

D.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-34755

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "INHIBIDORES DE LA BETA-AMINO HETEROCICLICO DIPEPTIDIL PEPTIDASA PARA
EL TRATAMIENTO O PREVENCION DE DIABETES"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 243/08 A61K31/551; A61P3/11

71. SOLICITANTE MERCK & CO., INC.

DOMICILIO RAHWAY, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 13 ABR 2005

SS

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 05834733 00000000

Folios: 123

Fecha (MM): 2005-04-13 16:47:58

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL 18-Mayo-2005**

①

SOLICITUD DE:☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: MERCK & CO., INC.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907, Estados Unidos
de América.Nacionalidad o Domicilio: Rahway, Estado
de New Jersey, Estados Unidos de
América.Lugar de Constitución: Estado de New
Jersey, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**Nombre: BIFTU, Tesfaye; LIANG, Gui-Bai; QIAN, Xiaoxia; WEBER, Ann, E. y
FENG, Danqing Dennis.Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, Estados Unidos
de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2003/032222Fecha: 14/10/03Publicación Internacional No. WO 2004/037169 A3Fecha: 06/05/04

⑥

**Título (54) "INHIBIDORES DE LA BETA-AMINO HETEROCÍCLICO DIPEPTIDIL PEPTIDASA
PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE DIABETES"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 243/08A61K31/551; A61P3/10.

⑧

Prioridad:SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

18/10/02

(31) Número de Solicitud

60/419,703

⑨

Comprobante de Pago No. 05-21.788Fecha: 29/03/05

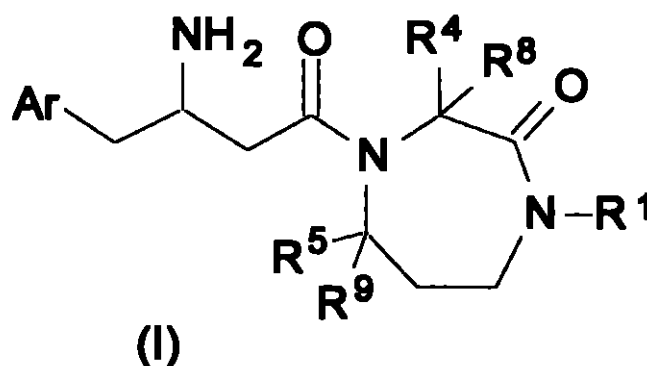
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.G. 39.690.713 Ussuén. T.P. 53.215

2

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 85034755 00000000 Folios: 123
Fecha (AMD): 2005-04-13 16:47:50
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 8020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 21.708
FECHA : MARZO 29 DE 2005

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	29721117	29/03/2005	3,004,000.00

CONCEPTO

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. No. 53.215

42

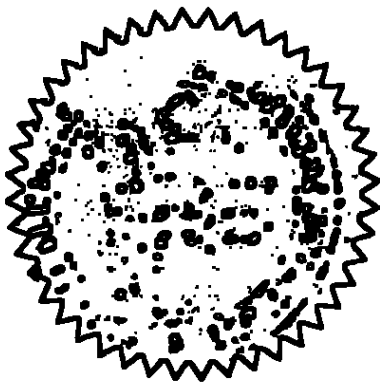
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

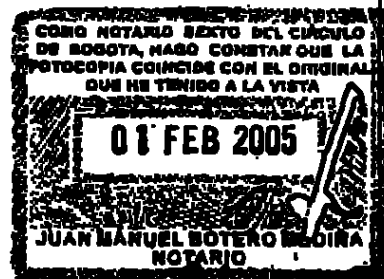
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 14TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210632
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



Los abajo firmados,
MERCK & CO., INC.
sociedad organizada y existente de conformidad con
las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos
de América

con domicilio en
126 East Lincoln Avenue, Rahway, Estado de New
Jersey 07065-0907, Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o. del Artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designa, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones;
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y en caso de producirse
oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar
intervención como demandantes o demandados ante
los jueces que sean competentes, pudiendo transar,
someter a árbitros, desistir, perdonar y apelar, con
todas las demás facultades que resulten necesarias,
y por el presente declaramos desde ahora válido y
bueno cuanto dichos representantes y/o los
apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren
en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,
MERCK & CO., INC.
a corporation organized and existing under the laws
of The State of New Jersey, United States of America

