400 mg de 7-N-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il](ciclopropil)metanol siguiendo esencialmente el procedimiento explicado resumidamente en el ejemplo 2, etapa C, para proporcionar el compuesto del título.

EM/CL 245 (M+1-H₂O).

Etapa C

[7-[(3R)-3-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il](ciclopropil)metanol

Una parte de 160 mg de clorhidrato de [2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il](ciclopropil)metanol se acopló a ácido (3R)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico siguiendo esencialmente el procedimiento explicado resumidamente en el ejemplo 2, etapa D. La purificación por CCF preparativa (gel de sílice, metanol al 10%/diclorometano) dio 176 mg del producto como una mezcla de diaestereómeros. HPLC (columna Chiralcel OD, etanol al 6%/hexano) separó el primer y último diaestereómero de elución. Las fracciones intermedias que contienen dos diaestereómeros se sometieron adicionalmente a HPLC (columna Chiralcel OD, etanol al 3%/hexano) para proporcionar el segundo y el tercer diaestereómero de elución.

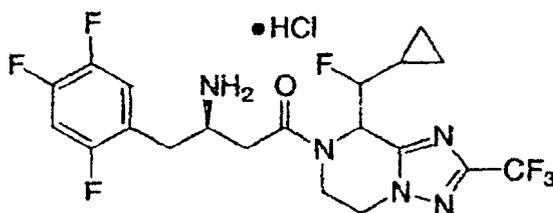
EM/CL 504 (M+1-tBu-H₂O).

Etapa D

[7-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il](ciclopropil)metanol, clorhidrato

El grupo protector BOC se eliminó de una parte de 12 mg de [7-[(3R)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il](ciclopropil)metanol (segundo diaestereómero de elución) siguiendo esencialmente el procedimiento explicado resumidamente en el ejemplo 2, etapa E, para proporcionar el compuesto del título como un único diaestereómero de configuración desconocida. EM/CL 478 (M+1). Los otros isómeros se desprotegeron de un modo similar.

Ejemplo 4



ES 2 291 680 T3

7-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-[ciclopropil(fluoro)metil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, clorhidrato

Etapa A

5

7-N-(*tert*-Butoxicarbonil)-8-[ciclopropil(fluoro)metil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro [1,2,4]triazolo [1,5-a]pirazina

Una disolución de 200 mg (0,55 mmol) de [7-N-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4] triazolo[1,5-a]pirazin-8-il](ciclopropil)metanol (preparada como se explica resumidamente en el ejemplo 3, etapa A) en 3,5 ml de diclorometano se enfrió hasta -78°C y se añadieron 0,406 ml (3,31 mmol) de trifluoruro de (dietilamino) azufre (DAST). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y diclorometano. La fase acuosa se extrajo con tres partes de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La purificación por HPLC (Gilson, YMC C-18, gradiente de acetonitrilo del 10 al 90%/agua) dio el compuesto del título.

EM/CL 289 (M+1-tBu-HF).

20 Etapa B

8-[Ciclopropil(fluoro)metil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, clorhidrato

El grupo protector BOC se eliminó de una parte de 100 mg de 7-N-(*tert*-butoxicarbonil)-8-[ciclopropil(fluoro)metil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina siguiendo esencialmente el procedimiento explicado resumidamente en el ejemplo 2, etapa C, para proporcionar el compuesto del título. EM/CL 265 (M+1).

Etapa C

30 7-[(3R)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-[ciclopropil(fluoro)metil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

Una parte de 90 mg de clorhidrato de 8-[ciclopropil(fluoro)metil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina se acopló a ácido (3R)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico siguiendo esencialmente el procedimiento explicado resumidamente en el ejemplo 2, etapa D, con la excepción de que la mezcla de reacción se agitó durante 3 días. La purificación por HPLC (columna Chiralcel OD, etanol al 7%/hexano) dio 1,8 mg del primer diaestereómero de elución, 22,7 mg del segundo, 7,4 mg de del tercero y 24,4 mg del cuarto diaestereómero de elución. EM/CL 480 (M+1-BOC).

40 Etapa D

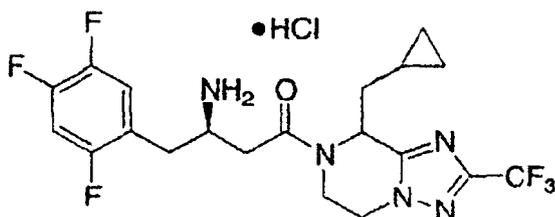
Clorhidrato de 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-[ciclopropil(fluoro)metil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

45 El grupo protector BOC se eliminó de una parte de 24 mg de 7-[(3R)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-[ciclopropil(fluoro)metil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (cuarto diaestereómero de elución de la etapa C) siguiendo esencialmente el procedimiento explicado resumidamente en el ejemplo 2, etapa E, para proporcionar el compuesto del título como un único diaestereómero de configuración desconocida. EM/CL 480 (M+1). Los otros isómeros se desprotegeron de un modo similar.

50

Ejemplo 5

55



65

ES 2 291 680 T3

7-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-(ciclopropilmetil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, clorhidrato

Etapa A

8-(Ciclopropilmetilen)-2-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de *terc*-butilo

Una disolución de 100 mg (0,28 mmol) de [7-N-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-8-il](ciclopropil)metanol (preparada como se explica resumidamente en el ejemplo 3, etapa A), 52,4 mg (0,294 mmol) de 1,1-tiocarbonildiimidazol y 3,4 mg (0,028 mmol) de 4-(dimetilamino)piridina en 2,0 ml de dicloroetano se agitaron a temperatura de reflujo durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con tres partes de acetato de etilo. La fracción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación por CCF preparativa (gel de sílice) dio el compuesto del título como un semisólido transparente.

EM/CL 289 (M+1-tBu).

