

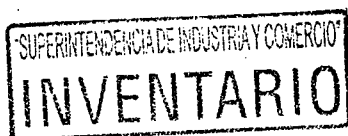


CSA836225

Organización y  
Digitalización CSA Ltd.**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

OK

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

PGT

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION****10-74430**

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

COMPUESTOS INHIBIDORES DE DEPEPTIDIL PEPTIDASA-IV, METODOS DE

PREPARACION DE LOS MISMOS, Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN

COMO AGENTES ACTIVOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 47/104

71. SOLICITANTE

LG LIFE SCIENCES LIMITED

DOMICILIO

SEOUL, REPUBLICA DE KOREA

74. APODERADO

LUIS FELIPE CASTILLO  
CODIGO 5371

22. BOGOTÁ, D.C.,

21 JUN. 2010

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-074430- -00000-0000

Fecha: 2010-06-21 16:44:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Fra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capitulo I

☒

Capitulo II

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: LG LIFE SCIENCES LIMITED

Dirección: LG Twin Tower, 20,  
Yoido-dong, Youngdungpo-gu

Nacionalidad o domicilio: Seoul, República de  
Korea

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_  
Número \_\_\_\_\_

3

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67

E-mail [info@castillograu.com](mailto:info@castillograu.com)

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual \_\_\_\_\_  
Número 79.397.879 de TP 68.995 del  
Bogotá C.S.J.

4

INVENTOR(ES)  
(72)

Nombre: Ver Listado Anexo

Dirección

Nacionalidad o Domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/KR2008/007543

Fecha: 19/12/2008

Publicación Internacional No. WO 2009/082134 A2

Fecha: 02/07/2009

6

Título (54)

**COMPUESTOS INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA-IV, METODOS DE  
PREPARACION DE LOS MISMOS, Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS  
CONTIENEN COMO AGENTES ACTIVOS**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 47/104

8

Prioridad

Si

☒

No

☐

(33) País de origen  
COREA

(32) Fecha  
21.12.2007

(31) Número de Solicitud  
10-2007-0134887

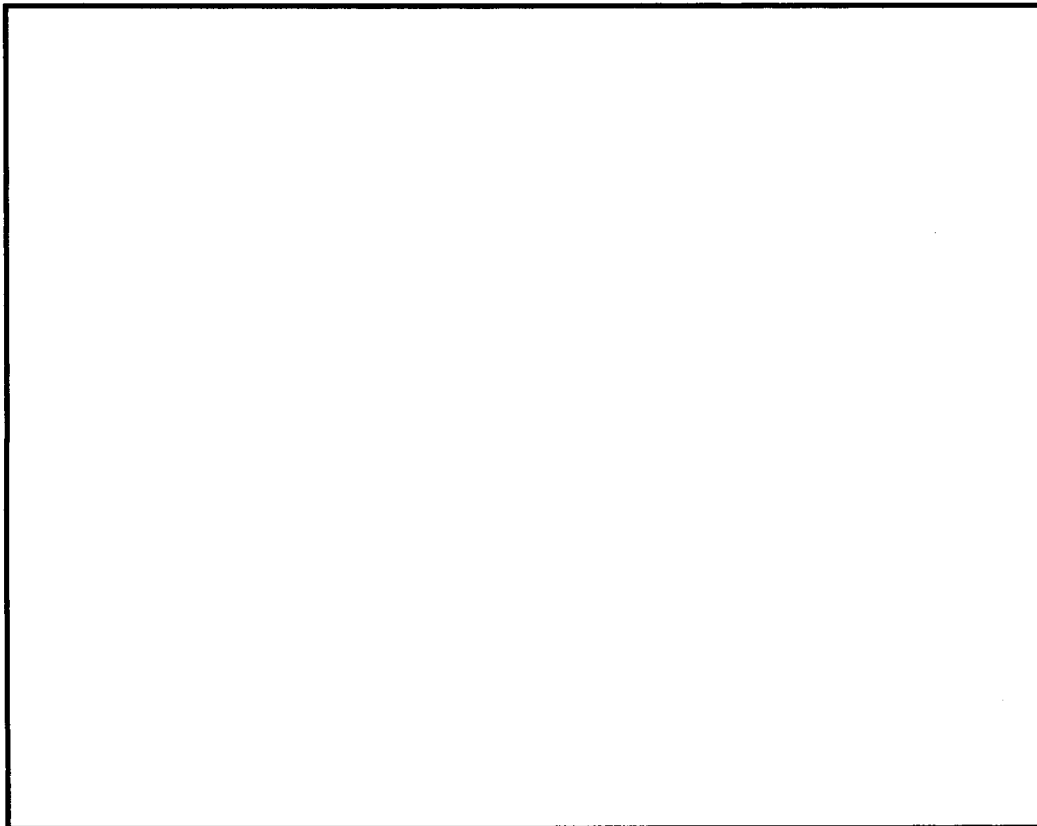
9

Comprobante de pago N°:

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

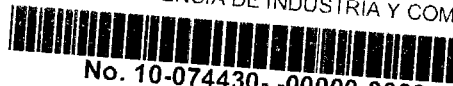
NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONEFIRMA: C.C. 79.397.879

de Bogotá

T.P. 68.995

del C.S.J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-074430-00000-0000

Fecha: 2010-06-21 16:44:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 76

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 49,648  
FECHA : JUNIO 21 DE 2010

\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*

| DEPOSITANTE               | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | VAL. PAGO     |
|---------------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754327 | 355164681 | 21/06/2010 | 12,743,000.00 |

\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*

| CANT. | CONCEPTO                          | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-----------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES           |                |
| 1     | TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 554,000.00     |
|       | TOTAL :                           | \$ 554,000.00  |

SON: QUINTENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

## Inventores

1) Nombre: Chang-Seok LEE ✓

Dirección y Domicilio: LG Life Sciences, Ltd. Research & Development, 104-1, Monji-dong  
Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea

2) Nombre: Hyeon Joo YIM ✓

Dirección y Domicilio: LG Life Sciences, Ltd. Research & Development, 104-1, Monji-dong  
Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea

3) Nombre: Kyoung-Hee KIM ✓

Dirección y Domicilio: LG Life Sciences, Ltd. Research & Development, 104-1, Monji-dong  
Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea

4) Nombre: Jaeick LEE ✓

Dirección y Domicilio: LG Life Sciences, Ltd. Research & Development, 104-1, Monji-dong  
Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea

5) Nombre: Sung-Hack LEE ✓

Dirección y Domicilio: LG Life Sciences, Ltd. Research & Development, 104-1, Monji-dong  
Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea

6) Nombre: Kyu Woong LEE ✓

Dirección y Domicilio: LG Life Sciences, Ltd. Research & Development, 104-1, Monji-dong  
Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea

7) Nombre: Hee Bong LEE ✓

Dirección y Domicilio: LG Life Sciences, Ltd. Research & Development, 104-1, Monji-dong  
Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea

8) Nombre: Wan Su PARK ✓

Dirección y Domicilio: LG Life Sciences, Ltd. Research & Development, 104-1, Monji-dong  
Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea

9) Nombre: Changhee MIN ✓

Dirección y Domicilio: LG Life Sciences, Ltd. Research & Development, 104-1, Monji-dong  
Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea

[제41호 서식]

Registered No. 200 7-13693

# NOTARIAL CERTIFICATE

Asia Law & Notary Office Inc.

Joong San B/D 1,2F, 1714-20, Seocho-dong,

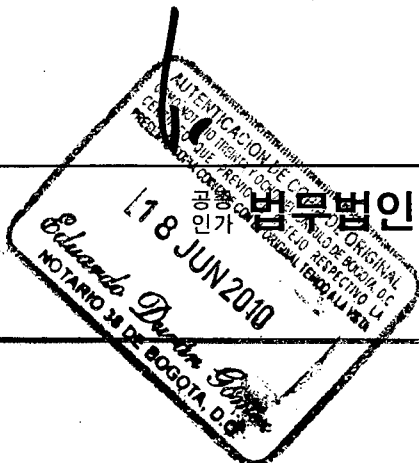
Seocho-Ku, Seoul, Korea

TEL : (02)532-8280

FAX : (02)532-9451



23230-05311일  
90.11.26 승인



법무법인 아시아

서울 서초구 서초동 1714-20 중산빌딩 1,2층  
공증실 : 532-8280(대표) · FAX : 532-9451

등부 2007년 제 13693 호

Registered No. 2007-13693

인 증



NOTARIAL CERTIFICATE



위 위임장 \_\_\_\_\_에 기재된  
주식회사 엘지생명과학 대표이사 김  
인철의 대리인 장현주는 \_\_\_\_\_

**Jang Hyun Joo**  
attorney-in-fact of  
**LG Life Sciences, Ltd.**  
President/ In-Chull KIM

appeared before me and admitted  
said principal's subscription to the  
attached

본직의 면전에서 위 본인이 기(서)명  
한 것임을 자인하였다.

POWER OF ATTORNEY

2007년 9월 11일 이 사무소에서 위  
인증한다.

This is hereby attested on this 11th  
day of Sept., 2007 at this office

공증인가 법무법인 아시아  
서울시 서초구 서초동 1714-20

**ASIA LAW &  
NOTARY OFFICE INC.**

Joong san B/D 1F, 1714-20  
Seocho-dong, Seocho-Ku, Seoul, Korea

공증담당  
변호사



**JONG-IL KIM**  
Signature of the Notary Public

This office has been authorized by the  
Minister of Justice, the Republic of  
Korea, to act as Notary Public since  
the 30th of Apr., 1997(Law No. 102)

공증  
인가 **법무법인 아시아**

서울 서초구 서초동 1714-20 중산빌딩 1,2층  
공증실 : 532-8280(대표) · FAX : 532-9451

APOSTILLE  
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Republic of Korea

This public document

2. has been signed by : jong-il kim

3. acting in the capacity of

4. bears the seal/stamp of : ASIA LAW NOTARY OFFICE INC

Certified

5. at Seoul

6. 12/09/2007

7. by : The Ministry of Foreign Affairs and Trade

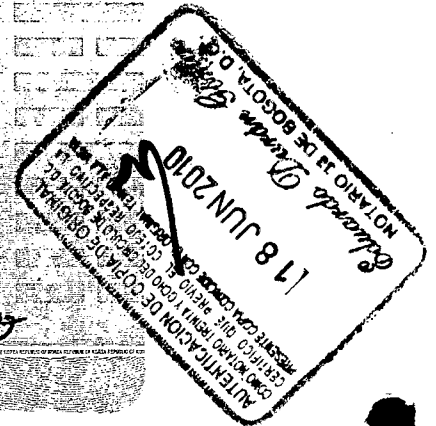
8. No. 07-01-0006497

9. Seal/ stamp

10. Signature

W.S. Cho

Cho Woo-seok



Castillo Grau & Associates

Law Offices  
P.O. Box 251473  
Bogotá, Colombia

FOR PATENTS AND TRADEMARKS IN

COLOMBIA

PODER GENERAL

(1) LG LIFE SCIENCES, LTD.

domiciliado en (2) LG Twin Tower, 20, Yoido-dong, Youngdungpo-gu, Seúl, República de Korea

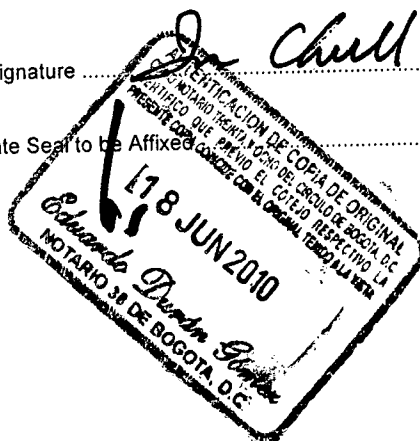
nombra al Dr. Germán Castillo Grau y/o Adriana Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone

con oficinas en la Carrera 13 No. 37-43, Piso 12 en Bogotá, D.C., Colombia como sus representantes con poder especial amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la Obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Diseños Industriales, de Nombres y Enseñas Comerciales, lo mismo que trasposos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre y domicilio, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares, aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos, desistir, y tomar en fin todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales

Dado y firmado en  
(4)

Firma/Signature

Corporate Seal to be Affixed



GENERAL POWER OF ATTORNEY

(1) LG LIFE SCIENCES, LTD.

domiciled in (2) LG Twin Tower, 20, Yoido-dong, Youngdungpo-gu, Seoul, Korea

hereby appoint Dr. Germán Castillo Grau and/or Adriana Castillo-Gibsone and/or Luis Felipe Castillo-Gibsone

with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12<sup>th</sup> Floor in Bogotá, Colombia as our representatives with special ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Patents of Invention, registration of Trade or Service Marks, Industrial Designs, of Commercial Names and Ensigns, as well as assignments, extensions, renewals, changes of names and addresses, registration of licences of exploitation and licences of use referring to said actions who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals and claims, apply for precautionary measures, to accept on our behalf and representation the assignment of rights on invention and titles of invention that may be given to us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquiescence or receipt, to fulfill any other requisites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case oppositions are presented to intervene as plaintiff or defendant, with all necessary legal faculties. This power includes the faculties to receive, desist, compromise, transact, substitute it in all or in part, to revoke substitutions, to receive notifications and to appoint judicial or extra-judicial attorneys.

Given and signed in

(4) Yoido-dong, Youngdungpo-gu, Seoul 150-121,  
Republic of Korea

In-chull KIM  
president

**DECLARACION NOTARIAL**  
(Individual)

A los .....días del mes de .....de 2007  
compareció personalmente ante mí, Notario  
Público el/la señor(a)

A quien(es) doy fe de conocer y me consta que  
es(son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s)  
del documento que precede, declarando ante mí  
que otorga(n) el mismo para los fines y  
propósitos que en él se expresan.

**El Notario Público**

(Sociedades)

El infrascrito Notario certifica: que la(s) firma(s)  
que antecede(n) y dice(n):

es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s)  
desempeña(n) el (los)

cargo(s) de

de LG LIFE SCIENCES, LTD.

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y  
que dicha compañía está domiciliada en Seúl,  
República de Korea

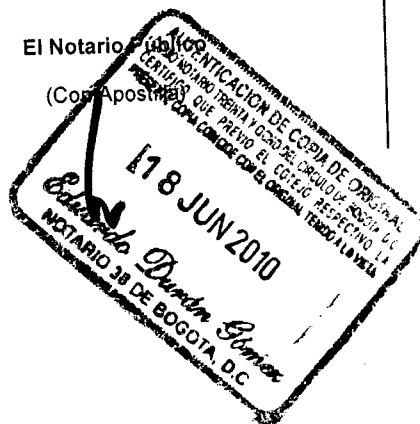
y actualmente existe y está organizada de  
acuerdo a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan por  
haber examinado los documentos respectivos y  
de todo ello da fe.

Dado y firmado en.....

El Notario Público

(Con Apostilla)



**NOTARIAL CERTIFICATE**  
(Individuals)

On this.....day of.....of..2007.....  
personally appeared before me, a Notary Public,

to me known, and known to be the person(s)  
described in and who executed the foregoing  
document, and he(they) duly acknowledged to  
me that he(they) executed same for the uses  
and purposes therein expressed.

**Notary Public**

*Ji. Kim*  
**Jong-il Kim**  
(Corporations)



The undersigned Notary Public certifies: that

The .....preceeding .....signature(s)  
reading .....  
In-Chull KIM

is (are) authentic; that the signor(s) at present  
fill(s) the

post(s) of  
President

of LG LIFE SCIENCES, LTD.

and that he/she (they) is (are) empowered to  
grant this power; and that said company is  
domiciled in Seoul, Korea

and actually exists and is organized in  
accordance with the laws of

All the foregoing facts are known to the Notary  
due to his/her having examined the respective  
documents to which he/she, the Notary, attests.

Granted .....and .....signed  
in.....Seoul, ..Korea.....

**Notary Public**

(With Apostille)

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 10.883 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, realizada por María Mercedes Uricoechea T., Traductora/Intérprete Oficial según Res. 10607 del 31 de diciembre de 1981 del Ministerio de Justicia. Bogotá, 29 de diciembre de 2007.

LEGALIZACIONES DE UN PODER GENERAL CON TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL, CONFERIDO POR LG LIFE SCIENCES, LTD A LOS DOCTORES GERMAN CASTILLO GRAU Y/O ADRIANA CASTILLO GIBSON Y/O LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON.

PODER FIRMADO por In-Chull KIM - Presidente

FIRMADO POR JONG-il Ki. Notario

**RECONOCIMIENTO NOTARIAL**

**Registrado bajo el No. 2007-13693**

Jang Hyun Joo, Apoderado de LG Life Sciences, Ltd. Presidente/In-Chull KIM, compareció personalmente ante mí y admitió la firma del principal al PODER ADJUNTO.

Certifico hoy 11 de septiembre de 2007.

**ASIA LAW & NOTARY OFFICE INC.**

Joong san B/D 1F, 1714-20

Seocho-dong, Seocho-Ku, Seúl, Corea

(Firma & Sello DEL Notario Público)

**JONG-IL KIM**

Esta Oficina ha sido autorizada por el Ministerio de Justicia de la República de Corea, para actuar como Notaría Pública desde el 30 de abril de 1997 (Ley No. 102)



María Mercedes Uricoechea T.  
Traductora Juramentada  
Resolución 10607/81 Minjusticia

10

LEGALIZACIONES

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: República de Corea  
Este documento público
- 2. fue suscrito por Jong-il kim
- 3. quien actúa en capacidad de
- 4. Lleva el sello de : ASIA LAW NOTARY OFFICE INC.