domiciled at
126 East Lincoln Avenue, Rahway, State of New
Jersey 07065-0907, United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of
Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72
No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal
representatives in Bogotá, with power to receive
notifications and to appoint judicial or extrajudicial
agents, so as to comply with paragraph 1o. of Article
543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO
TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or
ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose
we authorize them to take before the said authorities
all the necessary steps for the said end; to file
petitions, declarations, claims, recourses and
withdrawals, to draw up specifications; to file
amendments, to limit the scope of applications, file
oppositions; file cancellations total or partially waive
registrations, to pay all installments and effect all
other payments prescribed by law; to receive proper
receipts, to comply with all other requirements and, in
short, to take all those measures which they may
deem fit for the protection of our interests; and in
case of opposition, where the proceedings be passed
over to the courts, we authorize said agents to act on
our behalf, as complainants as well as defendants,
before the competent judges, with full powers to
make arrangements, transact, submit to arbitration, to
desist, to collect, to appeal and in short, with all such
further powers as may be required, and we hereby
declare from now on that said agents and/or the said
representatives and/or the said agents, one of
them appointed may do for our benefit.

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply
for protocolization of this document and of any power
of attorney by any one of them conferred in our
name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 4th day of October, 2004

x *Donna L. Margiotto*
Donna L. Margiotto, Senior Manager, Patent
Administration
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss
Condado de Union

Hoy 4 de Octubre de 2004, compareció
Donna L. Margiotto, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Gerente Senior, Administración
de Patentes de Merck & Co., Inc.

la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Rahway, Condado de Union,

Estado de Nueva Jersey Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social; conforme a las leyes del Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América;

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en

Estado de New Jersey, con fecha 28 Abril 1959,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Barbara Ann Gozzi

BARBARA ANN GOZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 22, 2003

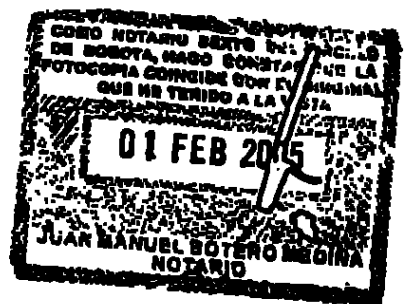
United States of America
State of New Jersey (ss
County of Union

On this 4th day of October, 2004,
personally

Came Donna L. Margiotto,
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that she is the Senior
Manager, Patent Administration of Merck & Co., Inc.,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of the State of New
Jersey, United States of America, domiciled at the
City of Rahway,

County of Union, State of New Jersey,
United States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the
State of New Jersey, United States of America; that
the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the
Certificate of Incorporation of said Corporation filed
and recorded at State of New Jersey, under date of
April 28, 1959, and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.



7

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-25-505 de un documento escrito en Inglés/ Español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/ ENRIQUE ALVAREZ otorgado por MERCK & CO., INC.

Dado y firmado el 4 de octubre del 2004

Por

Donna L. Margiotto, Gerente Senior, Administración de Patente

SE DEBE LEGALIZAR AL OTRO LADO

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

Mi Comisión vence el 30 de Noviembre del 2008

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Legalización de la firma precedente

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América



8

Este documento público

2. ha sido firmado por BARBARA ANN COZZI
3. actuando en su calidad como Notaria Pública de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de BARBARA ANN COZZI, Notaria

CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
6. el día 14 de octubre, 2004
7. por John E. McCormac, CPA, Tesorero New Jersey
8. Número A210632
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)

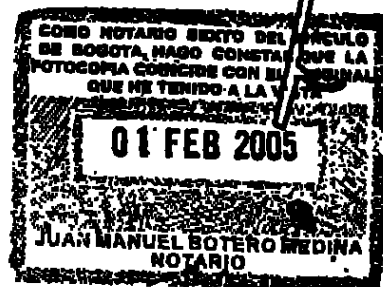
Según mi leal saber y entender esta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias .

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 OCT 26 P 10:58
JEC
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS AL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/00 MINIST-CIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

U 5 6 6 5 5
Martha Arciniegas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES DE ABOGADO



8

folios 10, 11, 12, 13
folios 12, 13
folios 12, 13
folios 12, 13



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Calle 100 No. 100-100, San José, Costa Rica

Expediente No		05034 755	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	✓	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

con tiene Arte. final

9

10

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES PCT REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT 21247Y	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud Internacional No. PCT/US 02/32222	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 14 de Octubre de 2003 (14.10.2003)	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 18 de Octubre de 2002 (18.10.2002)
Solicitante MERCK & CO., INC.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 2 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Base del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US03/32222

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC(7) : C07D 243/08; A61P 3/10; A61K 31/551
US CL : 540/492; 514/218

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

U.S. : 540/492; 514/218

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	EP 1364647 A1 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION) 26 de Noviembre de 2003 (26.11.2003), páginas 1-2	1-29

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

06 de Abril de 2004 (06.04.2004)

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

30 de Junio de 2004

Nombre y dirección de correo de ISA/US

Buzón PCT, Attn: ISA/US

Comisionado para patentes

P.O. Box 1450

Alejandria, Virginia 22313-1450

Facsimil No. (703) 305-3230

Funcionario autorizado

Villa Riva, A

Teléfono No. 703 308-1235

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1998)

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
PHILLIPE L. DURETTE
MERCK & CO., INC.
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065-0907

PAT. REG. COORD.
DOCKET
ATTORNEY
MAINTENANCE
~~OTHER~~

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference PCT 21247Y	Date of Mailing (day/month/year) 30 JUN 2004
International application No. PCT/US03/32222	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
Applicant MERCK & CO., INC.	International filing date (day/month/year) 14 October 2003 (14.10.2003)

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90 bis.1 and 90 bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1430 Alexandria, Virginia 22313-1430 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Brock-Kelly, Ph.D. Telephone No. 703-308-1235
Form PCT/ISA/220 (April 2002)	(See notes on accompanying sheet)

DOCKETED

JUL - 6 2004

GABRIELE B. CROWLEY

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PCT 21247Y	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US03/32222	International filing date (day/month/year) 14 October 2003 (14.10.2003)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 18 October 2002 (18.10.2002)
Applicant MERCK & CO., INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/32222

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : C07D 243/08; A61P 3/10; A61K 31/551

US CL : 540/492; 514/218

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

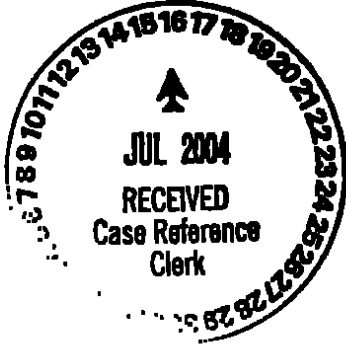
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 540/492; 514/218

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
1 A	EP 1364647 A1 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION) 26 November 2003 (26.11.2003), pages 1-2 	1-29

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"T" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06 April 2004 (06.04.2004)

Date of mailing of the international search report

30 JUN 2004

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703)305-3230

Authorized officer

Bruck Kifle, Ph.D.
Telephone No. 703-308-1235

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

6 de Mayo de 2004 (06.05.2004)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2004/037169 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 243/08
A61P 3/10, A61K 31/551

(74) Representante común: MERCK & CO., INC.; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/032222

(22) Fecha de Registro Internacional: 14 de Octubre de 2003
(14.10.2003)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:

60/419,703 18 de Octubre de 2002 (18.10.2002) US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto
Estados Unidos de América): MERCK & CO., INC. [US/US];
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM) patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, SI, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventores: e

(75) Inventores / Solicitantes (para los Estados Unidos de América
únicamente): BIFTU, Tesfaye [US/US]; 126 East Lincoln
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LIANG, Gui-Bai
[CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907
(US). QIAN, Xiaoxia [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907 (US). WEBER, Ann, E. [US/US];
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
FENG, Danqing Dennis [US/US]; 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907 (US).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- Antes de la expiración del límite de tiempo para
modificar las reivindicaciones y ser publicada de
nuevo en el caso de recibo de modificaciones

(88) Fecha de la publicación del reporte de búsqueda
internacional: 5 de Agosto de 2004

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas,
refiérase a "Las Notas Gulas sobre Códigos y
Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión
regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "INHIBIDORES DE LA BETA-AMINO HETEROCÍCLICO DIPEPTIDIL PEPTIDASA PARA EL
TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE DIABETES"