Etapa B

7-N-(*terc*-Butoxicarbonil)-8-(ciclopropilmetil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

Se agitó una mezcla de 50 mg (0,15 mmol) de 8-(ciclopropilmetilen)-2-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-7(8H)-carboxilato de *terc*-butilo y 25 mg de paladio al 10% sobre carbono en 0,5 ml de etanol bajo una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título.

EM/CL 291 (M+1-tBu).

Etapa C

Clorhidrato de 8-(ciclopropilmetil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

El grupo protector BOC se eliminó de una parte de 42 mg de 7-N-(*terc*-butoxicarbonil)-8-(ciclopropilmetil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina siguiendo esencialmente el procedimiento explicado resumidamente en el ejemplo 2, etapa C, para proporcionar el compuesto del título.

EM/CL 247 (M+1).

Etapa D

7-[(3R)-3-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-(ciclopropilmetil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

Una parte de 35 mg de clorhidrato de 8-(ciclopropilmetil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina se acopló a ácido (3R)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico siguiendo esencialmente el procedimiento explicado resumidamente en el ejemplo 2, etapa D, con la siguiente excepción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y luego se concentró. El residuo se purificó por CCF preparativa (gel de sílice, metanol al 10%/diclorometano) para proporcionar 54 mg del compuesto del título como una mezcla de diaestereómeros. Los diaestereómeros se separaron por HPLC (columna Chiralcel OD, etanol al 7%/hexano) para dar el diaestereómero de elución más rápida y el diaestereómero de elución más lenta.

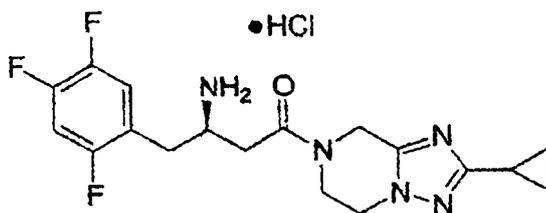
EM/CL 462 (M+1-BOC).

Etapa E

Clorhidrato de 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanol]-8-(ciclopropilmetil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

El grupo protector BOC se eliminó de una parte de 12 mg de 7-[(3R)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-(ciclopropilmetil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (diaestereómero de elución más lenta de la etapa C) siguiendo esencialmente el procedimiento explicado resumidamente en el ejemplo 2, etapa E, para proporcionar el compuesto del título como un único diaestereómero de configuración desconocida. EM/CL 462 (M+1). El otro isómero se desprotegió de un modo similar.

Ejemplo 6



7-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, clorhidrato

Etapa A

N-Pirazin-2-ilciclopropanocarboxamida

A una disolución de 10 g (105 mmol) de 2-aminopirazina en 100 ml de piridina se añadió gota a gota una disolución de 10,99 g (9,56 ml, 105 mmol) de cloruro de ciclopropanocarbonilo en 100 ml de diclorometano. La disolución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y una pequeña cantidad de agua y se lavó sucesivamente con disolución acuosa de sulfato cuproso 1 M y agua. La fase acuosa se extrajo con tres partes de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo sucesivamente con acetato de etilo al 50%, 80% y 100%/hexano) dio el compuesto del título.

EM/CL 164 (M+1).

Etapa B

2,4,6-Trimetilbencenosulfonato de 1-amino-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]pirazin-1-io

A una disolución de 1,0 g (6,13 mmol) de *N*-pirazin-2-ilciclopropanocarboxamida en 10 ml de diclorometano a 0°C se añadió una disolución de 1,58 g (7,36 mmol) de *O*-mesitilenosulfonilhidroxilamina, preparada a partir de cloruro de mesitilenosulfonilo usando un procedimiento análogo al descrito en la bibliografía (Y. Tamura y col., J. Org. Chem., 38: 1239 (1973)). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla amarilla espesa resultante se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo.

EM/CL 179 (M).

Etapa C

2-Ciclopropil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

Se cicló 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 1-amino-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]pirazin-1-io (2,6 g) usando ácido polifosfórico, siguiendo esencialmente el procedimiento explicado resumidamente en el ejemplo 1, etapa C, excepto que la mezcla se calentó a 130°C. La purificación por HPLC (Gilson, columna YMC C-18, gradiente de agua del 90 al 10%/acetonitrilo) dio el compuesto del título.

EM/CL 161 (M+1).

Etapa D

Clorhidrato de 2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

Una mezcla de 158 mg (0,15 mmol) de 2-ciclopropil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina y 100 mg de paladio al 10% sobre carbono en etanol (5 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar la base libre del compuesto del título como un sólido amarillento.

EM/CL 165 (M+1).

Con el fin de purificar adicionalmente este compuesto, 140 mg (0,854 mmol) se convirtieron en su derivado de BOC siguiendo esencialmente el procedimiento explicado resumidamente en el ejemplo 2, etapa A, excepto que no se realizó tratamiento final extractivo. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 10% al 60%/hexano) para dar 62 mg de 7-

ES 2 291 680 T3

N-(*tert*-butoxicarbonil)-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina. LS/MS 209 (M+1-tBu). El grupo BOC se eliminó según el procedimiento explicado resumidamente en el ejemplo 2, etapa C, para dar el compuesto del título. EM/CL 165 (M+1).

5 Etapa E

7-[(3*R*)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

10 Una parte de 54 mg de clorhidrato de 2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina se acopló a ácido (3*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico siguiendo esencialmente el procedimiento explicado resumidamente en el ejemplo 2, etapa D. La purificación mediante dos columnas de CCF preparativa sucesivas (gel de sílice, metanol al 10%/diclorometano) dio el compuesto del título como un sólido blanco.

15 EM/CL 380 (M+1-BOC).

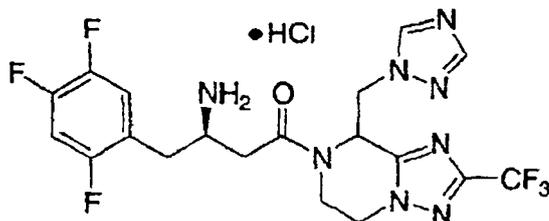
Etapa F

20 7-[(3*R*)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina, clorhidrato

25 El grupo protector BOC se eliminó de una parte de 42 mg de 7-[(3*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina siguiendo esencialmente el procedimiento explicado resumidamente en el ejemplo 2, etapa E, para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. EM/CL 380 (M+1).