Certificado

- 5. en Seúl
- 6. hoy 12/09/2007
- 7. por el Ministerio de Relaciones y Comercio Exteriores
- 8. No. 07-01-006497
- 9. SELLO
- 10. Firma  
Cho Woo-seak

LA ANTERIOR ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA EN LOS ARCHIVOS DE LA CALLE 84 NO. 18-38 (OF. 201) PARA SU CONFRONTACIÓN. TEL. 218 1007 - 623 3301

MARIA MERCEDES URICOECHEA T.  
C.C. 41.319.274 BOGOTA  
TRADUCTORA/INTÉRPRETE OFICIAL  
RES. 10607 DEL 31 DE DBRE/81, MINJUSTICIA

FIN DE LA TRADUCCION OFICIAL NO. 10.883

COPIA DE LA TRADUCCION OFICIAL NO. 10.883



Maria Mercedes Uricoechea  
Traductora e Intérprete Oficial  
Resolución 10607/81 Minjusticia

REGISTRAR  
REPUBLICA DE COLOMBIA

MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

924620

2008 ENE - U A 8:42

NOTA CRUCIAL  
CWA FIRMADA EN EL  
DOCUMENTO DE CENSA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

REGISTRAR  
BOGOTA D.C.

AUTENTICACION DE COPIA DE ORIGINAL  
COMO NOTARIO PRESTA OJO DEL ORIGINAL BOGOTA DE  
CERTIFICADO QUE PREVIÓ EL COPIADO RESPECTIVO LA  
PRESENTE COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL TENDIENDO LA VERDAD  
18 JUN 2010  
Eduardo G. G. G.  
NOTARIO 35 DE BOGOTA D.C.

**COMPUESTOS INHIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASA-IV, METODOS DE  
PREPARACION DE LOS MISMOS, Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE  
LOS CONTIENEN COMO AGENTES ACTIVOS**

5

**CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que tienen excelente actividad inhibitoria contra la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), métodos de preparación de los mismos, y composiciones farmacéuticas que los comprenden como agentes activos.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La diabetes tiene efectos adversos significativos serios sobre la salud humana, y va acompañada de varias complicaciones. Existen dos tipos principales de diabetes: la diabetes mellitus de tipo I, caracterizada por poca o ninguna capacidad de secreción de insulina debido a la destrucción de las células pancreáticas, y diabetes mellitus de tipo II, caracterizada por deficiencia de insulina y resistencia a la insulina debido a otras causas. La incidencia de la diabetes mellitus de tipo II representa 90% o más del total de pacientes diabéticos. Los ejemplos representativos de complicaciones diabéticas incluyen hiperlipidemia, hipertensión, retinopatía e insuficiencia renal (Paul Zimmer, *et al*, *Nature*, 2001, 414, 782). Como agentes antidiabéticos se han usado las sulfonilureas (por estimulación de secreción de insulina pancreática), las biguanidas (por inhibición de la producción de glucosa hepática), y los inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (por supresión de la absorción intestinal de glucosa), etcétera. Recientemente han llamado mucho la atención los agonistas del receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ) como prometedores agentes terapéuticos antidiabéticos (tiazolidindionas, por promoción de la sensibilidad a la insulina). Sin embargo, estos fármacos antidiabéticos tienen efectos secundarios adversos tales como hipoglucemia, ganancia de peso, etcétera (David E. Moller,

20

25

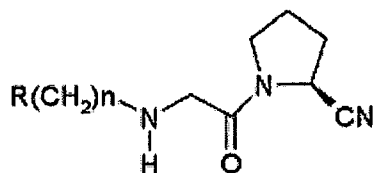
30

*Nature*, 2001, 414, 821). Debido a esto existe una urgente necesidad de desarrollar terapias para la diabetes con efectos secundarios reducidos, en particular sin ocasionar hipoglucemia ni ganancia de peso.

Entretanto, recientemente se ha encontrado que los ratones dipeptidil  
5 peptidasa IV (DPP-IV) knockout mantienen la actividad de la proteína 1 de tipo glucagón (GLP-1) y altos niveles de insulina, dando como resultado disminución de los niveles de glucosa en la sangre, sugiriendo la factibilidad terapéutica de DPP-IV como agente antidiabético (Marguet D. *et al*, *Natl. Acad. Sci. USA* (2000) 97, 6874-6879). La GLP-1 está implicada en la diferenciación y crecimiento de células  $\beta$  pancreáticas *in*  
10 *vivo* y tiene una función importante en la producción y secreción de insulina. La GLP-1 es desactivada por DPP-IV y se ha informado que los inhibidores de DPP-IV aumentan la secreción de insulina por inhibición de la desactivación de GLP-1. También se han desarrollado inhibidores de DPP-IV como fármacos contra la obesidad porque la GLP-1 contribuye a la saciedad y plenitud en las ratas y retrasa la digestión intestinal del  
15 alimento, resultando en pérdida de peso. Además, muchos investigadores e instituciones también han demostrado que los inhibidores de DPP-IV controlan los niveles de glucosa y lípido en la sangre en experimentos de modelos de animal (Pospislik J. A., *et al*, *Diabetes* (2002) 51, 943-950). A este respecto, los inhibidores de DPP-IV se pueden considerar como agentes potencialmente útiles para el tratamiento  
20 de las enfermedades diabéticas.

Hasta la fecha, mucha de la investigación para hallar y desarrollar inhibidores de DPP-IV benéficos se ha enfocado en compuestos en los que se introduce un grupo ciano en un anillo de pirrolidina. Por ejemplo, WO 00/34241 describe inhibidores de DPP-IV representados por la siguiente fórmula.

25



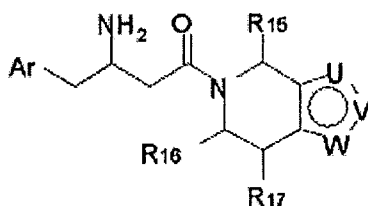
en donde R es adamantilo sustituido y n está en una escala del 0 al 3.

30

Otros inhibidores se pueden encontrar en WO 04/064778, WO

03/004498, WO 03/082817, etcétera. En WO 04/064778 se describen inhibidores de DPP-IV representados por la siguiente fórmula.

5

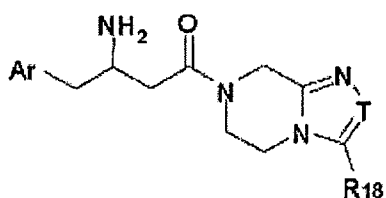


en donde Ar es fenilo sustituido o no sustituido; R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> y R<sub>17</sub> son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo; y U, V y W son, cada uno independientemente, nitrógeno, oxígeno, o nitrógeno o carbono sustituidos.

10

Además, WO 03/004498 sugiere inhibidores de DPP-IV representados por la siguiente fórmula.

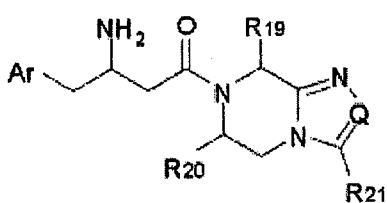
15



en donde Ar es fenilo sustituido o no sustituido; R<sub>18</sub> es hidrógeno o alquilo; y T es nitrógeno o carbono sustituido.

Además, WO 03/082817 describe inhibidores de DPP-IV representados por la siguiente fórmula.

20



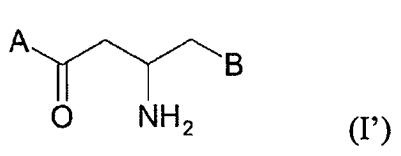
25

en donde Ar es fenilo sustituido o no sustituido; R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub> y R<sub>21</sub> son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo; y Q es nitrógeno o carbono sustituido.

En una publicación de patente relacionada con un inhibidor de DPP-IV, WO 06/104356, del presente solicitante, titulada "DIPEPTIDYL PEPTIDASE-IV INHIBITING COMPOUNDS", los presentes inventores han demostrado efectos extensos y completos de los compuestos representados por la fórmula I' que se da más abajo.

30

Los compuestos de fórmula I' son compuestos cíclicos que tienen anillos unidos por medio de un enlace de amida, que son similares a los de los compuestos inhibidores de DPP-IV indicados en las publicaciones de patente anteriormente mencionadas; sin embargo, las estructuras moleculares sustituidas con un anillo de fenilo, que está representado como Ar o Z en los documentos anteriores, son completamente diferentes de las estructuras sustituidas con una porción cíclica saturada o insaturada de 5 o 6 miembros de la presente invención. Además, al mejor conocimiento de los presentes inventores, todavía no hay descripción en la técnica de inhibidores de DPP-IV de acuerdo con la presente invención que tengan una estructura molecular en donde un anillo de lactama está sustituido en la posición de fenilo.



Además, los inventores de la presente invención descubrieron que los compuestos de fórmula I' descritos en la patente anterior del presente solicitante pueden exhibir una actividad inhibitoria y una selectividad por DPP-IV significativamente mejoradas introduciendo aminas, que tienen altos efectos inhibidores de DPP-IV, en el sustituyente A, e introduciendo varios sustituyentes en el sustituyente B (tales como un grupo hidroxilo o carbonilo).

En particular, tomando en consideración los informes recientes que muestran que la baja selectividad por otras dipeptidil peptidasas en la técnica convencional puede dar como resultado una variedad de efectos adversos (Lankas, G. R. *et al.*, "Potential Importance of Selectivity over Dipeptidyl Peptidases 8 and 9", *Diabetes*, 2005, 548, 2988-1994), la presente invención provee resultados altamente significativos en función de una eficacia farmacéutica excelente y una selectividad de DPP-IV alta de los compuestos de la invención. Además, los compuestos inhibidores de DPP-IV de la presente invención tienen la estructura química anteriormente mencionada y los métodos de preparación de los mismos no se han descrito en la técnica relacionada.

### BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

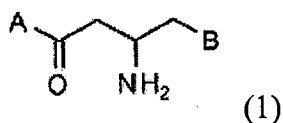
Como resultado de una variedad de estudios y experimentos extensos y profundos para resolver los problemas anteriormente descritos y para encontrar compuestos que tengan actividad inhibitoria de DPP-IV y selectividad superiores, los inventores de la presente invención han descubierto, como se ilustrará más adelante, que los compuestos que tienen una estructura de anillo de lactama sustituido opcionalmente son eficaces como inhibidores de DPP-IV. La presente invención se ha completado basándose en estos hallazgos.

Por lo tanto, un objeto de la invención es proveer compuestos inhibidores de DPP-IV que tienen una estructura de anillo de lactama que está sustituida opcionalmente, particularmente por hidroxilo o carbonilo.

Otro objeto de la presente invención es proveer métodos de preparación de los mismos compuestos.

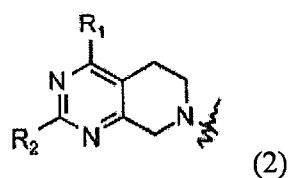
Un objeto adicional de la presente invención es proveer composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos compuestos, y métodos de tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con DPP-IV, que comprenden administrar una cantidad efectiva de los mismos compuestos a un sujeto en necesidad de lo mismo.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los objetos anteriores y otros más se pueden lograr mediante la provisión de un compuesto inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) representado por la fórmula I:



en donde

A se selecciona de un sustituyente de fórmula 2:



5

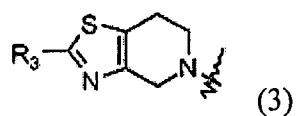
en donde

$R_1$  es hidrógeno o  $CF_3$ , y

$R_2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_{10}$  sustituido o no sustituido, cicloalquilo de  $C_3-C_{10}$  sustituido o no sustituido, arilo de  $C_4-C_8$  sustituido o no sustituido y heteroarilo de  $C_3-C_7$  sustituido o no sustituido; y

10

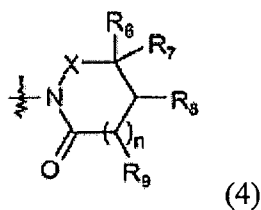
un sustituyente de fórmula 3:



15

en donde  $R_3$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo de  $C_1-C_4$  sustituido o no sustituido; y

B se selecciona del grupo que consiste en un sustituyente de fórmula 4:



20

en donde:

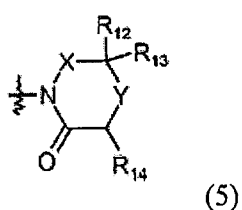
X es  $-CR_4R_5-$  o  $-CO-$ , en donde  $R_4$  y  $R_5$  son, cada uno independientemente, hidrógeno o hidroxilo, siempre que por lo menos uno de  $R_4$  y  $R_5$  sea hidroxilo;

25

cada uno de  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_9$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo de  $C_1-C_4$  sustituido o no sustituido, y

$n$  es 0 o 1;

un sustituyente de fórmula 5:



30

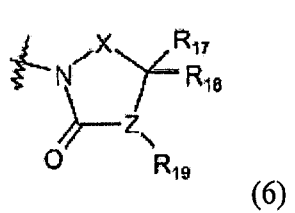
en donde:

X es  $-\text{CR}_{10}\text{R}_{11}-$  o  $-\text{CO}-$ , en donde  $\text{R}_{10}$  y  $\text{R}_{11}$  son, cada uno  
 5 independientemente, hidrógeno o hidroxilo, siempre que por lo menos uno de  $\text{R}_{10}$  y  $\text{R}_{11}$   
 sea hidroxilo,

cada uno de  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$  y  $\text{R}_{14}$  se selecciona independientemente del grupo  
 que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$  sustituido o no sustituido, y

Y es oxígeno o azufre;

10 un sustituyente de fórmula 6:



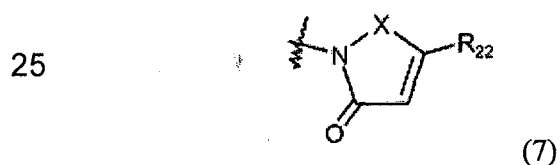
15 en donde:

X es  $-\text{CR}_{15}\text{R}_{16}-$  o  $-\text{CO}-$ , en donde  $\text{R}_{15}$  y  $\text{R}_{16}$  son, cada uno  
 independientemente, hidrógeno o hidroxilo, siempre que por lo menos uno de  $\text{R}_{15}$  y  $\text{R}_{16}$   
 sea hidroxilo,

cada uno de  $\text{R}_{17}$ ,  $\text{R}_{18}$  y  $\text{R}_{19}$  se selecciona independientemente del grupo  
 20 que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$  sustituido o no sustituido, y

Z es  $-\text{CH}-$  u oxígeno, siempre que cuando Z sea oxígeno,  $\text{R}_{19}$  esté  
 ausente; y

un sustituyente de fórmula 7:



25 en donde:

X es  $-\text{CR}_{20}\text{R}_{21}-$  o  $-\text{CO}-$ , en donde  $\text{R}_{20}$  y  $\text{R}_{21}$  son, cada uno  
 30 independientemente, hidrógeno o hidroxilo, siempre que por lo menos uno de  $\text{R}_{20}$  y  $\text{R}_{21}$

14

sea hidroxilo, y

$R_{22}$  es alquilo de  $C_1$ - $C_4$  sustituido o no sustituido.

De acuerdo con varios experimentos realizados por los inventores de la presente invención, se confirmó que los compuestos de fórmula 1 exhiben  
5 mejoramientos significativos en la actividad inhibitoria y selectividad de DPP-IV por la introducción de grupos amino que tienen excelentes efectos inhibitorios de DPP-IV en el sustituyente A, y la introducción de un cierto grupo sustituyente (tal como un grupo hidroxilo o carbonilo) como sustituyente B en la estructura de anillo existente.

Además, los compuestos de la presente invención pueden formar sales  
10 de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una forma de sal de un compuesto que no ocasiona irritación significativa al organismo al que se le administra y no anula la actividad biológica ni las propiedades del compuesto. Los ejemplos de la sal farmacéutica pueden incluir las sales de adición de ácido del  
15 compuesto con ácidos capaces de formar una sal de adición de ácido inocua que contiene aniones farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico; ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido  
20 glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido salicílico; o ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Específicamente, los ejemplos de sales de ácidos carboxílicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio,  
25 sales con aminoácidos tales como lisina, arginina y guanidina, y sales con bases orgánicas tales como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, dietanolamina, colina y trietilamina. El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la presente invención se puede convertir en una sal del mismo por medio de los métodos convencionales conocidos.

30 A menos que se indique de otra manera, se considera que el término

19

"compuesto de fórmula 1" abarca los compuestos de fórmula 1 *per se* así como también sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como se usa aquí, el término "alquilo" significa un radical que no tiene un grupo insaturado y que consiste en átomos de carbono e hidrógeno. El radical  
5 alquilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de alquilo pueden incluir, sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, hexilo, t-butilo y sec-butilo.

El alquilo inferior es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono en un esqueleto de alquilo lineal o ramificado). Opcionalmente, el alquilo puede estar sustituido. Cuando está sustituido, el alquilo  
10 puede estar sustituido con 4 sustituyentes o menos en cualquier punto de unión (cualquier átomo de carbono).

Cuando el alquilo está sustituido con otro alquilo, este también es referido como "alquilo ramificado".

Como se usa aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a una especie de  
15 alquilo que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono, sin la formación de enlaces dobles alternos o resonantes entre los átomos de carbono. El cicloalquilo puede contener de 1 a 4 anillos. Los ejemplos del cicloalquilo pueden incluir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Los sustituyentes ejemplares del cicloalquilo pueden incluir halógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,  
20 alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquilhidroxi de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, amino, nitro, ciano, tiol y alquiltio de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

Heterocicloalquilo son sistemas de anillos bicíclicos heterocíclicos, saturados o insaturados, de 7 a 11 miembros, o sistemas de anillos monocíclicos heterocíclicos no aromáticos, estables, de 3 a 8 miembros, o pueden ser sistemas de anillos fusionado, espiro o de puente, en donde los carbonos del anillo están  
25 sustituidos con heteroátomos tales como nitrógeno(N), azufre (S) u oxígeno (O). Cada anillo heterocíclico consiste en uno o más átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos. El heterocicloalquilo puede estar unido en cualquier átomo de carbono endocíclico que resulte en una estructura estable. Los ejemplos preferidos de los grupos heterocíclicos pueden incluir, sin limitación, furano, tiofeno, pirrol, pirrolina, pirrolidina, oxazol, tiazol, imidazol, imidazolina, imidazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, isotiazol, triazol,  
30

tiadiazol, pirano, piridina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina y triazina. Los ejemplos de los anillos heterocíclicos pueden incluir, sin limitación, anillos heterocíclicos monocíclicos de 3 a 7 miembros tales como piperidinilo, piranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y tetrahidrofuranilo, y muy  
5 preferiblemente anillos heterocíclicos monocíclicos de 3 a 7 miembros.

El término "arilo" se refiere a un grupo aromático que tiene por lo menos un anillo que tiene un sistema de electrones conjugados pi ( $\pi$ ) e incluye grupos de arilo carbocíclico (por ejemplo fenilo) y arilo heterocíclico (por ejemplo piridina). Este término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos fusionados (esto es,  
10 anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono). Opcionalmente, el grupo arilo puede contener de 1 a 4 heteroátomos (por ejemplo nitrógeno (N), azufre (S) u oxígeno (O)) en un anillo carbocíclico o aromático, y dicho sistema de arilo que contiene heteroátomo también es referido como "heteroarilo".

Los ejemplos de los grupos arilo o heteroarilo pueden incluir, sin  
15 limitación, fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, quinazolinilo, tiazolilo, benzotiofenilo, furanilo, imidazolilo y tiofenilo.

En el compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la presente invención, cuando el alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están sustituidos, el  
20 sustituyente puede ser alquilo de  $C_1$ - $C_{10}$  o halógeno, en particular, preferiblemente alquilo de  $C_1$ - $C_{10}$  sustituido con flúor.

En una modalidad preferida de la presente invención, A en la fórmula 1 es un sustituyente representado por la fórmula 2 en donde  $R_1$  es hidrógeno o  $CF_3$ ,  $R_2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de  $C_1$ - $C_5$ , cicloalquilo de  
25  $C_3$ - $C_6$ , heterocicloalquilo de  $C_3$ - $C_{10}$ , arilo de  $C_4$ - $C_8$  y heteroarilo de  $C_3$ - $C_7$ , cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con halógeno.

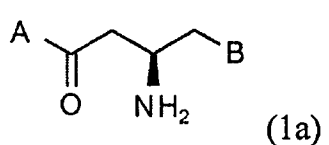
Cuando  $R_2$  es heterocicloalquilo de  $C_3$ - $C_{10}$  no sustituido o sustituido con halógeno, o heteroarilo de  $C_3$ - $C_7$  no sustituido o sustituido con halógeno, el heterocicloalquilo o heteroarilo puede ser cualquiera seleccionado del grupo que  
30 consiste en furano, tiofeno, pirrol, pirrolidina, imidazol, pirazol, pirazolina, oxazol,

oxazolina, isoxazol, isoxazolina, tiazol, tiazolina, isotiazol, isotiazolidina, tiadiazol, tiadiazolina, tetrahydrofurano, tetrahidrotiofeno, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, tiadiazolidina, sulfolano, pirano, dihidropirano, tetrahidropirano, piridina, piridinona, piridazina, pirazina, pirimidina, piperidina, piperazina, morfolina, piridazinona, tetrazol, triazol, triazolidina y azepina.

En una modalidad más preferida de la presente invención,  $R_2$  se puede seleccionar del grupo que consiste en trifluorometilo, propilo, butilo, t-butilo, ciclobutilo, piridina, furano, metoxietilo, tiofeno y 4-fluorofenilo.

Además, B en la fórmula 1 es un sustituyente representado por la fórmula 4 en donde X es  $-(CH-OH)-$  o  $-CO-$ ,  $R_6$  y  $R_7$ , cada uno independientemente, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo de  $C_1-C_4$  no sustituido, y  $R_8$  y  $R_9$  son, cada uno independientemente, hidrógeno.

Los compuestos de la presente invención abarcan sus isómeros. Se prefieren particularmente los compuestos en donde un átomo de carbono sustituido con  $NH_2$  forma un centro estereogénico, como se muestra con la estructura de fórmula 1a.



en donde A y B son como se define para la fórmula 1.

Los ejemplos no limitativos particularmente preferidos de los compuestos de fórmula 1 de acuerdo con la presente invención pueden incluir los siguientes compuestos:

1-[(2S)-amino-4-(2,4-bis-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-(6R)-hidroxi-piperidin-2-ona,

1-[(2S)-amino-4-(2,4-bis-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-(6S)-hidroxi-piperidin-2-ona,

1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-propil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona,

1-[(S)-2-amino-4-(2-t-butil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-

- d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona,  
 1-[(S)-2-amino-4-(2-ciclobutil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-  
 d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona,  
 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-piridin-4-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-  
 5 pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona,  
 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-piridin-4-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-  
 pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona,  
 1-[(S)-2-amino-4-(2-furan-2-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-  
 d]pirimidin-7-il)-butil]-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona,  
 10 1-[(S)-2-amino-4-(2-furan-2-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-  
 d]pirimidin-7-il)-butil]-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona,  
 1-[(S)-2-amino-4-[2-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-  
 pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona,  
 1-[(S)-2-amino-4-[2-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-  
 15 pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona,  
 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-  
 pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona,  
 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-  
 pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona,  
 20 1-[(S)-2-amino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-  
 pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona,  
 1-[(S)-2-amino-4-(2,4-bis-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-  
 d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-3,3-difluoro-piperidin-2,6-diona,  
 1-[(S)-2-amino-4-(2-t-butil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-  
 25 d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona,  
 1-[(S)-2-amino-4-(2-furan-2-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-  
 d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona,  
 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-  
 pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona,  
 30 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-propil-5-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-

24

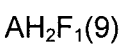
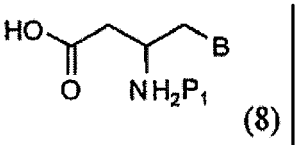
d]pirimidin-7-il)-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona,  
1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-piridin-4-il-5-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-  
pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona,  
1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-  
5 pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-3-metil-piperidin-2,6-diona, y  
1-[(S)-2-amino-4-(2-t-butil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-  
d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-3-metil-pirrolidin-2,6-diona.

Los compuestos de la presente invención o sus sales  
farmacéuticamente aceptables pueden estar en forma de hidratos o solvatos.

10 Además, la presente invención provee un método para preparar los  
compuestos de fórmula 1.

Un método ejemplar de preparación de los compuestos de fórmula 1  
comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 8 con un compuesto de fórmula  
9, y quitar un grupo protector de amina, P<sub>1</sub>.

15



En las fórmulas 8 y 9,

20

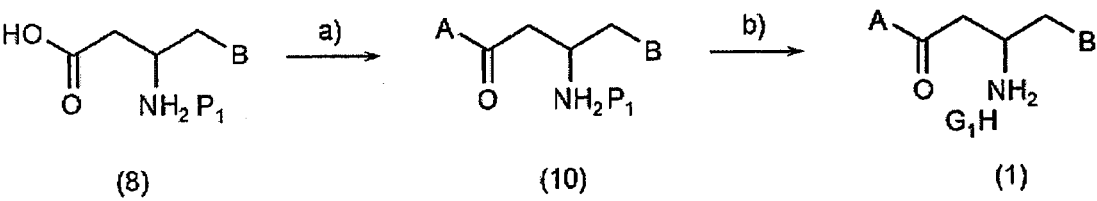
A y B son como se define arriba;

P<sub>1</sub> es un grupo protector de amina; y

F<sub>1</sub> está ausente o es ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido  
trifluoroacético.

25

**ESQUEMA DE REACCION 1**



30

En el esquema de reacción 1, A, B y P<sub>1</sub> son como se define arriba; y G<sub>1</sub>H es ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético.

Reactivos y condiciones de reacción

a: EDCI, HOBT, Et<sub>3</sub>N o AH<sub>2</sub>G<sub>1</sub>H

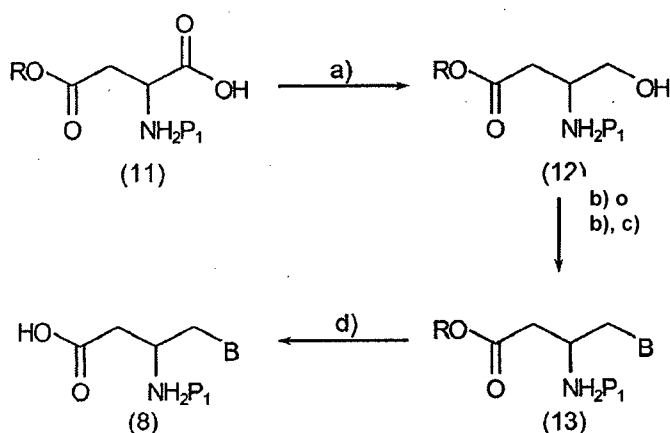
b: G<sub>1</sub>H

Específicamente, el compuesto 1 se puede obtener de la siguiente manera. En primer lugar, el grupo amino deseado se introduce en un compuesto de fórmula 8 por medio de una reacción de acoplamiento usando EDC y HOBT, formando así el compuesto 10 como una amida. Después, se quita el grupo protector de amina P<sub>1</sub> para obtener el compuesto 1, usando un ácido fuerte tal como TFA o HCl cuando el grupo protector de amina P<sub>1</sub> es Boc, o usando H<sub>2</sub>/Pd/C o TMSI cuando el grupo protector de amina P<sub>1</sub> es Cbz, o usando Et<sub>3</sub>NH cuando el grupo protector de amina P<sub>1</sub> es Fmoc.

En el paso de reacción a), la amina A se puede obtener usando los métodos descritos en WO 04/064778, WO 03/004498, WO 03/082817, WO 06/104356, etcétera, o de otra manera puede ser una amina disponible comercialmente.

Entretanto, el compuesto de fórmula 8 se puede preparar típicamente por medio del esquema de reacción 2 que se muestra más abajo.

ESQUEMA DE REACCION 2



25

En el esquema de reacción 2, B y P<sub>1</sub> son como se define arriba; y R es bencilo, metilo, etilo o i-propilo.

Reactivos y condiciones de reacción

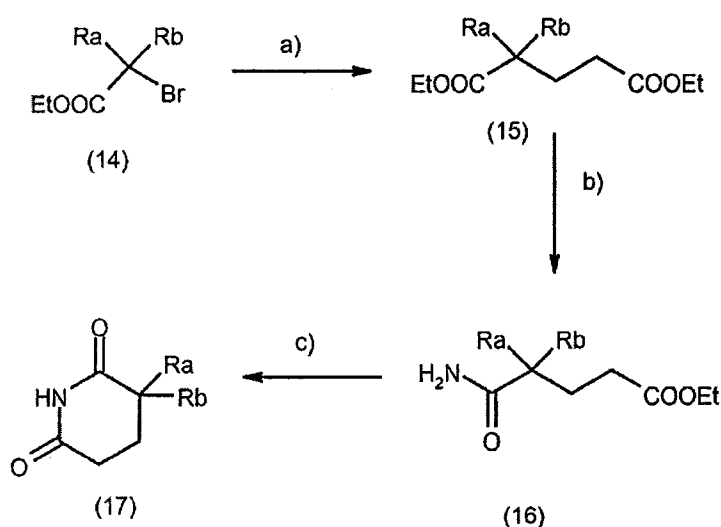
- 5 a: ClCO<sub>2</sub>i-Bu, NMM, THF; NaBH<sub>4</sub> o H<sub>2</sub>O  
 b: BH, DIAD, PPh<sub>3</sub> o THF  
 c: NaBH<sub>4</sub>, MeOH, o cromatografía en columna de SiO<sub>2</sub>  
 d: Pd/C, H<sub>2</sub> (éster bencilico), LiOH-H<sub>2</sub>O o MeOH-H<sub>2</sub>O (éster de metilo, etilo o i-propilo).

- 10 Específicamente, un ácido carboxílico de fórmula 11 se convierte en un éster anhidro, y el compuesto éster se reduce entonces en metanol usando borohidruro de sodio (NaBH<sub>4</sub>) para obtener así el compuesto 12 como un alcohol primario. El producto de acoplamiento del alcohol primario resultante y el compuesto de imida deseado, esto es, el compuesto 13, se puede obtener usando DIAD y PPh<sub>3</sub>. Después,
- 15 se quita el grupo protector de amina P<sub>1</sub> para obtener el compuesto 8, usando un ácido fuerte tal como TFA o HCl cuando el grupo protector de amina P<sub>1</sub> es Boc, o usando H<sub>2</sub>/Pd/C o TMSI cuando el grupo protector de amina P<sub>1</sub> es Cbz, o usando Et<sub>2</sub>NH cuando el grupo protector de amina P<sub>1</sub> es Fmoc.

- 20 Entretanto, el sustituyente B en la fórmula 8 típicamente se puede preparar de acuerdo con el esquema de reacción 3-1 o el esquema de reacción 3-2 que se dan más abajo.

ESQUEMA DE REACCION 3-1

25



30

- En el esquema de reacción 3-1, Ra y Rb, cada uno independientemente,  
5 son hidrógeno o halógeno.

Reactivos y condiciones de reacción

a: acrilato de etilo, polvo de Cu, TMEDA, THF

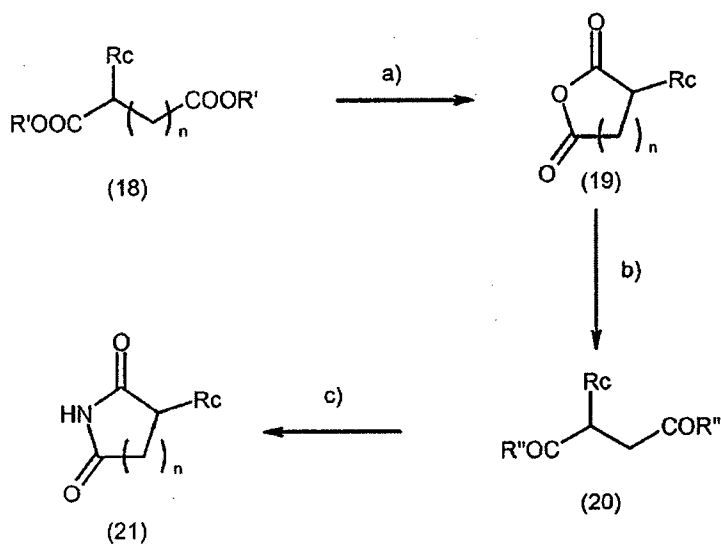
b:  $\text{NH}_3$  en MeOH

c: NaOEt, EtOH; HCl

- 10 Específicamente, se obtiene un compuesto diéster de fórmula 14 por medio de la reacción de adición de Michael de un compuesto de fórmula 14 con acrilato de etilo, y se obtiene un compuesto de fórmula 16 que contiene un grupo amido por medio de la reacción del diéster resultante con amoniacó. Como puede verse, la reacción procede hacia un grupo carbonilo adyacente al halógeno, entre dos ésteres,  
15 debido a la atracción de electrones de uno o más átomos de halógeno contenidos en el compuesto reactivo. Finalmente se efectúa ciclización en etanol en presencia de etóxido de sodio para dar un compuesto de sal que tiene sodio unido a un átomo de nitrógeno de una imida. El tratamiento del compuesto de sal con un ácido fuerte anhídrico provee el compuesto de imida deseado de fórmula 17. El sólido insoluble de  
20 NaCl resultante se retira por filtración simple.

ESQUEMA DE REACCION 3-2

25



30

En el esquema de reacción 3-2, n es 0 o 1; R' es metilo o hidrógeno; R'' es hidroxi o amino; y Rc es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

## 5 Reactivos y condiciones de reacción

a:  $\text{Ac}_2\text{O}$

b:  $\text{NH}_4\text{OH}$ , THF

c: Ac<sub>2</sub>O

Si R' es metilo, entonces el compuesto producto se hidroliza por  
10 reacción con una base fuerte tal como hidróxido de litio o hidróxido de potasio antes de  
usarse.

La adición de un anhídrido acético como disolvente y reactivo al compuesto diácido de fórmula 18 da como resultado la formación de un intermediario altamente reactivo en forma de un anillo de anhídrido. Se produce un compuesto de fórmula 20 por la apertura del anillo del intermediario con amoníaco. Debido a la ausencia de un grupo sustituyente atrayente fuerte de electrones, a diferencia del esquema de reacción 3-1, el amoníaco puede atacar átomos de carbono de ambas cetonas y por lo tanto se producen dos tipos de compuestos aminoácidos. Estos compuestos aminoácidos no son perjudiciales para la reacción subsiguiente y por lo tanto se pueden usar directamente sin más separación. Finalmente, el compuesto de imida deseado de fórmula 21 se obtiene por medio de la ciclización del compuesto 20 en forma de aminoácido, mediante la adición de un anhídrido acético como se muestra en el paso (a).