Ejemplo 7

30



40

7-[(3*R*)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-([1,2,4]triazol-4-ylmetil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina, clorhidrato

45 Etapa A

7-*N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-8-[(benciloxi)metil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina

50 El compuesto del título se preparó a partir de 2,06 g (7,06 mmol) de 7-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina (ejemplo 2, etapa A) y éter bencil clorometílico siguiendo esencialmente el procedimiento explicado resumidamente en el ejemplo 2, etapa B. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo del 5 al 10%/hexano) dio el compuesto del título como una espuma blanca. EM/CL 357 (M+1-tBu).

55 Etapa B

7-*N*-(*tert*-Butoxicarbonil)-8-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina

60 A una disolución de 733 mg (1,8 mmol) de 7-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-8-[(benciloxi)metil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina en 8,0 ml de etanol se añadieron 400 mg de paladio al 10% sobre carbono. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 29 h. El análisis por CCF indicó que el material de partida estaba presente. Por tanto, se añadieron 400 mg de paladio al 10% sobre carbono y la mezcla se agitó en un aparato de Parr a 289,9 KPa de hidrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo del 7% al 50%/hexano) dio el compuesto del título como un sólido blanco.

EM/CL 267 (M+1-tBu).

ES 2 291 680 T3

Etapa C

7-*N*-(*terc*-Butoxicarbonil)-8-(metanosulfoniloximetil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina

A una disolución a 0°C de 100 mg (0,31 mmol) de 7-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-8-(hidroximetil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina en 1,0 ml de diclorometano se añadieron sucesivamente 0,047 ml (0,341 mmol) de trietilamina y 0,029 ml (0,372 mmol) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a 0°C y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió disolución acuosa de bicarbonato sódico y la mezcla resultante se extrajo con tres partes de diclorometano. La fracción orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar un aceite amarillo que se usó sin más purificación.

EM/CL 401 (M+1).

Etapa D

7-*N*-(*terc*-Butoxicarbonil)-8-([1,2,4]triazol-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina

A una disolución de 47 mg (0,683 mmol) de [1,2,4]triazol en 1,0 ml de DMF se añadieron 189 mg (1,365 mmol) de carbonato potásico. La mezcla se calentó a 50°C durante 15 min. A ésta se añadieron 182 mg (0,455 mmol) de 7-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-8-(metanosulfoniloximetil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina. La mezcla se agitó a 50°C durante 14 h. DMF se eliminó a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con tres partes de acetato de etilo. La fracción orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar 107 mg de un aceite naranja. La mezcla se eluyó en una placa de CCF preparativa (gel de sílice, acetato de etilo al 50%/hexano). La placa se raspó y el producto se eluyó del gel de sílice con cloroformo/metanol/hidróxido de amonio 80:15:1 para dar el compuesto del título.

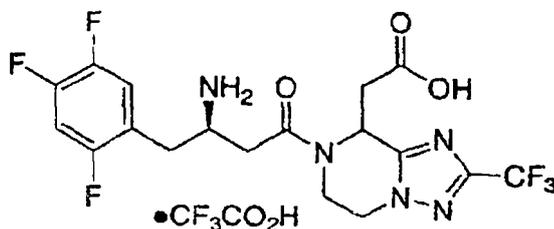
EM/CL 318 (M+1-tBu).

Etapa E

7-[(3*R*)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-([1,2,4]triazol-4-ilmetil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina

Siguiendo esencialmente los procedimientos explicados resumidamente en el ejemplo 2, etapas C, D y E, el compuesto del título se preparó como una mezcla de diaestereómeros a partir de 69,2 mg de 7-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-8-([1,2,4]triazol-4-ilmetil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina. EM/CL 489 (M+1).

Ejemplo 8



7-[(3*R*)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-(carboximetil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina, sal del ácido trifluoroacético

Etapa A

7-*N*-(*terc*-Butoxicarbonil)-8-{2-oxo-2-[(fenilmetil)oxi]etil}-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina

A una disolución de 1,40 g (4,79 mmol) de 7-*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina (ejemplo 2, etapa A) en 20 ml de tolueno a -78°C se añadió *N,N,N,N*-tetrametiletildiamina (0,760 ml, 5,03 mmol) seguida por *n*-butilitio (2,01 ml de una disolución 2,5 M en hexanos, 5,03 mmol). La mezcla

ES 2 291 680 T3

se agitó a -78°C durante 10 min y luego se añadió gota a gota 2-bromoacetato de bencilo (0,790 ml, 5,03 mmol). La mezcla se dejó agitar a -78°C durante 10 min y luego se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se enfrió con disolución acuosa de cloruro de amonio y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo del 1 al 15%/hexano) y purificación en fase inversa adicional (Gilson, YMC C-18, gradiente de acetonitrilo del 10 al 90%/agua) dio el compuesto del título. EM/CL 441 (M+1).

Etapa B

8-{2-Oxo-2-[(fenilmetil)oxi]etil}-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, sal del ácido trifluoroacético

A una disolución de 7-N-(*terc*-butoxicarbonil)-8-{2-oxo-2-[(fenilmetil)oxi]etil}-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (0,240 g, 0,545 mmol) en 2,0 ml de diclorometano se añadieron 2,0 ml ácido trifluoroacético. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La concentración a vacío dio el compuesto del título.

EM/CL 341 (M+1).

Etapa C

7-[(3*R*)-3-[(*terc*-Butoxicarbonil) amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-{2-oxo-2-[(fenilmetil)oxi]etil}2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Una parte de 282 mg de 8-{2-oxo-2-[(fenilmetil)oxi]etil}-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, sal del ácido trifluoroacético, se acopló a ácido (3*R*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico siguiendo esencialmente el procedimiento explicado resumidamente en el ejemplo 2, etapa D, con agitación durante 72 h. La purificación por CCF preparativa (gel de sílice, metanol al 10%/diclorometano) seguida por HPLC (columna Chiralcel OD, isopropanol al 15%/heptano) separó el primer y el último diaestereómero de elución. EM/CL 656 (M+1).

Etapa D

7-[(3*R*)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-{2-oxo-2-[(fenilmetil)oxi]etil}2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, sal del ácido trifluoroacético

A una disolución de 19,7 mg (0,030 mmol) del diaestereómero de elución más lenta de 7-[(3*R*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-{2-oxo-2-[(fenilmetil)oxi]etil}2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina de la etapa C en 1 ml de diclorometano se añadió 1 ml de ácido trifluoroacético. Después de 3 h, la reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un material viscoso transparente. EM/CL 556 (M+1).

En un experimento separado, a una disolución de 17,4 mg del diaestereómero de elución más rápida en 1 ml de diclorometano se añadió 1 ml de ácido trifluoroacético. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La concentración dio el producto como material viscoso transparente. EM/CL 556 (M+1).

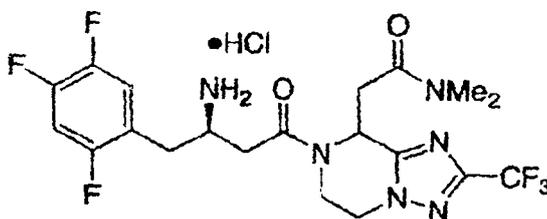
Etapa E

7-[(3*R*)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-(carboximetil)-2-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, sal del ácido trifluoroacético

El diaestereómero de elución más rápida desprotegido 7-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-{2-oxo-2-[(fenilmetil)oxi]etil}-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (8,0 mg, 0,014 mmol, de la etapa D) se hidrogenó a 289,9 KPa de hidrógeno con paladio al 10% sobre carbono (5,0 mg) como catalizador en metanol (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. La filtración a través de Celite seguida por concentración dio el compuesto del título como un aceite viscoso transparente. EM/CL 466 (M+1).

En un experimento separado, el diaestereómero de elución más lenta desprotegido (5,0 mg, 0,0090 mmol, de la etapa D) se hidrogenó a 289,9 KPa de hidrógeno con paladio al 10% sobre carbono (2,0 mg) como catalizador en metanol (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. La filtración a través de Celite seguida por concentración dio el compuesto del título como un aceite viscoso transparente. EM/CL 466 (M+1).

Ejemplo 9



7-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-[[[(dimetilamino)carbonil]metil]-2-trifluorometil]-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, clorhidrato

Etapa A

2-Bromo-N,N-dimetilacetamida

A una disolución de bromuro de bromoacetilo (13,01 g, 64,46 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió gota a gota trietilamina (18,9 ml, 135,4 mmol) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 1 h, luego se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico seguida por ácido clorhídrico 2 N. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración seguida por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50%/hexanos, luego acetato de etilo al 100%) proporcionó el compuesto del título como un aceite. EM/CL 165,8 (M+1), 167,8 (M+3).

Etapa B

7-N-(terc-Butoxicarbonil)-8-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

A una disolución de 2,13 g (7,30 mmol) de 7-N-(terc-butoxicarbonil)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (ejemplo 2, etapa A) en 10 ml de tetrahidrofurano a -78°C se añadió diisopropilamida de litio (4,02 ml de una disolución 2,0 M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno, 8,03 mmol). La mezcla se dejó agitar a -78°C durante 15 min y luego se añadió 2-bromo-N,N-dimetilacetamida de la etapa A en 5 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se enfrió con cloruro de amonio acuoso y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo del 50% al 75%/hexano) dio el compuesto del título. EM/CL 322 ((M+1)-t-butilo).

Etapa C

8-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, clorhidrato

Se disolvió 7-N-(terc-butoxicarbonil)-8-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (630 mg, 1,67 mmol) en 5 ml de metanol saturado con cloruro de hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración a vacío dio el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM/CL 278 (M+1).

Etapa D

7-[(3R)-3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

Una parte de 200 mg de 8-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina, clorhidrato, se acopló a ácido (3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico siguiendo esencialmente el procedimiento explicado resumidamente en el ejemplo 2, etapa D. La purificación por CCF preparativa (gel de sílice, metanol al 10%/diclorometano) seguida por HPLC (columna Chiralpak AD, isopropanol al 15%/heptano) separó el primer y el último diaestereómero de elución. EM/CL 593 (M+1).

ES 2 291 680 T3

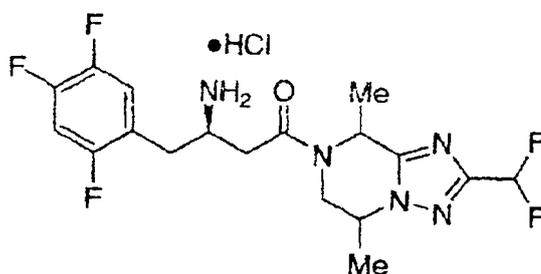
Etapa E

Clorhidrato de 7-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina

A 57,7 mg (0,097 mmol) del diaestereómero de elución más lenta de 7-[(3*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-8-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina de la etapa D se añadió 1 ml de metanol saturado con ácido clorhídrico. Después de 1 h, la reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. EM/CL 493 (M+1).

En un experimento separado, a 83 mg del diaestereómero de elución más rápida se añadió 1 ml de metanol saturado con ácido clorhídrico. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración dio el producto como un sólido blanco. EM/CL 493 (M+1).