A menos que se indique de otra manera, los compuestos iniciales  
25 usados en la presente invención son conocidos o se pueden sintetizar de compuestos conocidos por medio de métodos conocidos *per se* o métodos similares a los mismos.

Los compuestos de fórmula 1 se pueden aislar y purificar del producto de reacción por medio de métodos convencionales tales como recristalización, electroforesis iónica, cromatografía en columna de gel de sílice o cromatografía de resina de intercambio iónico, etcétera.

Ad

Como se describe arriba, los compuestos de acuerdo con la presente invención, los materiales iniciales para la preparación de los mismos, y los intermediarios, se pueden sintetizar por varios métodos; por lo tanto, tales métodos se consideran incluidos dentro del alcance de la presente invención en vista de la

5 preparación de los compuestos de fórmula 1.

Además, la presente invención provee una composición farmacéutica para inhibir DPP-IV, que comprende un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La composición farmacéutica puede contener un compuesto de la presente invención y otros componentes químicos tales como diluentes, vehículos, etcétera. Por lo tanto, la composición farmacéutica puede contener un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de los mismos, si fuera necesario. La composición farmacéutica facilita la administración *in vivo* del compuesto al organismo de un sujeto. Se conocen varias técnicas para

10 administrar el compuesto e incluyen, sin limitación, administración oral, inyección, aerosol, parenteral y tópica.

15

El término "vehículo" significa un compuesto químico que facilita la incorporación de un compuesto a las células o tejidos. Por ejemplo, el sulfóxido de dimetilo (DMSO) es un vehículo utilizado comúnmente ya que facilita la entrada de muchos compuestos orgánicos a las células o tejidos de un organismo.

20

El término "diluyente" define un compuesto químico diluido en agua que disolverá una composición de interés y también estabilizará la forma biológicamente activa de la composición. Las sales disueltas en soluciones amortiguadoras se utilizan como diluentes. Una solución amortiguadora usada comúnmente es la solución salina amortiguadora de fosfato (PBS) porque imita las condiciones salinas del fluido corporal humano. Puesto que las sales amortiguadoras pueden controlar el pH de una solución a concentraciones bajas, un diluyente amortiguador raramente modifica la actividad biológica de un compuesto.

25

El término "fisiológicamente aceptable" define un vehículo o diluyente que no es perjudicial para la actividad biológica y propiedades físicas del compuesto.

30

no

El compuesto de la presente invención se puede preparar en varias formas farmacéuticas de acuerdo con el uso pretendido. En la preparación de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, un agente activo, más específicamente un compuesto de fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede mezclar con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden seleccionar dependiendo de la forma farmacéutica por preparar. Por ejemplo, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede preparar en formas de dosis adecuadas para inyección o administración oral.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en formas farmacéuticas de la manera convencional, usando vehículos y excipientes conocidos farmacéuticamente aceptables, y se pueden presentar en formas de dosis unitarias o en recipientes de dosis múltiples. Las formas farmacéuticas pueden ser soluciones, suspensiones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener

15 agentes dispersantes, de suspensión o estabilizadores convencionales. Alternativamente, el agente activo puede estar en forma de polvo para su reconstitución con agua estéril libre de pirógenos antes de usarse. Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar en supositorios que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos. Las

20 formas de dosis sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. Las formas de dosis preferidas son cápsulas y tabletas. Es preferible recubrir las tabletas y las píldoras. Las formas de dosis sólidas para administración oral se pueden obtener mezclando el compuesto de la presente invención como agente activo con uno o más diluentes inertes, tales como sacarosa,

25 lactosa, almidón, etcétera, y vehículos tales como lubricante (por ejemplo estearato de magnesio), desintegradores, aglutinantes, etcétera.

Si es necesario, los compuestos de la presente invención y las composiciones que los comprenden se pueden administrar en combinación con otros agentes farmacéuticos, por ejemplo otros agentes antidiabéticos.

30 Cuando la formulación se presenta en forma de dosis unitaria, el

compuesto de fórmula 1 como agente activo puede estar contenido preferiblemente en una dosis unitaria de aproximadamente 0.1 mg a 1500 mg. La dosificación del compuesto de fórmula 1 dependerá del peso y edad del sujeto, la naturaleza y severidad de la enfermedad y el criterio del médico que prescribe. Para administración oral, la dosificación requerida estará en la escala de 1 mg a 500 mg al día, dependiendo de la frecuencia y concentración de la dosis. Para administración intramuscular o intravenosa para adultos, será suficiente una dosificación total de aproximadamente 5 mg a 300 mg al día. En algunos pacientes la dosis diaria puede ser mayor que esa.

La presente invención provee métodos para el tratamiento o prevención de enfermedades que implican una actividad inadecuada de DPP-IV, mediante el uso de cantidades efectivas de los compuestos de fórmula 1. Los ejemplos representativos de enfermedades relacionadas con DPP-IV incluyen, sin limitación, diabetes, obesidad, etcétera, como se describe arriba. Entre otras, la presente invención prefiere tratar y prevenir la diabetes mellitus de tipo II. El término "tratamiento" significa detener o retardar el avance de las enfermedades cuando los compuestos de fórmula 1 o las composiciones que los comprenden se administran a sujetos que presentan los síntomas de las enfermedades. El término "prevención" significa detener o retardar los síntomas de enfermedades cuando los compuestos de fórmula 1 o las composiciones que los comprenden se administran a sujetos que no presentan los síntomas de la enfermedad, pero que tienen un alto riesgo de desarrollar los síntomas de la enfermedad.

#### **DESCRIPCION DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS**

25

A continuación se describirá la presente invención en más detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se proveen únicamente para ilustrar la presente invención y no se deben considerar limitativos del alcance y espíritu de la presente invención.

30

#### **EJEMPLO DE PREPARACION 1**

y

**Síntesis de clorhidrato de 2,4-bis-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina**

**(1) Síntesis del éster t-butilico del ácido 3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico**

5 A una mezcla de clorhidrato de 3-hidroxipiperidina (100 g, 0.73 mol) y 1.1 equivalentes de trietilamina (111 mL) en cloruro de metileno (800 mL), se agregaron lentamente 1.0 equivalentes de dicarbonato de dibutilo (159 g) en 200 mL de cloruro de metileno, a temperatura ambiente. Después, la mezcla resultante se agitó 2 horas más. Después de terminarse la reacción, la solución de reacción se lavó  
10 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1.0 N (1.0 L) y la capa orgánica se concentró para dar 138 g (rendimiento: 94%) del compuesto del título como un sólido blanco

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.55 (11H, m), 1.75 (1H, m), 1.88 (1H, m), 3.08 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.73 (2H, br d,  $J=5.6$  Hz).

15 **(2) Síntesis del éster t-butilico del ácido 3-oxo-piperidin-1-carboxílico**

El éster t-butilico del ácido 3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (4.0 g, 20 mmol) sintetizado en la sección (1) se disolvió en una solución mixta (2:1:2, 100 mL) de tolueno, agua y éster etílico, y se le agregó secuencialmente 1.0 mol % de TEMPO (31 mg) y NaBr (2.3 g). A la mezcla se le agregó lentamente una mezcla de  $\text{NaHCO}_3$  (4.7 g) y NaOCl (5%, 36 mL), bajo condiciones de enfriamiento (0 °C a 4 °C). Después de  
20 terminada la reacción, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. La capa orgánica filtrada se concentró bajo presión reducida para producir 3.8 g (rendimiento: 95%) del compuesto del título.

25  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.47 (s, 9H), 1.98 (m, 2H), 2.47 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 3.59 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 4.00 (bs, 2H).

**(3) Síntesis de éster t-butilico del ácido 3-oxo-4-(2,2,2-tricloroacetil)-piperidin-1-carboxílico**

El éster t-butilico del ácido 3-oxo-piperidin-1-carboxílico (7.7 g, 38.4 mmol) sintetizado en la sección (2), se disolvió en THF anhidro (60 mL) y la solución  
30 resultante se agregó con agitación a LHMDs 1.0 M (46 mL), bajo condiciones de

enfriamiento (-10 °C a -5 °C), seguido por agitación durante 30 min. A la mezcla se le agregó trifluoroacetato de etilo (6.6 g), gota a gota, bajo las mismas condiciones de enfriamiento. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se terminó agregando una solución acuosa ácida saturada (100 mL). La solución de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El extracto se destiló bajo presión reducida para producir 9.5 g (rendimiento: 80%) del compuesto del título.

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (s, 9H), 2.58 (bt, 2H), 3.57 (t, J=5.8 Hz, 2H), 4.23 (bs, 2H).

10                    (4) Síntesis de éster t-butilico del ácido 2,4-bis-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxílico

El éster t-butilico del ácido 3-oxo-4-(2,2,2-tricloroacetil)-piperidin-1-carboxílico (2.96 g, 10 mmol) sintetizado en la sección (3), se disolvió en piridina (10 mL) y se agregó lentamente, con agitación, a trifluoroacetamida (2.0 g) a 80 °C.

15 Después de terminarse la reacción, la piridina se removió por destilación bajo presión reducida. El concentrado resultante se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1.0 N. La capa orgánica se destiló bajo presión reducida para producir 3.24 g del compuesto del título.

20                     $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50 (s, 9H), 3.12 (bt, 2H), 3.78 (t, J=5.8 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H).

(5) Síntesis de clorhidrato de 2,4-bis-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina

El éster t-butilico del ácido 2,4-bis-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxílico (7.5 g, 20 mmol) sintetizado en la sección (4), se disolvió en 100 mL de acetato de etilo que se había saturado con ácido clorhídrico gaseoso, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente y el ácido clorhídrico gaseoso remanente se destilaron bajo presión reducida y el sólido pardo resultante se suspendió en éter t-butilmetílico durante 1 hora. El residuo se filtró para producir 5.1 g del compuesto del título.

30                     $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.41 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.68 (t, J=6.4 Hz,



2H), 4.66 (s, 2H).

## **EJEMPLO DE PREPARACION 2**

### **Síntesis de derivados de clorhidrato de 2,4-bis-trifluorometil-5,6,7,8-**

5

#### **tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina**

Los siguientes derivados se sintetizaron de forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 1.

10 (1) clorhidrato de 2-propil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina;

(2) clorhidrato de 2-t-butil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

(3) clorhidrato de 2-ciclobutil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

15 (4) clorhidrato de 2-piridin-4-il-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

(5) clorhidrato de 2-furan-2-il-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

20 (6) clorhidrato de 2-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

(7) clorhidrato de 2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina;

(8) 2-(4-fluoro-fenil)-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina.

25

## **EJEMPLO DE PREPARACION 3**

### **Síntesis de 3,3-difluoro-piperidin-2,6-diona**

#### **(1) Síntesis del éster dietílico de ácido 2,2-difluoropentanodioico**

30

Se disolvieron en tetrahidrofurano (100 mL) bromodifluoroacetato de

etilo (16 mL, 120 mmol), disponible comercialmente, y acrilato de etilo (11 mL, 100 mmol); a esto se le agregó secuencialmente polvo de cobre (15.2 g, 240 mmol) y TMEDA (16.7 mL, 110 mmol), a temperatura ambiente. Después de agitar durante aproximadamente 8 horas, la reacción se terminó agregando una solución acuosa saturada de ácido clorhídrico 1.0 N y se extrajo dos veces con tolueno. La solución de reacción se destiló bajo presión reducida y el compuesto del título concentrado se usó directamente en el paso subsiguiente sin más purificación.

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.35 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 2.41 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 4.15 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.32 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H).

#### (2) Síntesis del éster etílico del ácido 4-carbamoil-4,4-difluoro-butírico

El éster dietílico del ácido 2,2-difluoropentanodioico (21 g) sintetizado en la sección (1) se disolvió en etanol (50 mL), y a esto se le agregó lentamente amoníaco metanólico 2.0 M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se destiló bajo presión reducida para producir 18.2 g del compuesto del título como un aceite viscoso, que se usó en el paso subsiguiente sin más purificación.

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 4.14 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 5.92 (br s, 1H), 6.30 (br s, 1H).

#### (3) Síntesis de 3,3-difluoro-piperidin-2,6-diona

El éster etílico del ácido 4-carbamoil-4,4-difluoro-butírico (18 g) sintetizado en la sección (2), se disolvió en etanol (100 mL), y a esto se le agregó lentamente una solución de etóxido de sodio 1.0 N en etanol (105 mL). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, el pH de la mezcla se ajustó a 3-4 agregando ácido clorhídrico 3.0 N en dioxano; el NaCl resultante se removió por filtración. El aceite muy viscoso se suspendió en éter dietílico (100 mL). El sólido blanco resultante se filtró y se secó produciendo 11.4 g del compuesto del título.

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.56 (m, 2H), 2.71 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 11.60 (br s, 1H).

### EJEMPLO DE PREPARACION 4

#### Síntesis de (3S)-t-butoxicarbonilamino-4-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-

#### il)butírico

43

(1) Síntesis del éster i-propílico del ácido (3S)-t-butoxicarbonilamino-4-hidroxi-butírico

Se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) éster i-propílico del ácido (2S)-t-butoxicarbonilamino-succínico (2.8 g, 10.3 mmol), disponible comercialmente, y a esto se le agregó N-metilmorfolina (1.13 mL). La mezcla se enfrió a -10°C. Se le agregó cloroformiato de i-butilo (1.40 mL) y después se agitó 10 min para formar un éster activo. Después de remover por filtración la sal resultante de ácido clorhídrico de amonio, al filtrado se le agregó NaBH<sub>4</sub> (0.59 g) en agua, gota a gota, y la reacción se terminó agregando NH<sub>4</sub>Cl saturado. La suspensión de reacción resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se destiló bajo presión reducida para producir 2.51 g (rendimiento: 95%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (d, J=6.8, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.54 - 2.62 (m, 2H), 3.65 (d, J=4.0, 2H), 3.99 (bs 1H), 5.02 (m, 1H), 5.36 (bs, 1H).

(2) Síntesis del éster i-propílico del ácido (3S)-t-butoxicarbonilamino-4-(3,3-difluoro-2,6-dioxo-piperidin-1-il)butírico

El éster i-propílico del ácido (3S)-t-butoxicarbonilamino-4-hidroxi-butírico (5.3 g, 20 mmol) sintetizado en la sección (1), y la 3,3-difluoro-piperidin-2,6-diona (3.6 g, 26 mmol) sintetizada en el ejemplo de preparación 3, se disolvieron en cloruro de metileno (20 mL) y se enfriaron a una temperatura de 0 °C a 5 °C. Se le agregó secuencialmente trifenilfosfina (6.3 g) y DEAD 2.2 M (11 mL) en tolueno, y la temperatura de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 horas, la reacción se sometió directamente a cromatografía en columna sin un paso de terminación particular, produciendo así 5.5 g (rendimiento: 70%) del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (m, 6H), 1.35 (s, 9H), 2.33 - 2.56 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 3.70 (br d, J=11.8, 1H), 4.07-4.19 (m, 3H), 5.04 (m, 1H), 5.11 (br d, J=9.8, 1H).

(3) Síntesis del éster i-propílico del ácido (3S)-t-butoxicarbonil-4-(3,3-

36

difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico

El éster i-propílico del ácido (3S)-t-butoxicarbonilamino-4-(3,3-difluoro-2,6-dioxo-piperidin-1-il)-butírico (5.5 g, 14 mmol) sintetizado en la sección (2), se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano y metanol (2:1, 60 mL), y se enfrió a una temperatura de 0 °C a 5 °C. Se le agregó 1.0 equivalente de NaBH<sub>4</sub> (530 mg) y la mezcla se agitó durante 30 min manteniendo la temperatura de enfriamiento. La reacción se terminó agregando una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se purificó por cromatografía en columna produciendo 4.0 g del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (m, 6H), 1.41 (br s, 9H), 2.15 (m, 1H), 2.45 - 2.70 (m, 5H), 3.05 (m, 0.4H), 3.42 (m, 0.6H), 3.80 (m, 0.6H), 4.10-4.35 (m, 2.4H), 4.88-5.10 (m, 2H), 5.35-5.60 (m, 1.6H), 6.15 (br s, 0.4H)

(4) Síntesis de ácido (3S)-t-butoxicarbonilamino-4-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)butírico

El éster i-propílico del ácido (3S)-t-butoxicarbonil-4-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico (4.0 g, 10 mmol) sintetizado en la sección (3), se disolvió en un disolvente mixto de tetrahidrofurano, H<sub>2</sub>O y metanol (1:1:1, 30 mL), y a esto se le agregó hidróxido de litio hidratado (630 mg) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la solución de reacción se diluyó con 100 mL de agua destilada y las impurezas se lavaron con cloruro de metileno (50 mL). El pH de la solución acuosa básica se ajustó a 3.0-4.0 agregando una solución acuosa de un ácido fuerte, y la suspensión blanca resultante se extrajo dos veces con cloruro de metileno. El extracto orgánico se destiló bajo presión reducida produciendo 1.9 g del compuesto del título concentrado, que se usó en el paso subsiguiente sin más purificación.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.31 (br s, 9H), 2.05 (m, 1H), 2.20-2.50 (m, 5H), 2.85 (m, 0.6H), 3.05 (m, 0.4H), 3.60 (m, 2H), 3.98 (m, 1), 4.80 (m, 1H), 6.50 (br s, 0.4H), 6.75 (br s, 0.6H), 7.02 (m, 1H), 12.05 (br s, 1H).

**EJEMPLO DE PREPARACION 5****Síntesis del éster t-butílico del ácido [3(S)(2,4-bis-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidin-7-il)-1-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piridin-1-ilmetil)-3-oxo-propil]-carbámico**

77

El ácido (3S)-t-butoxicarbonilamino-4-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico (2.6 g, 4 mmol) sintetizado en el ejemplo de preparación 4, y clorhidrato de 2,4-bis-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina (1.4 g) sintetizado en el ejemplo de preparación 1, se disolvieron en cloruro de metileno (50 mL) y se enfriaron a una temperatura de 0 °C a 4 °C. A esto se le agregó secuencialmente HOBT (650 mg), diisopropiletilamina (2.2 mL) y EDCI (1.20 g), y la temperatura de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 6 horas, la solución de reacción se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1.0 N, y la capa orgánica se destiló bajo presión reducida para producir 2.6 g del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31 (m, 9H), 2.14 (m, 1H), 2.30-2.85 (m, 3H), 2.90- 3.30 (m, 3H), 3.45 (m, 0.5H), 3.60-4.30 (m, 3H), 4.75-5.05 (m, 2H), 5.95-6.50 (m, 1H).

15

#### EJEMPLO DE PREPARACION 6

#### Síntesis del éster t-butílico del ácido [(S)-1-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-(2-propil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)propil]-carbámico

20

El ácido (3S)-t-butoxicarbonilamino-4-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico (20 mg, 0.06 mmol) sintetizado en el ejemplo de preparación 4, y el clorhidrato de 2-propil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina (22 mg) sintetizado en el ejemplo de preparación 2-(1), se disolvieron en dimetilformaldehído (2 mL) se enfriaron a una temperatura de 0 °C a 4 °C. A esto se le agregó secuencialmente HOBT (650 mg), diisopropiletilamina (2.2 mL) y EDCI (1.20 g) y la temperatura de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente. Después, la solución de reacción se agitó durante 10 horas, se le agregó una solución acuosa de cloruro de amonio, y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo. El residuo se purificó por medio de TLC preparativa, produciendo 7.4 mg (rendimiento: 22%) del compuesto del título.

30

36

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98-1.02 (m, 3H), 1.26-1.30 (m, 2H), 1.40-1.46 (m, 9H), 1.75-1.86 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.55-2.69 (m, 3H), 2.88-3.10 (m, 5H), 3.49-4.31 (m, 4H), 4.70-4.96 (m, 3H).

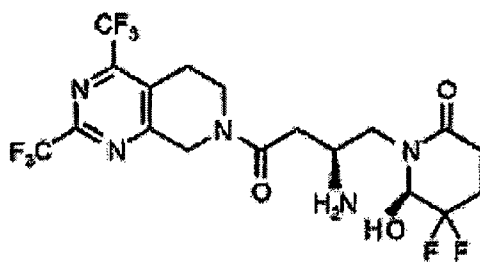
MS (m/e) 602 ( $\text{M}+\text{Na}$ ).

5

### EJEMPLO 1

**Síntesis de clorhidrato de 1-[(2S)-amino-4-(2,4-bis-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-(6R)-hidroxi-piperidin-2-ona**

10



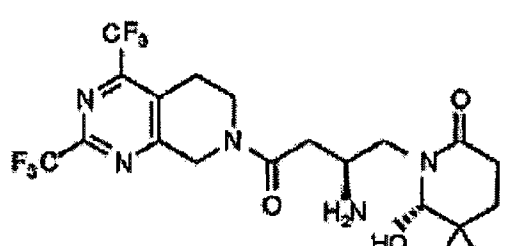
El éster t-butilico del ácido [3(S)-(2,4-bis-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-1-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piridin-1-ilmetil)-3-oxo-propil]-carbámico (2.0 g), sintetizado en el ejemplo de preparación 5, era una mezcla diastereomérica que se separó en dos isómeros por medio de cromatografía en columna de gel de sílice. De los isómeros separados, el isómero que tenía una polaridad relativamente alta se disolvió en acetato de etilo (10 mL), se trató con cloruro de hidrógeno 4.0 N en dioxano, disponible comercialmente, y se agitó durante 30 min. La solución de reacción se destiló bajo presión reducida y el aceite viscoso se suspendió en éter t-butil-metílico (10 mL). La suspensión resultante se filtró y se secó para producir 500 mg del compuesto del título.

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.16 (m, 1H), 2.35-2.55 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 2.95-3.18 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 7.30 (br s, 1H), 7.95 (m, 3H).

### EJEMPLO 2

**Síntesis de clorhidrato de 1-[(2S)-amino-4-(2,4-bis-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-(6S)hidroxi-piperidin-2-ona**

30

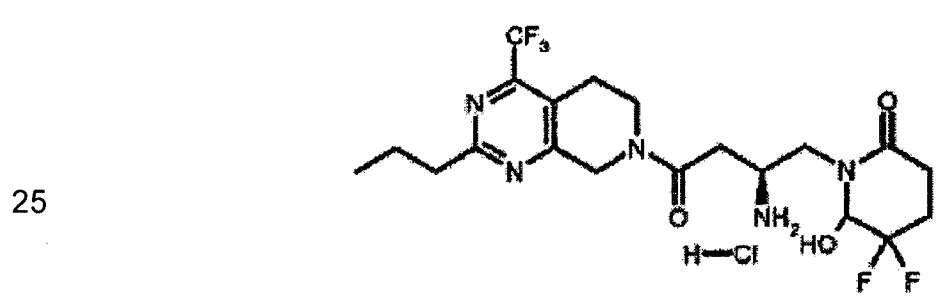


5 De forma análoga al ejemplo 1, la mezcla diastereomérica sintetizada en el ejemplo de preparación 5 se sometió a cromatografía en columna para separar un isómero de polaridad relativamente baja, que entonces se disolvió en acetato de etilo (10 mL), seguido por tratamiento con una solución de cloruro de hidrógeno 4.0 N en dioxano, disponible comercialmente, y agitando durante 30 min. La solución de  
10 reacción se destiló bajo presión reducida y el concentrado resultante se suspendió en éter t-butil-metílico (10 mL). La suspensión resultante se filtró y se secó para producir 250 mg del compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.13 (m, 1H), 2.35-2.55 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 2H), 2.98 (br s, 1H), 3.12 (br s, 1H), 3.50-3.74 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 3.82 (m,  
15 2H), 4.90 (m, 2H), 7.25 (br s, 1H), 7.95 (m, 3H).

### EJEMPLO 3

20 Síntesis de 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-propil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona



El compuesto sintetizado en el ejemplo de preparación 6 se trató con una solución de cloruro de hidrógeno 4.0 N en dioxano, disponible comercialmente, y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se destiló bajo presión reducida y se  
30 purificó por TLC preparativa para producir 4.7 mg (rendimiento: 77%) del compuesto

del título.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  0.87-0.91 (m, 3H), 1.72-1.80 (m, 3H), 2.45-2.64 (m, 6H), 2.81-3.06 (m, 4H), 3.25-3.80 (m, 5H), 4.19-4.78 (m, 3H);

MS (m/e) 480 (M+1).

5

#### EJEMPLO DE PREPARACION 7

**Síntesis de éster t-butilico del ácido [(S)3-(2-t-butil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-1-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-propil]-carbámico**

10

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 6, el ácido (3S)-t-butoxicarbonilamino-4-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico (26 mg, 0.07 mmol) sintetizado en el ejemplo de preparación 4, y el clorhidrato de 2-t-butil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina (30 mg) sintetizado en el ejemplo de preparación 2-(2), se acoplaron para producir 15.5 mg (rendimiento: 36%)

15 del compuesto del título.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  1.38-1.42 (m, 18H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.58-2.72 (m, 5H), 2.99-3.12 (m, 3H), 3.81-3.89 (m, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.74-4.97 (m, 3H);

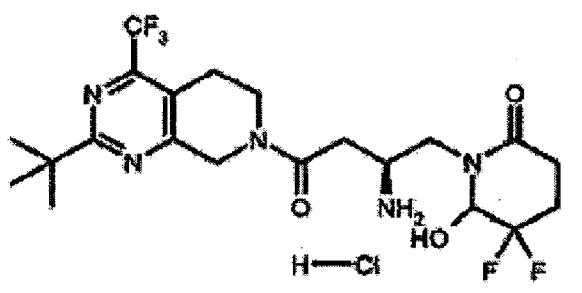
MS (m/e) 616 (M+Na).

20

#### EJEMPLO 4

**Síntesis de clorhidrato de 1-[(S)-2-amino-4-(2-t-butil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil-1-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona**

25



De forma análoga al procedimiento del ejemplo 3, se obtuvieron 10.5 mg (rendimiento: 76%) del compuesto del título usando el compuesto sintetizado en el

30

ejemplo de preparación 7.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  1.30 (d, 9H), 2.07 (b, 1H), 2.42-2.56 (m, 4H), 2.61-2.98 (m, 3H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 3H), 4.69-4.79 (m, 3H);

MS (m/e) 494 (M+1).

5

### EJEMPLO DE PREPARACION 8

Síntesis de éster t-butilico del ácido [(S)-3-(2-ciclo-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-1-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-propil]-carbámico

10

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 6, el ácido (3S)-t-butoxicarbonilamino-4-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico (26 mg, 0.07 mmol) sintetizado en el ejemplo de preparación 4, y el clorhidrato de 2-ciclobutil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina (30 mg) sintetizado en el ejemplo de preparación 2-(3), se acoplaron para producir 14.6 mg (rendimiento: 34%) del compuesto del título.

15

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  1.39 (m, 9H), 1.96-2.24 (m, 4H), 2.38-2.74 (m, 9H), 2.99-3.12 (m, 3H), 3.82-3.89 (m, 4H), 4.30 (m, 1H), 4.78-4.97 (m, 3H);

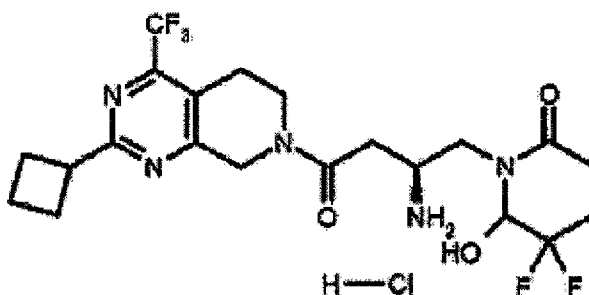
MS (m/e) 614 (M+Na).

20

### EJEMPLO 5

Síntesis de clorhidrato de 1-[(S)-2-amino-4-(2-ciclobutil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona

25



30

De forma análoga al procedimiento del ejemplo 3, se obtuvieron

cuantitativamente 13 mg del compuesto del título usando el compuesto del ejemplo de preparación 8.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  1.87-2.02 (m, 3H), 2.26-2.52 (m, 9H), 2.89-2.99 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 4H), 3.99-4.80 (m, 3H);

5 MS (m/e) 492 (M+1).

### EJEMPLO DE PREPARACION 9

Síntesis de éster t-butilico del ácido [(S)-1-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(2-piridin-4-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-propil]-carbámico

10

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 6, el ácido (3S)-t-butoxicarbonilamino-4-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico (24 mg, 0.07 mmol) sintetizado en el ejemplo de preparación 4, y el clorhidrato de 2-piridin-4-il-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina (30 mg) sintetizado en el ejemplo de preparación 2-(4), se acoplaron para producir 13.5 mg (rendimiento: 32%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  1.37 (m, 9H), 2.16-2.26 (m, 2H), 2.59-2.88 (m, 5H), 3.01-3.22 (m, 3H), 3.37-3.94 (m, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.92-5.01 (m, 3H), 8.28 (m, 2H), 8.75 (m, 1H);

20

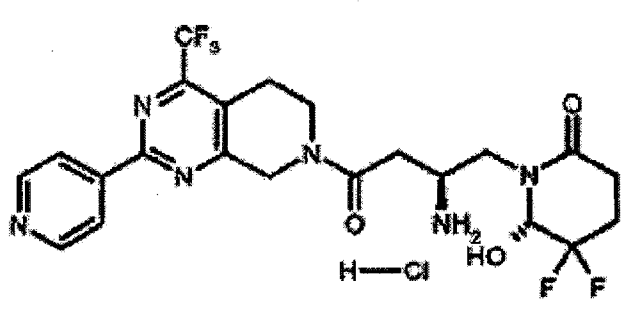
MS (m/e) 637 (M+Na).

### EJEMPLO 6

Síntesis de clorhidrato de 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-piridin-4-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona

25

30



El compuesto sintetizado en el ejemplo de preparación 9 se trató con cloruro de hidrógeno 4.0 N en dioxano, disponible comercialmente, y se agitó durante 1 hora. Como el compuesto del título era un compuesto diastereomérico, la solución de reacción se destiló bajo presión reducida y se separó en dos isómeros por medio de TLC preparativa. De los isómeros separados se obtuvieron 2 mg del compuesto del título con una polaridad relativamente baja.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  2.17 (m, 1H), 2.58-2.68 (m, 4H), 2.77-2.82 (m, 1H), 3.11-3.21 (m, 2H), 3.34-3.70 (m, 2H), 3.91-4.00 (m, 3H), 4.77-5.06 (m, 3H), 8.44 (d, 2H,  $J=6.0$  MHz), 8.76 (d, 2H,  $J=4.8$  MHz);

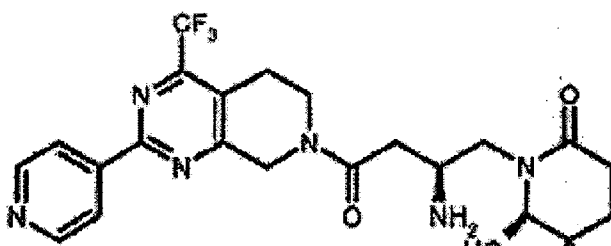
MS (m/e) 515 (M+1).

#### EJEMPLO 7

Síntesis de clorhidrato de 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-piridin-4-il-4-trifluorometil-

5,8-dihidro-6H-pirido[3.4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-

ona



El compuesto sintetizado en el ejemplo de preparación 9 se trató con cloruro de hidrógeno 4.0 N en dioxano, disponible comercialmente, y se agitó durante 1 hora. Como el compuesto del título era un compuesto diastereomérico, la solución de reacción se destiló bajo presión reducida y se separó en dos isómeros por medio de TLC preparativa. De los isómeros separados se obtuvieron 1.8 mg del compuesto del título con una polaridad relativamente alta.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  2.17 (m, 1H), 2.53-2.65 (m, 4H), 2.74-2.80 (m, 1H), 3.06-3.20 (m, 2H), 3.34-3.66 (m, 2H), 3.82-4.00 (m, 3H), 4.77-5.00 (m, 3H), 8.43 (d, 2H,  $J=6.0$  MHz), 8.76 (d, 2H,  $J=4.4$  MHz);

MS (m/e) 515 (M+1).

### EJEMPLO DE PREPARACION 10

Síntesis de éster t-butilico del ácido [(S)-1-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-  
5 1-ilmetil)-3-(2-furan-2-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-  
3-oxo-propil]-carbámico

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 6, el  
ácido (3S)-t-butoxicarbonilamino-4-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico  
10 (25 mg, 0.07 mmol) sintetizado en el ejemplo de preparación 4, y el clorhidrato de 2-  
furan-2-il-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina (30 mg) sintetizado en  
el ejemplo de preparación 2-(5), se acoplaron para producir 18.1 mg (rendimiento:  
43%) del compuesto del título.

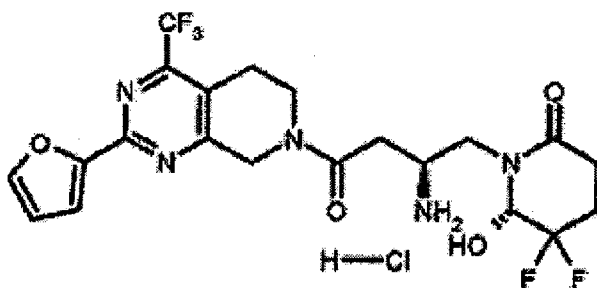
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 1.28 (m, 9H), 2.13 (m, 1H), 2.39-2.47  
15 (m, 3H), 2.61-2.76 (m, 2H), 2.89-3.03 (m, 3H), 3.56-3.80 (m, 3H), 4.31 (m, 1H), 4.70-  
4.86 (m, 3H), 6.55-6.56 (m, 1H), 7.28 (d, 1H, J=4.0 MHz), 7.52-7.57 (m, 1H);

MS (m/e) 626 (M+Na).