Ejemplo 10



7-[(3*R*)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-5,8-dimetil-2-difluorometil-6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirazina, clorhidrato

Etapa A

3-Hidrazino-2,5-dimetilpirazina

A 3-cloro-2,5-dimetilpirazina (26,0 g, 0,182 mol) colocada en una matraz de fondo redondo se añadió hidrato de hidrazina (75 ml). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se mantuvo en un refrigerador durante 24 h. El precipitado se recogió y se lavó con hexanos y éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como sólido de color oscuro. El compuesto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. EM/CL 138,9 (M+1); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 2,33 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 4,10 (s a, 2H), 5,75 (s a, 1H), 7,70 (s, 1H).

Etapa B

3,6-Dimetilpirazin-2-amina

A una disolución de 3-hidrazino-2,5-dimetilpirazina (2,00 g, 14,5 mmol) de la etapa A en 75 ml de agua se añadió aproximadamente 1 g de suspensión al 50% de Ni Raney (húmedo) en agua. Después de agitar a reflujo durante 2 h, la mezcla de reacción se filtró en caliente a través de Celite y posteriormente se lavó con agua, seguida por diclorometano. Los residuos concentrados se suspendieron en etilendiamina y se calentaron a 50°C durante 30 min con agitación. La concentración seguida por la purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 50%/hexano) dio el compuesto del título. EM/CL 124 (M+1).

Etapa C

2,2-Difluoro-N-(3,6-dimetilpirazin-2-il)acetamida

A una disolución ligeramente heterogénea de 3,6-dimetilpirazin-2-amina (1,88 g, 15,3 mmol) y *N,N*-diisopropil-etilamina (5,32 ml, 30,5 mmol) en diclorometano (75 ml) se añadió gota a gota anhídrido difluoroacético (3,19 g, 18,3 mmol) a 0°C. La disolución se agitó a 0°C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se repartió entre diclorometano y salmuera. La parte acuosa se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración dio el compuesto del título como un sólido marrón. EM/CL 202 (M+1).

ES 2 291 680 T3

Etapa D

2,2-Difluoro-N'-hidroxi-N-(3,6-dimetilpirazin-2-il)etanimidamida

5 A una suspensión de 2,2-difluoro-N-(3,6-dimetilpirazin-2-il)acetamida (4,65 g, 23,1 mmol, de la etapa C) en 1,2-dicloroetano (55 ml) se añadió poco a poco pentacloruro de fósforo (7,23 g, 34,7 mmol). La mezcla se llevó a reflujo durante 20 h. Después de la evaporación del dicloroetano, el residuo se suspendió en tetrahidrofurano (55 ml). A la mezcla anterior se añadió gota a gota hidroxilamina al 50% acuosa (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso. La fase acuosa se
10 extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración dio el compuesto del título como un sólido amarillo. EM/CL 217 (M+1).

Etapa E

2-(Difluorometil)-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

Una mezcla de 2,2-difluoro-N'-hidroxi-N-(3,6-dimetilpirazin-2-il)etanimidamida (3,05 g, 14,1 mmol, de la etapa D) y ácido superfosfórico (100 ml) se calentó hasta 130°C con agitación durante 18 h. La disolución se añadió a
20 hielo y se neutralizó mediante la adición de hidróxido de amonio. La disolución acuosa oscura se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La concentración seguida por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 35%/hexano) proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo. EM/CL 199 (M+1).

Etapa F

2-(Difluorometil)-5,8-dimetil[5,6,7,8]-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina

Se hidrogenó 2-(difluorometil)-5,8-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (1,65 g, 8,33 mmol, de la etapa E) bajo
30 hidrógeno atmosférico con paladio al 10% sobre carbono (300 mg) como catalizador en etanol (30 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Como se indica por CCF, sólo estaba presente material de partida. Después de la adición de paladio al 10% sobre carbono (500 mg), la reacción se colocó en el hidrogenador de Parr a 289,9 KPa de hidrógeno con mezclado durante 63 h. La filtración a través de Celite seguida por concentración dio el compuesto del título. EM/CL 203 (M+1).

35

Etapa G

7-[(3R)-3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-2-(difluorometil)-5,8-dimetil[5,6,7,8]-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina

40 Una parte de 200 mg de 2-(difluorometil)-5,8-dimetil[5,6,7,8]-tetrahidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina se acopló a ácido (3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico siguiendo esencialmente el procedimiento explicado resumidamente en el ejemplo 2, etapa D, con calentamiento a 60°C. La purificación por CCF preparativa (gel de sílice, metanol al 10%/diclorometano) seguida por HPLC (columna Chiralpak OD, isopropanol al 12%/heptano)
45 separó el primer y el último diaestereómero de elución. EM/CL 418 (M+1-Boc).

Etapa H

7-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-2-(difluorometil)-5,8-dimetil[5,6,7,8]-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina, clorhidrato

55 A 81,0 mg (0,157 mmol) del diaestereómero de elución más lenta de 7-[(3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-2-(difluorometil)-5,8-dimetil[5,6,7,8]-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina de la etapa G se añadieron 2 ml de metanol saturado con ácido clorhídrico. Después de 1 h, la reacción se concentró a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco. EM/CL 418 (M+1).

En un experimento separado, a 54,1 mg del diaestereómero de elución más rápida se añadieron 2 ml de metanol saturado con ácido clorhídrico. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración dio el
60 producto como un sólido blanco. EM/CL 418 (M+1).

Los compuestos enumerados en la tabla 2 se prepararon siguiendo esencialmente los procedimientos explicados resumidamente por ejemplos 1-10.