### EJEMPLO 8

20 Síntesis de clorhidrato de 1-[(S)-2-amino-4-(2-furan-2-il-4-trifluorometil-5,8-  
dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil1-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-  
piperidin-2-ona

25



De forma análoga al procedimiento del ejemplo 6, se separaron dos  
isómeros del compuesto sintetizado en el ejemplo de preparación 10. De los isómeros  
30 separados se obtuvieron 4.7 mg del compuesto del título que tenía una polaridad

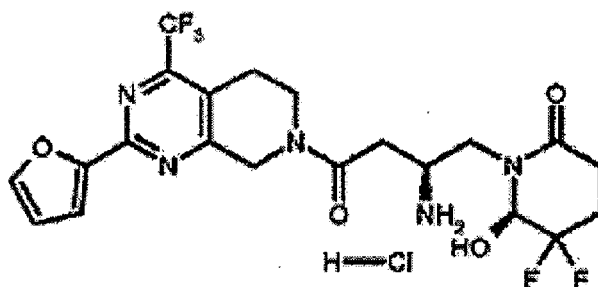
relativamente baja.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  2.17 (m, 1H), 2.45-2.81 (m, 5H), 3.04-3.17 (m, 2H), 3.33-3.72 (m, 2H), 3.87-3.96 (m, 3H), 4.90-5.00 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.41 (d, 1H,  $J=3.2$  MHz), 7.79 (s, 1H);

5 MS (m/e) 504 (M+1).

### EJEMPLO 9

Síntesis de clorhidrato de 1-[(S)-2-amino-4-(2-furan-2-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona



De forma análoga al procedimiento del ejemplo 6, se separaron dos isómeros del compuesto sintetizado en el ejemplo de preparación 10. De los isómeros separados se obtuvieron 4.8 mg del compuesto del título que tenía una polaridad relativamente alta.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  2.17 (m, 1H), 2.51-2.76 (m, 5H), 3.03-3.11 (m, 2H), 3.34-3.70 (m, 2H), 3.84-3.93 (m, 3H), 4.82-4.90 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.41 (d, 1H,  $J=3.6$  MHz), 7.79 (s, 1H);

MS (m/e) 504 (M+1).

### EJEMPLO DE PREPARACION 11

Síntesis de éster t-butilico del ácido {(S)-1-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-3-oxo-propil}-carbámico

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 6, el

ácido (3S)-t-butoxicarbonilamino-4-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico (61 mg, 0.17 mmol) sintetizado en el ejemplo de preparación 4, y el clorhidrato de 2-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina (65 mg) sintetizado en el ejemplo de preparación 2-(6), se acoplaron para producir 38.2 mg (rendimiento: 37%) del compuesto del título.

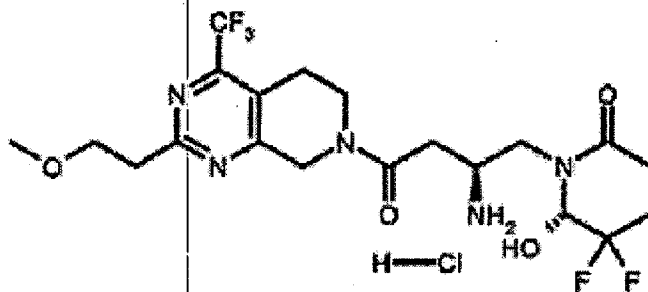
$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  1.31-1.44 (m, 9H), 2.17-2.24 (m, 2H), 2.58-3.74 (m, 4H), 2.88-3.37 (m, 10H), 3.85-3.98 (m, 4H), 4.29 (m, 1H), 4.75-4.96 (m, 3H);

MS (m/e) 618 (M+Na).

#### EJEMPLO 10

Síntesis de clorhidrato de 1-((S)-2-amino-4-[2-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butil)-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-

2-ona



De forma análoga al procedimiento del ejemplo 6, se separaron dos isómeros del compuesto sintetizado en el ejemplo de preparación 11. De los isómeros separados se obtuvieron 6.2 mg del compuesto del título que tenía una polaridad relativamente baja.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  2.18 (m, 1H), 2.62-2.78 (m, 4H), 3.02-3.42 (m, 10H), 3.68-4.06 (m, 5H), 4.80-4.90 (m, 3H);

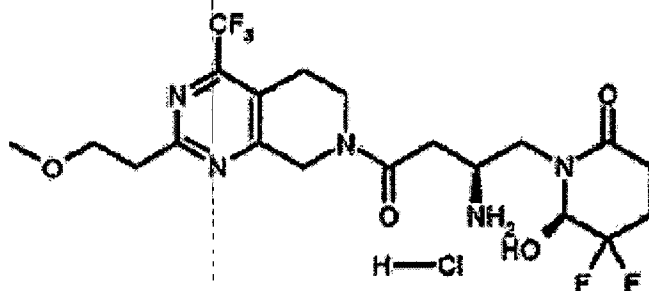
MS (m/e) 496 (M+1).

#### EJEMPLO 11

Síntesis de clorhidrato de 1-((S)-2-amino-4-[2-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-5,8-

dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butil}-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona

5



10

De forma análoga al procedimiento del ejemplo 6, se separaron dos isómeros del compuesto sintetizado en el ejemplo de preparación 11. De los isómeros separados se obtuvieron 9.1 mg del compuesto del título que tenía una polaridad relativamente alta.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  2.21 (m, 1H), 2.60-2.64 (m, 3H), 2.87-3.37 (m, 1 1H), 3.61-4.02 (m, 5H), 4.79-4.99 (m, 3H);

MS (m/e) 496 (M+1).

15

EJEMPLO DE PREPARACION 12Síntesis de éster t-butilico del ácido {(S)-1-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(2-tiofen)-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-propil]-carbámico

20

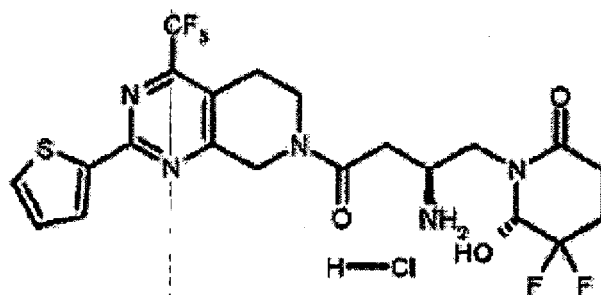
De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 6, el ácido (3S)-t-butoxicarbonilamino-4-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico (39 mg, 0.11 mmol) sintetizado en el ejemplo de preparación 4, y el clorhidrato de 2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina (50 mg) sintetizado en el ejemplo de preparación 2-(7), se acoplaron para producir 26 mg (rendimiento: 38%) del compuesto del título.

25

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  1.40 (s, 9H), 2.16-2.25 (m, 2H), 2.59-2.75 (m, 5H), 3.01-3.13 (m, 3H), 3.83-3.93 (m, 3H), 4.31 (m, 1H), 4.88-4.98 (m, 3H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.89 (d, 1H,  $J=4.4$  MHz), 8.40 (s, 1H);

30

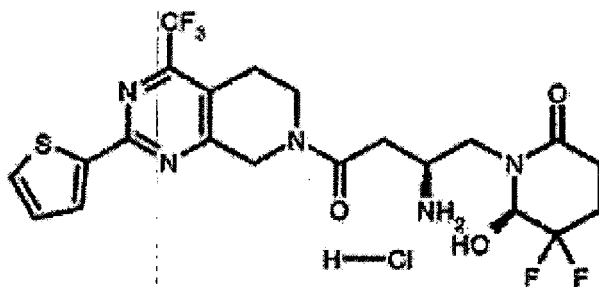
MS (m/e) 642 (M+Na).

**EJEMPLO 12****Síntesis de clorhidrato de 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona**

De forma análoga al procedimiento del ejemplo 6, se separaron dos isómeros del compuesto sintetizado en el ejemplo de preparación 12. De los isómeros separados se obtuvieron 6.2 mg del compuesto del título que tenía una polaridad relativamente baja.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  2.18 (m, 1H), 2.58-2.67 (m, 4H), 2.77-2.81 (m, 1H), 3.04-3.12 (m, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.81-3.96 (m, 3H), 4.90-4.97 (m, 3H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.89 (d, 1H,  $J=5.2$  MHz), 8.40-8.41 (m, 1H);

MS (m/e) 520 ( $M+1$ ).

**EJEMPLO 13****Síntesis de clorhidrato de 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido [3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona**

De forma análoga al procedimiento del ejemplo 6, se separaron dos isómeros del compuesto sintetizado en el ejemplo de preparación 12. De los isómeros separados se obtuvieron 5.8 mg del compuesto del título que tenía una polaridad

relativamente alta.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  2.17 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 4H), 2.80-2.85 (m, 1H), 3.04-3.12 (m, 2H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.86-3.95 (m, 3H), 4.85-4.93 (m, 3H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.89 (d, 1H,  $J=5.2$  MHz), 8.40-8.41 (m, 1H);

5 MS (m/e) 520 ( $M+1$ ).

### EJEMPLO DE PREPARACION 13

Síntesis de éster t-butilico del ácido {(S)-1-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-[2-(4-fluoro-fenil)-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-3-oxo-propil}-carbámico

10

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 5, el ácido (3S)-t-butoxicarbonilamino-4-(3,3-difluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico (30 mg, 0.09 mmol) sintetizado en el ejemplo de preparación 4, y el clorhidrato de 2-(4-fluoro-fenil)-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina (25 mg) sintetizado en el ejemplo de preparación 2-(8), se acoplaron para producir 10.5 mg (rendimiento: 20%) del compuesto del título.

15

20

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41-1.44 (m, 9H), 2.57-2.61 (m, 6H), 3.12-3.14 (m, 3H), 3.91-4.00 (m, 4H), 4.86-4.96 (m, 4H), 7.16-7.18 (m, 2H), 8.46-8.49 (m, 2H);

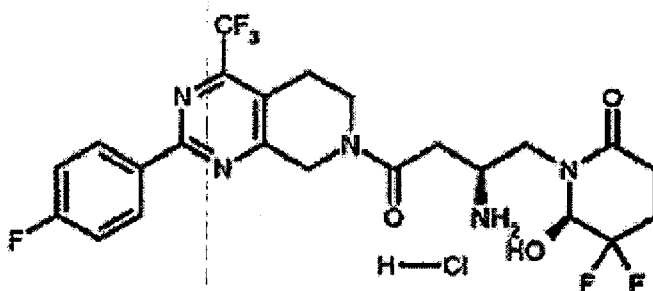
MS (m/e) 654 ( $M+\text{Na}$ ).

### EJEMPLO 14

Síntesis de clorhidrato de 1-[(S)-2-amino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona

25

30



5

De forma análoga al procedimiento del ejemplo 3, se obtuvieron 8.8 mg (rendimiento: 93%) del compuesto del título usando el compuesto sintetizado en el ejemplo de preparación 13.

5  $^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  2.55-2.64 (m, 6H), 3.00-3.38 (m, 5H), 3.86-3.93 (m, 2H), 4.84-4.92 (m, 3H), 7.21-7.24 (m, 2H), 8.48-8.51 (m, 2H);  
MS (m/e) 532 (M+1).

#### EJEMPLO DE PREPARACION 14

10 Síntesis de ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3,3-difluoro-2,6-dioxo-piperidin-1-il)-butírico

(1) Síntesis del éster bencílico del ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-hidroxi-butírico

15 El éster 4-bencílico del ácido (S)-2-t-butoxicarbonilamino-succínico (545 mg, 1.69 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (THF) al que se agregó N-metilmorfolina (NMM, 0.19 mL, 1.77 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0.23 mL, 1.77 mmol), a 0°C, seguido por agitación a esa temperatura durante 30 min. Después de 30 min, la sal sólida blanca resultante se removió por filtración en celite y al filtrado claro resultante  
20 se le agregó una solución de borohidruro de sodio (96 mg, 2.53 mmol) en agua destilada (2 mL) a temperatura ambiente, sin concentrar. Después de agitar 1 hora a temperatura ambiente, el THF se destiló bajo presión reducida. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se terminó agregando HCl 1N. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo : hexano =  
25 1:1), para producir 468 mg (rendimiento: 90%) del compuesto del título.

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (s, 9H), 2.67 (d, 2H, J=5.5Hz), 3.67-3.68 (m, 2H), 3.99-4.01 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.29 (b, 1H), 7.33-7.36 (m, 5H);  
MS (m/e) 332 (M+Na).

(2) Síntesis de éster bencílico del ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3,3-difluoro-2,6-dioxo-piperidin-1-il)-butírico

30

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 4-(2), se obtuvieron 1.86 g (rendimiento: 86%) del compuesto del título usando el éster bencílico del ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-hidroxi-butírico (1.5 g, 4.9 mmol), sintetizado en la sección (1), y 3,3-difluoro-piperidin-2,6-diona (880 mg, 5.9 mmol), sintetizada en el ejemplo de preparación 3.

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (s, 9H), 2.43 (m, 2H), 2.62-2.67 (m, 2H), 2.88-2.89 (m, 2H), 3.71 (d, 1H,  $J=11\text{Hz}$ ), 4.2 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.19 (d, 1H), 7.36-7.37 (m, 5H).

### 10 (3) Síntesis del ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3,3-difluoro-2,6-dioxo-piperidin-1-il)-butírico

El éster bencílico del ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3,3-difluoro-2,6-dioxo-piperidin-1-il)-butírico (310 mg, 0.70 mmol), sintetizado en la sección (2), se disolvió en metanol y se le agregó Pd 10% /C (31 mg, 0.1 eq). La mezcla se agitó durante 1 hora bajo 1 atm de gas hidrógeno. Después de completar la reacción se removi6 un material sólido por filtración en celite para producir 260 mg del compuesto del título crudo.

## EJEMPLO DE PREPARACION 15

### 20 Síntesis de éster t-butílico del ácido [(S)-3-(2,4-bis-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-1-(3,3-difluoro-2,6-dioxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-propil]-carbámico

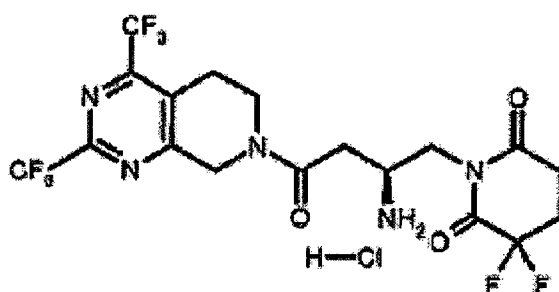
De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 5, se obtuvieron 6.6 mg (rendimiento: 13%) del compuesto del título usando el ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3,3-difluoro-2,6-dioxo-piperidin-1-il)-butírico (30 mg, 0.09 mmol) sintetizado en el ejemplo de preparación 14, y el clorhidrato de 2,4-bis-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina (23 mg, 0.009 mmol) sintetizado en el ejemplo de preparación 1.

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (s, 9H), 2.42 (m, 2H), 2.76-2.95 (m, 4H), 3.14- 3.28 (m, 2H), 3.71-4.22 (m, 5H), 4.85-5.00 (m, 2H), 5.52-5.55 (m, 1H);

MS (m/e) 626 (M+1).

### EJEMPLO 15

#### Síntesis de 1-[(S)-2-amino-4-(2,4-bis-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-3,3-difluoro-piperidin-2,6-diona



De forma análoga al procedimiento del ejemplo 3, se obtuvieron 6.4 mg (rendimiento: 97%) del compuesto del título usando el compuesto sintetizado en el ejemplo de preparación 15.

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  2.51-2.54 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 4H), 3.12-3.21 (m, 3H), 4.10-4.20 (m, 4H), 4.95 (m, 2H);

MS (m/e) 504 (M+1).

### EJEMPLO DE PREPARACION 16

#### Síntesis de 3-fluoro-piperidin-2,6-diona

##### (1) Síntesis de éster dietílico de ácido 2-fluoro-pentanodioico

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 3-(1), se obtuvieron 1.86 g (rendimiento: 30%) del compuesto del título usando éster etílico del ácido bromofluoroacético, disponible comercialmente (7.1 mL, 60 mmol), y acrilato de etilo (3.3 mL, 30 mmol).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.25-1.37 (m, 6H), 2.17-2.37 (m, 2H), 2.51-2.57 (m, 2H), 4.14-4.33 (m, 4H), 4.93-5.08 (m, 1H).

##### (2) Síntesis de éster etílico de ácido 4-carbamoil-4-fluoro-butírico

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 3-(2), se obtuvieron 2.2 g del compuesto del título crudo usando el éster dietílico de ácido 2-

fluoro-pentanodioico (2.4 g, 11.7 mmol), sintetizado en la sección (1).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.21-1.33 (m, 3H), 2.13-2.38 (m, 2H), 2.47-2.52 (m, 2H), 4.13-4.18 (m, 2H), 4.89-5.08 (m, 1H), 5.90-6.32 (b, 1H).

(3) Síntesis de 3-fluoro-piperidin-2,6-diona

5 De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 3-(3), se obtuvieron 720 mg (rendimiento: 44%) del compuesto del título usando el éster etílico del ácido 4-carbamoil-4-fluoro-butírico (2.2 g, 12.5 mmol), sintetizado en la sección (2).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  2.18-2.41 (m, 2H), 2.71-2.75 (m, 2H), 5.11-5.27 (m, 1H);

10 MS (m/e) 132 (M+1).

**EJEMPLO DE PREPARACION 17**

**Síntesis de ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-fluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico**

15 (1) Síntesis de éster isopropílico del ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-fluoro-2,6-dioxo-piperidin-1-il)-butírico

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 4-(2), se obtuvieron 139 mg del compuesto del título crudo usando la 3-fluoro-piperidin-2,6-diona (47 mg, 0.36 mmol) sintetizada en el ejemplo de preparación 16, y éster i-propílico de ácido (3S)-t-butoxicarbonilamino-4-hidroxi-butírico (78.4 mg, 0.3 mmol), sintetizado en el ejemplo de preparación 4-(1).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24-1.39 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.24-2.35 (m, 2H), 2.48-2.71 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 2H), 3.73 (d, 1H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.09-4.20 (m, 2H), 4.99-5.31 (m, 3H);

25 MS (m/e) 397 (M+Na).

(2) Síntesis de éster isopropílico del ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-fluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 4-(3), se obtuvieron 109 mg (rendimiento: 78%) del compuesto del título usando el éster isopropílico del ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-fluoro-2,6-dioxo-piperidin-1-il)-

30

butírico (139 mg, 0.37 mmol), sintetizado en la sección (1).

MS (m/e) 399 (M+Na).

(3) Síntesis de ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-fluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico

5 De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 4-(4), se obtuvieron 54 mg (rendimiento: 60%) del compuesto del título usando el éster isopropílico del ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-fluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico (102 mg, 0.27 mmol), sintetizado en la sección (2).

MS (m/e) 357 (M+Na).

10

**EJEMPLO DE PREPARACION 18**

**Síntesis de éster t-butílico del ácido [(S)-3-(2-t-butil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-1-(3-fluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-propil]-carbámico**

15

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 6, se obtuvieron 42 mg (rendimiento: 65%) del compuesto del título usando el ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-fluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico (38 mg, 0.11 mmol), sintetizado en el ejemplo de preparación 17, y el clorhidrato de 2-t-butil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina (49 mg, 0.16 mmol), sintetizado en el ejemplo de preparación 2-(2).

20

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 1.41 (d, 18H), 2.17 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.92 (m, 3H), 4.11 (m, 1H), 4.88-4.91 (m, 3H) 5.43-5.55 (m, 1H);

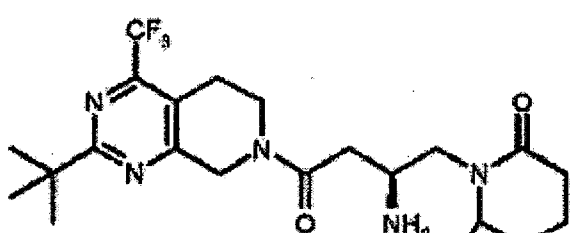
25

MS (m/e) 598 (M+Na).

**EJEMPLO 16**

**Síntesis de clorhidrato de 1-[(S)-2-amino-4-(2-t-butil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona**

30



5 De forma análoga al procedimiento del ejemplo 3, se obtuvieron 6.0 mg (rendimiento: 18%) del compuesto del título usando el compuesto sintetizado en el ejemplo de preparación 18.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 1.42 (s, 9H), 2.00-2.50 (m, 4H), 2.81-3.11 (m, 5H), 3.50-3.93 (m, 4H), 4.84-5.10 (m, 3H) 5.48-5.62 (m, 1H);  
10 MS (m/e) 476 (M+1).

### EJEMPLO DE PREPARACION 19

Síntesis de éster t-butilico del ácido [(S)-1-(3-fluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-(2-furan-2-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-3-oxo-propil]-carbámico

15

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 6, se obtuvieron 49 mg (rendimiento: 79%) del compuesto del título usando el ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-fluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico (35 mg, 0.11 mmol), sintetizado en el ejemplo de preparación 17, y el clorhidrato de 2-furan-2-il-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina (45 mg, 0.15 mmol), sintetizado en el ejemplo de preparación 2-(5).

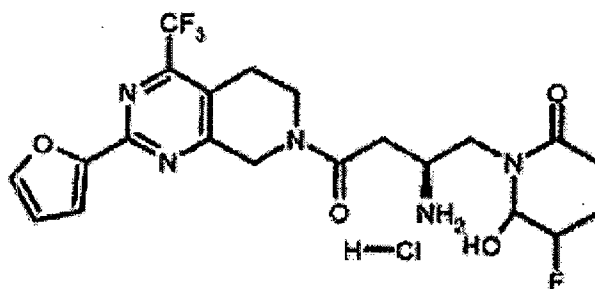
20 MS (m/e) 608 (M+Na).

25

### EJEMPLO 17

Síntesis de clorhidrato de 1-[(S)-2-amino-4-[2-furan-2-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona

30



De forma análoga al procedimiento del ejemplo 3, se obtuvieron 15 mg (rendimiento: 35%) del compuesto del título usando el compuesto sintetizado en el ejemplo de preparación 19.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  2.17-3.14 (m, 9H), 3.70-3.89 (m, 4H), 4.86-4.87 (m, 3H) 5.43-5.55 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.79 (m, 1H);

MS (m/e) 486 (M+1).

10

### EJEMPLO DE PREPARACION 20

#### Síntesis de éster t-butilico del ácido [(S)-1-(3-fluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-propil]-carbámico

15

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 6, se obtuvieron 13 mg (rendimiento: 15%) del compuesto del título usando el ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-fluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico (48 mg, 0.14 mmol), sintetizado en el ejemplo de preparación 17, y el clorhidrato de 2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina (65 mg, 0.20 mmol), sintetizado en el ejemplo de preparación 2-(7).

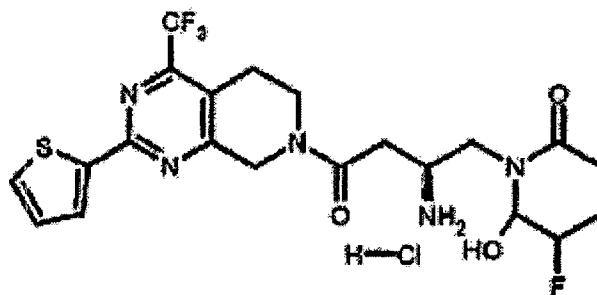
20

MS (m/e) 624 (M+Na).

### EJEMPLO 18

#### Síntesis de clorhidrato de 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona

30



De forma análoga al procedimiento del ejemplo 3, se obtuvieron 1.4 mg (rendimiento: 12%) del compuesto del título usando el compuesto sintetizado en el ejemplo de preparación 20.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 2.2-2.3 (m, 4H), 2.50 (m, 1H), 3.00-3.15 (m, 4H), 3.74 (m, 1H), 3.88 (m, 3H), 4.88 (m, 3H), 5.51 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.39 (m, 1H);

MS (m/e) 502 (M+1).

10

### EJEMPLO DE PREPARACION 21

Síntesis de éster t-butilico del ácido [(S)-1-(3-fluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(2-propil-5-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-propil]-carbámico

15

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 6, se obtuvieron 15 mg (rendimiento: 18%) del compuesto del título usando el ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-fluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico (47 mg, 0.14 mmol), sintetizado en el ejemplo de preparación 17, y el clorhidrato de 2-propil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina (56 mg, 0.20 mmol), sintetizado en el ejemplo de preparación 2-(I).

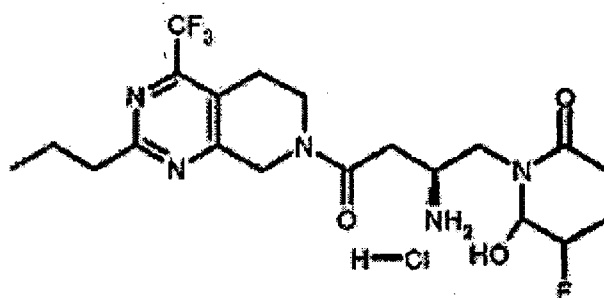
20

MS (m/e) 584 (M+Na).

### EJEMPLO 19

Síntesis de clorhidrato de 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-propil-5-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona

25



30

S

De forma análoga al procedimiento del ejemplo 3, se obtuvieron 2.3 mg (rendimiento: 18%) del compuesto del título usando el compuesto sintetizado en el ejemplo de preparación 21.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 0.95-0.99 (m, 3H), 1.82-1.84 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.44-2.56 (m, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.90-3.07 (m, 5H), 3.76-3.89 (m, 4H), 4.84 (m, 3H), 5.54 (m, 1H);

MS (m/e) 462 (M+1).

### EJEMPLO DE PREPARACION 22

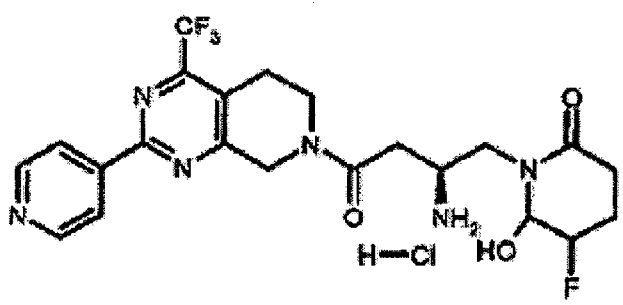
**Síntesis de éster t-butilico del ácido [(S)-1-(3-fluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(2-piridin-4-il-5-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-propil]-carbámico**

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 6, se obtuvieron 55 mg (rendimiento: 65%) del compuesto del título usando el ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-fluoro-2-hidroxi-6-oxo-piperidin-1-il)-butírico (33 mg, 0.10 mmol), sintetizado en el ejemplo de preparación 17, y clorhidrato de 2-piridin-4-il-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]-pirimidina (44 mg, 0.14 mmol), sintetizado en el ejemplo de preparación 2-(4).

MS (m/e) 619 (M+Na).

### EJEMPLO 20

**Síntesis de clorhidrato de 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-piridin-4-il-5-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona**



De forma análoga al procedimiento del ejemplo 3, se obtuvieron 12 mg

(rendimiento: 24%) del compuesto del título usando el compuesto sintetizado en el ejemplo de preparación 22.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  1.30-3.21 (m, 8H), 3.37-4.20 (m, 5H), 5.00 (m, 3H), 8.43 (s, 2H), 8.76 (s, 2H);

5 MS (m/e) 519 (M+Na).

### **EJEMPLO DE PREPARACION 23**

#### **Síntesis de 3-metil-piperidin-2,6-diona**

10 A ácido 2-metilglutárico (1 g, 6.8 mmol), disponible comercialmente, se le agregó anhídrido acético a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo a 60 °C durante 8 horas. Después de confirmar la terminación de la reacción por medio de TLC, el anhídrido acético remanente se removió bajo presión reducida. El compuesto concentrado se disolvió en tetrahidrofurano y a esto se le agregó  
15 lentamente una solución acuosa de amoníaco (1.7 mL, 14.6 mmol) a 0°C, seguido por agitación durante 8 horas a temperatura ambiente. Después de terminada la reacción, la solución acuosa de amoníaco remanente se removió bajo presión reducida y se agregó anhídrido acético, seguido por reflujo a 60 °C durante 8 horas. El anhídrido acético residual se removió bajo presión reducida. El concentrado se purificó por  
20 cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1), para producir 682 mg (rendimiento: 78%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  1.24-1.28 (m, 3H), 1.71-1.77 (1H), 2.04-2.08 (m, 1H), 2.57-2.65 (m 3H);

MS (m/e) 128 (M+1).

25

### **EJEMPLO DE PREPARACION 24**

#### **Síntesis de ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-1-il)-butírico**

30 (1) Síntesis de éster bencílico de ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-

metil-2,6-dioxo-piperidin-1-il)-butírico

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 4-(2), se obtuvieron 129 mg (rendimiento: 88%) del compuesto del título usando la 3-metil-piperidin-2,6-diona (53 mg, 0.42 mmol) sintetizada en el ejemplo de preparación 23, y el éster bencílico del ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-hidroxi-butírico (107 mg, 0.35 mmol), sintetizado en el ejemplo de preparación 14-(1).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.35 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.78-2.01 (m, 2H), 2.53-2.85 (m, 5H), 3.72 (m, 1H), 4.13-4.36 (m, 2H), 5.12-5.23 (m, 3H), 7.30-7.39 (m, 5H).

10 MS (m/e) 441 (M+Na).

(2) Síntesis de ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-1-il)-butírico

El éster bencílico del ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-1-il)-butírico (218 mg, 0.52 mmol), sintetizado en la sección (1), se disolvió en metanol y se le agregó Pd 10% /C (22 mg, 0.1 eq), seguido por 1 hora de agitación bajo 1 atm de gas hidrógeno. Después de terminada la reacción, el Pd sobre el carbón se removió por filtración en celite. El residuo se purificó por TLC preparativa para producir 59 mg (rendimiento: 35%) del compuesto del título.

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  1.28 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.80-1.99 (m, 2H), 2.38-2.87 (m, 5H), 3.72 (m, 1H), 4.22-4.44 (m, 2H);

MS (m/e) 351 (M+Na).

EJEMPLO DE PREPARACION 25

25 Síntesis de éster t-butílico del ácido [(S)-1-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-1-ilmetil)-3-oxo-3-(2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-propil]-carbámico

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 6, se obtuvieron 47 mg (rendimiento: 88%) del compuesto del título usando el ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-metil-2,6-dioxo-piperidin-1-il)-butírico (29 mg, 0.09 mmol),

30

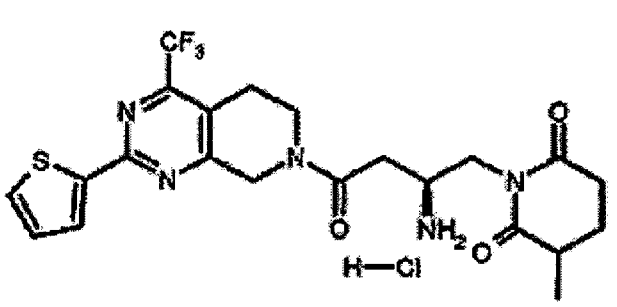
sintetizado en el ejemplo de preparación 24, y el clorhidrato de 2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]-pirimidina (40 mg, 0.12 mmol), sintetizado en el ejemplo de preparación 2-(7).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  1.24-1.28 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.68-2.04 (m, 2H), 2.69-2.94 (m, 5H), 3.02-3.17 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.11-4.20 (m, 3H), 4.80-4.90 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.41 (m, 1H);

MS (m/e) 618 (M+Na).

### EJEMPLO 21

Síntesis de clorhidrato de 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-3-metil-piperidin-2,6-diona



De forma análoga al procedimiento del ejemplo 3, se obtuvieron 23 mg (rendimiento: 65%) del compuesto del título usando el compuesto sintetizado en el ejemplo de preparación 25.

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  1.23-1.31 (m, 3H), 1.72-2.17 (m, 2H), 2.64-2.72 (m, 5H), 3.04-3.13 (m, 2H), 3.55-3.68 (m, 2H), 3.87-3.93 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.90 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.41 (m, 1H);

MS (m/e) 496 (M+1).

### EJEMPLO DE PREPARACION 26

#### Síntesis de 3-metil-pirrolidin-2,5-diona

##### (1) Síntesis de ácido 2-metil-succínico

Se disolvió metilsuccinato de dimetilo, disponible comercialmente (1.57 g, 9.8 mmol), en un disolvente mixto de tetrahidrofurano y agua, 3:1, y se le agregó

hidróxido de litio (4 g, 98 mmol); se agitó 2 días a 40 °C a reflujo. Después de confirmar la terminación de la reacción por medio de TLC, el residuo se destiló bajo presión reducida para producir el compuesto del título.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 1.21-1.23 (d, 3H, J=7.2Hz), 2.43-2.48 (m, 1H), 2.64-2.70 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 1H).

#### (2) Síntesis de 3-metil-pirrolidin-2,5-diona

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 23, se obtuvieron 250 mg del compuesto del título usando el ácido 2-metil-succínico sintetizado en la sección (1).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 1.19-1.29 (m, 3H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.71-2.96 (m, 2H).

### EJEMPLO DE PREPARACION 27

#### Síntesis de ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-metil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-

butírico

#### (1) Síntesis de éster bencílico del ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-metil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butírico

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 4-(2), se obtuvieron 230 mg del compuesto del título crudo usando la 3-metil-pirrolidin-2,5-diona (61 mg, 0.54 mmol) sintetizada en el ejemplo de preparación 26, y el éster bencílico del ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-hidroxi-butírico (140 mg, 0.45 mmol), sintetizado en el ejemplo de preparación 14-(1).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31-1.39 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.29-2.39 (m, 1H), 2.62-2.92 (m, 4H), 3.70 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 5.13-5.14 (m, 2H), 5.24 (b, 1H), 7.35-7.36 (m, 5H);

MS (m/e) 427 (M+Na).

#### (2) Síntesis de ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-metil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butírico

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 23-(2),

se obtuvieron 62 mg del compuesto del título usando el éster bencílico del ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-metil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butírico (218 mg, 0.52 mmol), sintetizado en la sección (1).

MS (m/e) 337 (M+Na).

5

### EJEMPLO DE PREPARACION 28

#### Síntesis de éster t-butilico del ácido [(S)-3-(2-t-butil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-1-(3-metil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilmetil)-3-oxo-propil]-carbámico

10

De forma análoga al procedimiento del ejemplo de preparación 6, se obtuvieron cuantitativamente 74 mg del compuesto del título usando el ácido (S)-3-t-butoxicarbonilamino-4-(3-metil-2,5-dioxo-pirrolidin-1-il)-butírico (39 mg, 0.13 mmol), sintetizado en el ejemplo de preparación 27, y el clorhidrato de 2-t-butil-4-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina (52 mg, 0.18 mmol), sintetizado en el ejemplo de preparación 2-(2).

15

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  1.24-1.28 (m, 3H), 1.38-1.42 (m, 18H), 2.27-2.92 (m, 5H), 3.00-3.12 (m, 2H), 3.63-4.59 (m, 5H), 4.82-4.86 (m, 2H);

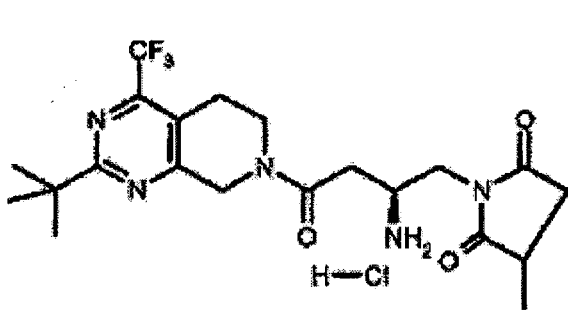
MS (m/e) 578 (M+Na).