65

TABLA 2

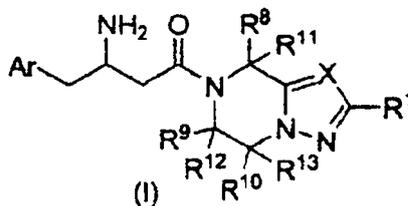
Ejemplo	R ³	R ⁸	R ¹	EM (M+1)
11	2-F,5-F	H	CF ₃	390
12	2-F,4-F,5-F	CH ₂ (4-CF ₃ -Ph)	CF ₃	566
13	2-F,4-F,5-F	CH ₂ (4-F-Ph)	CF ₃	516
14	3-f,4-F	CH ₂ (4-F-Ph)	CF ₃	498
15	3-F,4-F	CHOH(cPr)	CF ₃	460
16	2-F,4-F,5-F	H	CF ₃	340
17	2-F,4-F,5-F	CH ₂ OCH ₂ Ph	CF ₃	528
18	3-F,4-F	CH ₂ (1,2,4- triazol-1-ilo)	CF ₃	471
19	2-F,4-F,5-F	CH ₂ (imidazol-1-ilo)	CF ₃	488
20	2-F,4-F,5-F	CH ₂ (pirazol-1-ilo)	CF ₃	488
21	2-F,5-F	Me	CF ₃	404
22	2-F,4-F,5-F	CH ₂ CO ₂ CH ₂ Ph	CF ₃	556
23	2-F,4-F,5-F	H	CHF ₂	390
24	2-F,4-F,5-F	Mc	CHF ₂	404
25	2-F,4-F,5-F	CH ₂ OMe	CF ₃	452

Ejemplo de una formulación farmacéutica

Como una realización específica de una composición farmacéutica oral, un comprimido de 100 mg de potencia está compuesto de 100 mg de cualquiera de los compuestos de la presente invención, 268 mg de celulosa microcristalina, 20 mg de croscarmelosa sódica y 4 mg de estearato de magnesio. El principio activo, la celulosa microcristalina y la croscarmelosa se mezclan primero. Luego se lubrica la mezcla mediante estearato de magnesio y se comprime en comprimidos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvatos o hidratos del mismo, en la que

cada n es independientemente 0, 1 ó 2;

X es N o CR²;

Ar es fenilo sustituido con uno a cinco sustituyentes R³;

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por hidrógeno,

halógeno,

ciano,

alquilo C₁₋₁₀, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco halógenos,

alcoxi C₁₋₁₀, en el que alcoxi no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o hidroxilo,

alquiltio C₁₋₁₀, en el que alquiltio no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o hidroxilo,

alqueno C₂₋₁₀, en el que alqueno no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno o hidroxilo,

(CH₂)_nCOOH,

(CH₂)_nCOO-alquilo C₁₋₆,

(CH₂)_nCONR⁴R⁵, en el que R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, tetrazolilo, tiazolilo, (CH₂)_n-fenilo, (CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₆, en los que alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco halógenos y en los que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos;

o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina, en los que dicho anillo heterocíclico no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos;

(CH₂)_n-NR⁴R⁵,

(CH₂)_n-OCONR⁴R⁵,

(CH₂)_n-SO₂NR⁴R⁵,

(CH₂)_n-SO₂R⁶,

(CH₂)_n-NR⁷SO₂R⁶,

ES 2 291 680 T3

$(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^7\text{CONR}^4\text{R}^5$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^7\text{COR}^7$,

5 $(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^7\text{CO}_2\text{R}^6$,

$(\text{CH}_2)_n\text{-COR}^6$,

10 $(\text{CH}_2)_n\text{-arilo}$, en el que arilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CN, hidroxilo, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^6$, SO_2R^6 , CO_2H , alquilo C_{1-6} -carbonilo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CO_2H y alquilo C_{1-6} -carbonilo,

15 $(\text{CH}_2)_n\text{-heteroarilo}$, en el que heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

20 $(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclilo}$, en el que heterociclilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

25 $(\text{CH}_2)_n\text{-cicloalquilo } \text{C}_{3-6}$, en el que cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos; y

en los que cualquier átomo de carbono de metileno (CH_2) en R^1 o R^2 no está sustituido o está sustituido con uno a dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-4} no sustituido o sustituido con uno a cinco halógenos;

30 cada R^3 se selecciona independientemente del grupo constituido por

hidrógeno,

35 halógeno,

ciano,

hidroxilo,

40 alquilo C_{1-6} , no sustituido o sustituido con uno a cinco halógenos, y

alcoxi C_{1-6} , no sustituido o sustituido con uno a cinco halógenos;

45 R^6 se selecciona independientemente del grupo constituido por tetrazolilo, tiazolilo, $(\text{CH}_2)_n\text{-fenilo}$, $(\text{CH}_2)_n\text{-cicloalquilo } \text{C}_{3-6}$ y alquilo C_{1-6} , en los que alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco halógenos y en los que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos, y en los que cualquier átomo de carbono de metileno (CH_2) en R^6 no está sustituido o está sustituido con uno a dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos;

50 cada R^7 es hidrógeno o R^6 ;

R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por:

55 hidrógeno,

ciano,

60 $(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$,

$(\text{CH}_2)_n\text{COO-alquilo } \text{C}_{1-6}$, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y fenilo,

65 alquilo C_{1-10} , no sustituido o sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , carboxilo, alquilo C_{1-6} -carbonilo, y fenilalcoxi C_{1-3} , en los que alcoxi no está sustituido o está sustituido con uno a cinco halógenos,

ES 2 291 680 T3

(CH₂)_n-arilo, en el que arilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

5 (CH₂)_n-heteroarilo, en el que heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

10 (CH₂)_n-heterociclilo, en el que heterociclilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

15 (CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, en el que cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

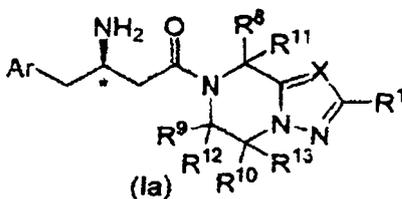
20 (CH₂)_nCONR⁴R⁵, en el que R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, tetrazolilo, tiazolilo, (CH₂)_n-fenilo, (CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₆, en los que alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco halógenos y en los que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos;

25 o en el que R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina, anillo heterocíclico que no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos; y

30 en los que cualquier átomo de carbono de metileno (CH₂) en R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² o R¹³ no está sustituido o está sustituido con uno a dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con uno a cinco halógenos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula Ia:

35



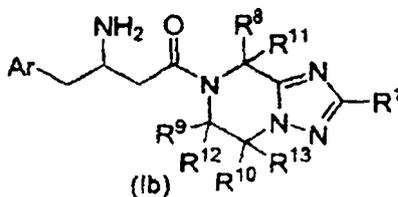
40

en la que el átomo de carbono marcado con un * tiene la configuración R y Ar, X, R¹, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se definen en la reivindicación 1.

45

3. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula Ib:

50



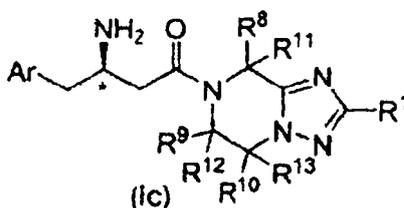
55

en la que Ar, R¹, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se definen en la reivindicación 1.

60

4. El compuesto de la reivindicación 3 de fórmula Ic:

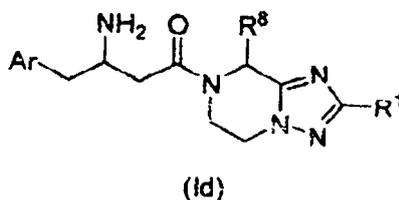
65



ES 2 291 680 T3

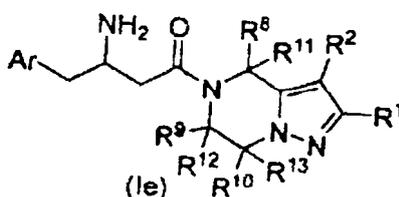
en la que el átomo de carbono marcado con un * tiene la configuración R y Ar, R¹, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se definen en la reivindicación 1, o

de fórmula Id:



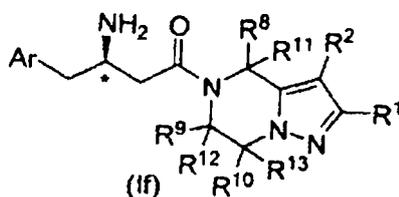
15 en la que Ar, R¹ y R⁸ son como se definen en la reivindicación 1.

5. El compuesto de la reivindicación I de fórmula Ie:



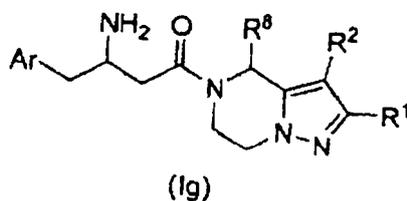
en la que Ar, R¹, R², R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se definen en la reivindicación 1.

6. El compuesto de la reivindicación 5 de fórmula If:



en la que el átomo de carbono marcado con un * tiene la configuración R y Ar, R¹, R², R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se definen en la reivindicación 1, o

de fórmula Ig:



en la que Ar, R¹, R² y R⁸ son como se definen en la reivindicación 1.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y metilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona del grupo constituido por:

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco fluoros,

ES 2 291 680 T3

(CH₂)_n-fenilo en el que fenilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

5 cicloalquilo C₃₋₆, no sustituido o sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos; y

10 en los que cualquier átomo de carbono de metileno (CH₂) en R¹ no está sustituido o está sustituido con uno a dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con uno a cinco halógenos.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² se selecciona del grupo constituido por

15 hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, no sustituido o sustituido con uno a cinco fluoros,

20 fenilo, no sustituido o sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi y OCF₃, y

25 cicloalquilo C₃₋₆, no sustituido o sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos.

30 10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹¹, R¹² y R¹³ son cada uno hidrógeno y R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente del grupo constituido por:

35 hidrógeno,

40 alquilo C₁₋₆, no sustituido o sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y fenilalcoxi C₁₋₃, en los que alcoxi no está sustituido o está sustituido con uno a cinco halógenos,

45 (CH₂)_nCOOH,

50 (CH₂)_nCOO-alquilo C₁₋₆, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y fenilo, (CH₂)_nCONR⁴R⁵, en los que R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, tetrazolilo, tiazolilo, (CH₂)_n-fenilo, (CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₆, en los que alquilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco halógenos y en los que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos;

55 o en el que R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina, anillo heterocíclico que no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

60 (CH₂)_n-fenilo, en el que fenilo no está sustituido o está sustituido con uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

65 (CH₂)_n-heteroarilo, en el que heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

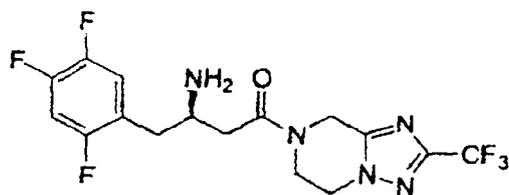
70 (CH₂)_n-heterociclilo, en el que heterociclilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de oxo, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con uno a cinco halógenos,

75 (CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, en el que cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en los que alquilo y alcoxi están opcionalmente sustituidos con uno a cinco halógenos; y

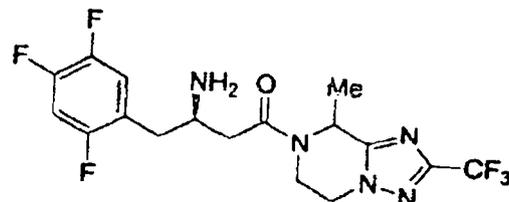
80 en los que cualquier átomo de carbono de metileno (CH₂) en R⁸, R⁹ o R¹⁰ no está sustituido o está sustituido con uno a dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄ no sustituido o sustituido con uno a cinco halógenos.