20

### EJEMPLO 22

#### Síntesis de clorhidrato de 1-[(S)-2-amino-4-(2-t-butil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-3-metil-pirrolidin-2,6-diona

25



De forma análoga al procedimiento del ejemplo 3, se obtuvieron 32 mg (rendimiento: 61%) del compuesto del título usando el compuesto sintetizado en el

30

64

ejemplo de preparación 28.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 1.26-1.29 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 2.33-2.38 (m, 1H), 2.57-2.67 (m, 2H), 2.90-2.92 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.55-3.37 (m, 3H), 3.84- 3.90 (m, 2H), 4.82-4.86 (m, 2H);

5 MS (m/e) 456 (M+1).

**EJEMPLO EXPERIMENTAL 1**

**Prueba de la actividad inhibitoria de DPP-IV**

10 La dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), conocida como serina proteasa, se obtuvo mediante una modificación del método conocido (Tanaka T. *et al*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1994) 91,3082-3086), que comprende los pasos de clonación, purificación utilizando *Baculovirus* y activación. La DPP-IV se usó para probar la eficacia farmacéutica de los inhibidores candidatos, de la siguiente manera. La DPP-IV

15 clonada se expresó en *Baculovirus*, que se purificó por medio de una columna de níquel y después se sometió a diálisis. Los inhibidores sintetizados en los ejemplos se probaron para determinar la actividad inhibitoria de DPP-IV de los mismos usando un sustrato fluorescente, Ac-Gly-Pro-AFC. Se hicieron reacciones enzimáticas para varias concentraciones de inhibidores utilizando 100 µM de Ac-Gly-Pro-AFC a 25 °C en

20 una solución amortiguadora que contenía HEPES 50 mM (pH 7.4), la concentración de DPP-IV siendo de 7.1 nM. Se determinaron los valores de CI<sub>50</sub> de los inhibidores midiendo la cantidad de fluorescencia así emitida en un espectrómetro de fluorescencia después de dejar la reacción enzimática durante 1 hora, y después calculando la concentración de inhibidores que exhibe 50% de inhibición de la reacción enzimática

25 total. Como espectrómetro de fluorescencia se usó el espectrómetro de fluorescencia Spectra MAX GeminiXS (Molecular Device Co.), y las longitudes de onda de excitación y emisión se pusieron a 400 nm y 505 nm, respectivamente. Los resultados obtenidos se resumen más abajo en el cuadro 1.

65

5

10

|            | CI <sub>50</sub> (Nm) |            | CI <sub>50</sub> (Nm) |
|------------|-----------------------|------------|-----------------------|
| Ejemplo 1  | 36                    | Ejemplo 2  | 5                     |
| Ejemplo 3  | 20                    | Ejemplo 4  | 39                    |
| Ejemplo 5  | 17                    | Ejemplo 6  | 10                    |
| Ejemplo 7  | 63                    | Ejemplo 8  | 6                     |
| Ejemplo 9  | 93                    | Ejemplo 10 | 14                    |
| Ejemplo 11 | 160                   | Ejemplo 12 | 10                    |
| Ejemplo 13 | 195                   | Ejemplo 14 | 57                    |
| Ejemplo 15 | 2500                  | Ejemplo 16 | 197                   |
| Ejemplo 17 | 81                    | Ejemplo 18 | 159                   |
| Ejemplo 19 | 409                   | Ejemplo 20 | 206                   |
| Ejemplo 21 | >2500                 | Ejemplo 22 | >2500                 |

EJEMPLO EXPERIMENTAL 2

Prueba de actividad inhibitoria de DPP-II, VIII y IX

15

Para comparar la selectividad de algunos compuestos de los ejemplos 1 a 22 e inhibidores de DPP-IV conocidos sobre la enzima DPP, la actividad inhibitoria de enzima de estos compuestos de prueba se midió de la siguiente manera.

20

Medición de la actividad inhibitoria de DPP-II: Se obtuvo y se purificó la DPP-II. Usando Gly-Pro-AFC como sustrato, se probaron los inhibidores de DPP-IV indicados más abajo en el cuadro 2 para determinar la actividad inhibitoria de DPP-II. Las reacciones enzimáticas se hicieron a varias concentraciones de inhibidores de DPP-IV usando 0.018 µg de DPP-II y 100 µM de Gly-Pro-AFC en una solución amortiguadora que contenía ácido acético 50 mM (pH 4.5), a temperatura ambiente. Los valores de CI<sub>50</sub> de los inhibidores se determinaron rastreando la velocidad de reacción usando un espectrómetro de fluorescencia durante 60 minutos y analizando los resultados con TableCurve 2D (v 5.01). Los inhibidores de DPP-IV se analizaron usando el espectrómetro de fluorescencia a longitudes de onda de excitación y emisión de 405 nm y 505 nm, respectivamente.

25

30

Medición de la actividad inhibitoria de DPP-VIII: Se obtuvo y se purificó la DPP-VIII. Usando Gly-Pro-AFC como sustrato, se probaron los inhibidores de

DPP-IV indicados más abajo en el cuadro 2 para determinar la actividad inhibitoria de DPP-VIII. Las reacciones enzimáticas se hicieron a varias concentraciones de inhibidores de DPP-IV usando 0.0049  $\mu$ g de DPP-VIII y 100  $\mu$ M de Gly-Pro-AFC en una solución amortiguadora que contenía HEPES 50 mM (pH 7.5), a temperatura ambiente.

5 Los valores de  $CI_{50}$  de los inhibidores se determinaron rastreando la velocidad de reacción usando un espectrómetro de fluorescencia durante 60 minutos y analizando los resultados usando TableCurve 2D (v 5.01). Los inhibidores de DPP-IV se analizaron usando el espectrómetro de fluorescencia a las longitudes de onda de excitación y emisión de 405 nm y 505 nm, respectivamente.

10 Medición de la actividad inhibitoria de DPP-IX: Se obtuvo y se purificó la DPP-IX. Usando Gly-Pro-AFC como sustrato, se probaron los inhibidores de DPP-IV indicados más abajo en el cuadro 2 para determinar la actividad inhibitoria de DPP-IX. Las reacciones enzimáticas se hicieron a varias concentraciones de inhibidores de DPP-IV, usando 200 ng de DPP-IX y 100  $\mu$ M de Gly-Pro-AFC en una solución

15 amortiguadora que contenía HEPES 50 mM (pH 7.5), a temperatura ambiente. Los valores de  $CI_{50}$  de los inhibidores se determinaron rastreando en el tiempo la velocidad de reacción, usando un espectrómetro de fluorescencia y analizando los resultados usando TableCurve 2D (v 5.01). Los inhibidores de DPP-IV se analizaron usando el espectrómetro de fluorescencia a las longitudes de onda de excitación y emisión de

20 405 nm y 505 nm, respectivamente.

Los resultados de la prueba obtenidos se resumen más abajo en el cuadro 2.

CUADRO 2

25

30

6

5

| Inhibidores                          | DPP-II (μM) | DPP-IV (nM) | DPP-VIII (μM) | DPP-IX (μM) |
|--------------------------------------|-------------|-------------|---------------|-------------|
| Ejemplo 2                            | >400        | 5           | >400          | >400        |
| Ejemplo 5                            | >161        | 17          | >400          | >400        |
| Ejemplo 6                            | >70         | 10          | >127          | >100        |
| Ejemplo 8                            | >80         | 6           | >400          | >130        |
| Ejemplo 10                           | >400        | 14          | >400          | >210        |
| Ejemplo 12                           | >50         | 10          | >400          | >110        |
| Ejemplo 83 <sup>a</sup>              | >400        | 18          | 15            | 124         |
| Vildagliptin (Novartis) <sup>b</sup> | >10         | 62          | >10           | 1.3         |
| Sitagliptin (Merck) <sup>c</sup>     | >100        | 18          | 48            | >100        |
| Saxagliptin (BMS)                    | >400        | 13          | 0.17          | 0.061       |

10

a. Véase WO 06/104356, del presente solicitante  
b. Datos publicados en IDF, 2006  
c. Kim, D., *et al*, *J. Med Chem*, 2005, 48, 141-151

15

Como puede verse en los resultados del cuadro 2, los compuestos de la presente invención exhibieron una excelente selectividad para DPP-IV, en comparación con los inhibidores de DPP-IV de WO 06/104356. Estos resultados sugieren que la toxicidad potencial de los compuestos, debida a las reacciones secundarias, se puede minimizar como se describe arriba.

APLICACION INDUSTRIAL

20

Como es evidente de lo anterior, es claro que los compuestos novedosos de acuerdo con la presente invención inhiben la actividad de DPP-IV, facilitando así la secreción de insulina y consecuentemente disminuyendo los niveles de glucosa en la sangre. Por consiguiente, estos compuestos se pueden usar para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con DPP-IV, por ejemplo diabetes (en particular de tipo II), obesidad, etcétera.

25

Aunque las modalidades preferidas de la presente invención se han descrito con fines ilustrativos, los expertos en la materia apreciarán que son posibles varias modificaciones, adiciones y sustituciones sin apartarse del alcance y espíritu de la invención descrita en las reivindicaciones anexas.

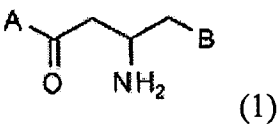
30

68

REIVINDICACIONES

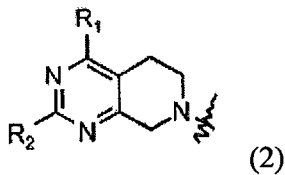
1.- Un compuesto representado por la fórmula 1:

5



en donde A se selecciona de un sustituyente de fórmula 2:

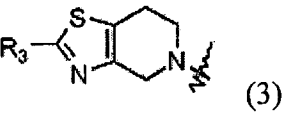
10



15

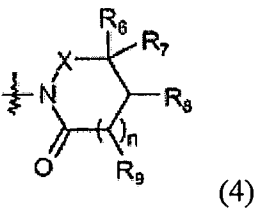
en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno o CF<sub>3</sub>, y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, arilo de C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido y heteroarilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o no sustituido; y un sustituyente de fórmula 3:

20



25

en donde R<sub>3</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido; y B se selecciona del grupo que consiste en un sustituyente de fórmula 4:

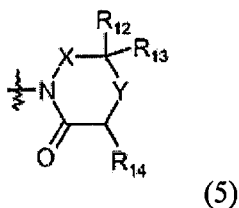


30

en donde X es -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>- o -CO-, en donde R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son, cada uno independientemente, hidrógeno o hidroxil, siempre que por lo menos uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> sea hidroxil; cada uno de R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido, y n

69

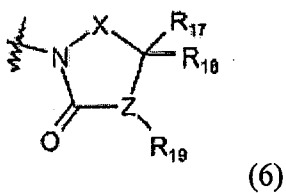
es 0 o 1; un sustituyente de fórmula 5:



5

en donde: X es  $-\text{CR}_{10}\text{R}_{11}-$  o  $-\text{CO}-$ , en donde  $\text{R}_{10}$  y  $\text{R}_{11}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno o hidroxilo, siempre que por lo menos uno de  $\text{R}_{10}$  y  $\text{R}_{11}$  sea hidroxilo, cada uno de  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$  y  $\text{R}_{14}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$  sustituido o no sustituido, y Y es oxígeno o azufre; un sustituyente de fórmula 6:

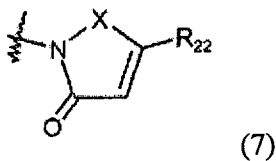
10



15

en donde X es  $-\text{CR}_{15}\text{R}_{16}-$  o  $-\text{CO}-$ , en donde  $\text{R}_{15}$  y  $\text{R}_{16}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno o hidroxilo, siempre que por lo menos uno de  $\text{R}_{15}$  y  $\text{R}_{16}$  sea hidroxilo, Z es  $-\text{CH}-$  u oxígeno, siempre que cuando Z sea oxígeno,  $\text{R}_{19}$  esté ausente, y cada uno de  $\text{R}_{17}$ ,  $\text{R}_{18}$  y  $\text{R}_{19}$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$  sustituido o no sustituido; y un sustituyente de fórmula 7:

20



25

en donde X es  $-\text{CR}_{20}\text{R}_{21}-$  o  $-\text{CO}-$ , en donde  $\text{R}_{20}$  y  $\text{R}_{21}$  son, cada uno independientemente, hidrógeno o hidroxilo, siempre que por lo menos uno de  $\text{R}_{20}$  y  $\text{R}_{21}$  sea hidroxilo, y  $\text{R}_{22}$  es alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_4$  sustituido o no sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado

además porque cuando el alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo están sustituidos, el sustituyente es alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o halógeno.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque el halógeno es flúor.

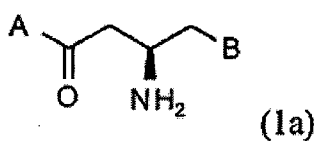
5 4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque A en la fórmula 1 es un sustituyente representado por la fórmula 2, en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno o CF<sub>3</sub>, y R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, arilo de C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> y heteroarilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con  
10 halógeno.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque cuando R<sub>2</sub> es heterocicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> no sustituido o sustituido con halógeno, o heteroarilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> no sustituido o sustituido con halógeno, el heterocicloalquilo o heteroarilo es cualquiera seleccionado del grupo que consiste en  
15 furano, tiofeno, pirrol, pirrolidina, imidazol, pirazol, pirazolina, oxazol, oxazolina, isoxazol, isoxazolina, tiazol, tiazolina, isotiazol, isotiazolidina, tiadiazol, tiadiazolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, imidazolidina, pirazolidina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, tiadiazolidina, sulfolano, pirano, dihidropirano, tetrahidropirano, piridina, piridinona, piridazina, pirazina, pirimidina, piperidina,  
20 piperazina, morfolina, piridazinona, tetrazol, triazol, triazolidina y azepina.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque R<sub>2</sub> se selecciona del grupo que consiste en trifluorometilo, propilo, butilo, t-butilo, ciclobutilo, piridina, furano, metoxietilo, tiofeno y 4-fluorofenilo.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado  
25 además porque B en la fórmula 1 es un sustituyente representado por la fórmula 4 en donde X es -(CH-OH)- o -CO-, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, cada uno independientemente, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido, y R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son, cada uno independientemente, hidrógeno.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado  
30 además porque es un compuesto de fórmula 1a:



en donde A y B son como se define para la fórmula 1.

- 5                    9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es cualquiera de los siguientes compuestos: 1-[(2S)-amino-4-(2,4-bis-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-(6R)-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(2S)-amino-4-(2,4-bis-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-(6S)-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-propil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(S)-2-amino-4-(2-t-butil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(S)-2-amino-4-(2-ciclobutil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-piridin-4-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-piridin-4-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-furan-2-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(S)-2-amino-4-(2-furan-2-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(S)-2-amino-4-[2-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(S)-2-amino-4-[2-(2-metoxi-etil)-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(S)-2-amino-4-[2-(4-fluoro-fenil)-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il]-4-oxo-butil]-5,5-difluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(S)-2-amino-4-(2,4-bis-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-3,3-difluoro-piperidin-2,6-diona; 1-[(S)-2-amino-4-(2-t-butil-

2

4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(S)-2-amino-4-(2-furan-2-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-propil-5-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-piridin-4-il-5-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-5-fluoro-6-hidroxi-piperidin-2-ona; 1-[(S)-2-amino-4-oxo-4-(2-tiofen-3-il-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il)-butil]-3-metil-piperidin-2,6-diona; y 1-[(S)-2-amino-4-(2-t-butil-4-trifluorometil-5,8-dihidro-6H-pirido-[3,4-d]pirimidin-7-il)-4-oxo-butil]-3-metil-pirrolidin-2,6-diona.

10.- Una composición farmacéutica para inhibir la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), que comprende un compuesto de fórmula 1 como el que se reclama en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11.- La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada además porque está destinada a tratar o prevenir una enfermedad relacionada con la DPP-IV.

12.- La composición de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada además porque la enfermedad relacionada con la DPP-IV es la diabetes o la obesidad.

23

**RESUMEN DE LA INVENCION**

Se describen compuestos novedosos de fórmula (1) que se define en la especificación, que tienen excelente actividad inhibitoria contra la dipeptidil peptidasa  
5 IV, DPP-IV, métodos de preparación de los mismos y composiciones farmacéuticas que los comprenden como agentes activos.

10

15

20



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-074430- -00000-0000

Fecha: 2010-06-21 16:44:14  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Eve: 379 FASENACIONALII  
Folios: 76

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art.33 Decisión 486/00

|                                     |                                                                                     |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Descripción de la invención                                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/>   | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                 |

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                   |                                                                                                                         |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input type="checkbox"/>          | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                                     |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                       |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                               |



Bogotá D.C.,  
2020



Doctor(a)  
CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE  
Apoderado(a) y/o Representante de  
LG LIFE SCIENCES LTD.

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 10 074430         |
|            | Solicitud internacional    | PCT/KR2008/007543 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 21/07/2010        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 379               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 |                   |

**Nº 10528**

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Directora de Nuevas Creaciones (c)

**20 AGO. 2020**

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha \_\_\_\_\_.  
adpa11



Bogotá D.C.,  
2020

Doctor(a)  
CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE  
Apoderado(a) y/o Representante de  
LG LIFE SCIENCES LTD.

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 10 074430         |
|            | Solicitud internacional    | PCT/KR2008/007543 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 21/07/2010        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 379               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | <b>10529</b>      |

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha \_\_\_\_\_  
adpa11

**20 AGO 2010**