11. El compuesto de la reivindicación 4, que está seleccionado del grupo constituido por:

5

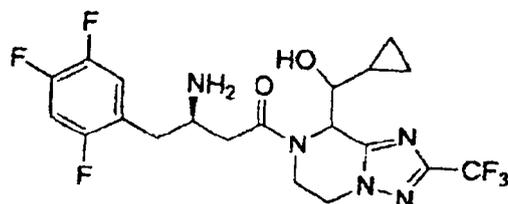


10



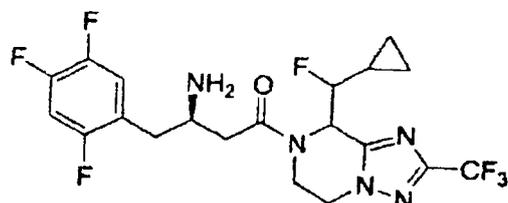
15

20



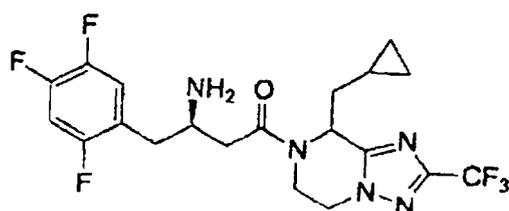
25

30



35

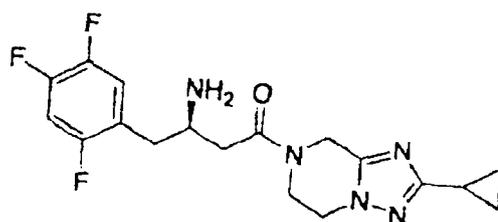
40



45

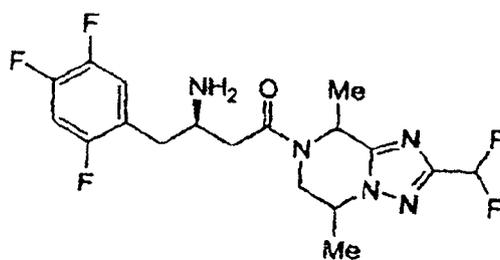
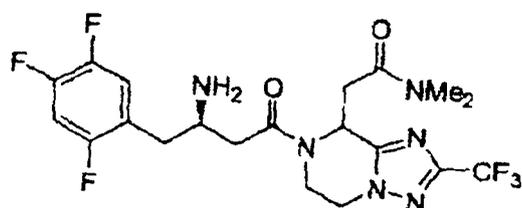
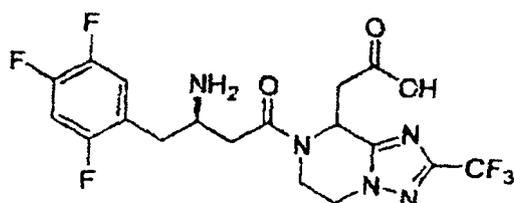
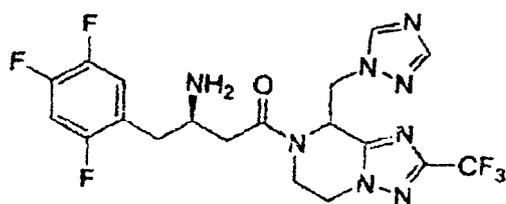
50

55



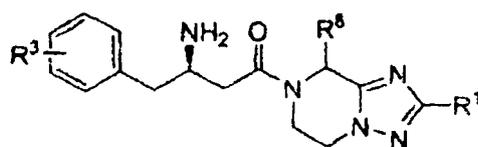
60

65



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvatos e hidratos del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 4 de fórmula estructural seleccionada del grupo constituido por:



ES 2 291 680 T3

R^3	R^8	R^1
2-F,5-F	H	CF_3
2-F,4-F,5-F	$CH_2(4-CF_3-Ph)$	CF_3
2-F,4-F,5-F	$CH_2(4-F-Ph)$	CF_3
3-F,4-F	$CH_2(4-F-Ph)$	CF_3
3-F,4-F	$CHOH(cPr)$	CF_3
2-F,4-F,5-F	H	CF_3
2-F,4-F,5-F	CH_2OCH_2Ph	CF_3
3-F,4-F	$CH_2(1,2,4-triazol-1-ilo)$	CF_3
2-F,4-F,5-F	$CH_2(imidazol-1-ilo)$	CF_3
2-F,4-F,5-F	$CH_2(pirazol-1-ilo)$	CF_3
2-F,5-F	Me	CF_3
2-F,4-F,5-F	$CH_2CO_2CH_2Ph$	CF_3
2-F,4-F,5-F	H	CHF_2
2-F,4-F,5-F	Me	CHF_2
2-F,4-F,5-F	CH_2OMe	CF_3

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en tratamiento.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la fabricación de un medicamento para tratar o controlar diabetes no insulino dependiente (tipo 2).

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 14 que comprende además uno o más principios activos adicionales seleccionados del grupo constituido por:

(a) un segundo inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV;

(b) un sensibilizador de insulina seleccionado del grupo constituido por un agonista de $PPAR\gamma$, un agonista dual de $PPAR\alpha/\gamma$, un agonista de $PPAR\alpha$, una biguanida y un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B;

(c) una insulina o mimético de insulina;

(d) una sulfonilurea u otro secretagogo de insulina;

(e) un inhibidor de α -glucosidasa;

(f) un antagonista del receptor de glucagón;

(g) GLP-1, un mimético de GLP-1 o un agonista del receptor de GLP-1;

(h) GIP, un mimético de GIP o un agonista del receptor de GIP;

(i) PACAP, un mimético de PACAP o un agonista del receptor de PACAP;

(j) un agente hipocolesterolemia tal como (i) inhibidor de la HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrante, (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonista de $PPAR\alpha$, (v) agonista dual de $PPAR\alpha/\gamma$, (vi) inhibidor de la absorción del colesterol, (vii) inhibidor de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, y (viii) antioxidante;

(k) un agonista de $PPAR\delta$;

ES 2 291 680 T3

(l) un compuesto contra la obesidad;

(m) un inhibidor del transportador ileal de ácido biliar; y

5 (n) un agente antiinflamatorio.

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16 en la que la biguanida es metformina.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65