(57) Resumen: La presente invención se dirige a compuestos que son inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa IV
("inhibidores DP-IV") y los cuales son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades en las cuales está
comprometida la enzima dipeptidil peptidasa IV, tal como diabetes y en particular, diabetes tipo 2. La invención
también se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y el uso de estos compuestos y
composiciones para la prevención o tratamiento de dichas enfermedades en las cuales está comprometida la enzima
dipeptidil peptidasa IV.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 May 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/037169 A3

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 243/08, A61P 3/10, A61K 31/551 (74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US2003/032222 (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date: 14 October 2003 (14.10.2003) (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60419,703 18 October 2002 (18.10.2002) US
- (71) Applicant (*for all designated States except US*): MERCK & CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): BIFTU, Tesfaye [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LIANG, Gui-Bai [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). QIAN, Xiaoxia [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). WEBER, Ann, E. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). FENG, Daqing Dennis [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (88) Date of publication of the international search report: 5 August 2004
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: BETA-AMINO HETEROCYCLIC DIPEPTIDYL PEPTIDASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF DIABETES

(57) Abstract: The present invention is directed to compounds which are inhibitors of the dipeptidyl peptidase-IV enzyme ("DP-IV inhibitors") and which are useful in the treatment or prevention of diseases in which the dipeptidyl peptidase-IV enzyme is involved, such as diabetes and particularly type 2 diabetes. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in which the dipeptidyl peptidase-IV enzyme is involved.

WO 2004/037169 A3

12

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente PCT 21247Y	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US03/32222	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 14 de Octubre de 2003 (14.10.2003)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 18 de Octubre de 2002 (18.10.2002)
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC, IPC(7): C07D 243/08; A61P 3/10; A61K 31/551 y US Cl.: 540/492; 514/218		
Solicitante MERCK & CO., INC.		
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>3</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 12 de Mayo de 2004 (12.05.2004)	Fecha de terminación de este reporte 27 de Julio de 2004 (27.07.2004)	
Nombre y dirección de correo de IPEA/US Buzón PCT, Attn: IPEA/US Comisionado para patentes P.O. Box 1450 Alejandria, Virginia 22313-1450 Fax No. (703) 305-3230	Funcionario autorizado Bruck Kifle, Ph.D Teléfono No. 703 308.1235	

I. Base del informe

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:

☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente

☒ la descripción:

páginas 1-59 , como originalmente se presentaron

páginas NINGUNA , presentadas con la demanda

páginas NINGUNA , presentadas con la carta de

☒ las reivindicaciones:

páginas 60-73 , como originalmente se presentaron

páginas NINGUNA , según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19

páginas NINGUNA , presentadas con la demanda

páginas NINGUNA , presentadas con la carta de

☐ los dibujos:

páginas NINGUNA , como originalmente se presentaron

páginas NINGUNA , presentadas con la demanda

páginas NINGUNA , presentadas con la carta de

☐ la secuencia que enumera parte de la descripción:

páginas NINGUNA , como originalmente se presentaron

páginas NINGUNA , presentadas con la demanda

páginas NINGUNA , presentadas con la carta de

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).

☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).

☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se registró.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas NINGUNA

☐ las reivindicaciones, Nos. NINGUNA

☐ los dibujos, página/fig NINGUNA

5. Este informe ha sido establecido como si (algunas) las enmiendas no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se registró, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)).**

* Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este informe como "presentadas originalmente" y se anexan a este informe ya que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17).

** Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este reporte.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-29	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	1-29	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1-29	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO

2. CITACIONES Y EXPLICACIONES

Las Reivindicaciones 1-29 cumplen con los criterios señalados en el Artículo 33(2)-(3) de PCT, puesto que la técnica anterior no enseña o sugiere razonablemente los compuestos de la presente invención.

Las Reivindicaciones 1-29 cumplen con los criterios señalados en el Artículo 33(4) de PCT y por lo tanto, tienen aplicabilidad industrial puesto que el objeto materia reivindicado puede hacerse o usarse en la industria.

PLD

PATENT COOPERATION TREATY

PATENT DEPARTMENT

si
26

AUG 10 2004

PHIL DURETTE

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
PHILLIPE L. DURETTE
MERCK & CO., INC.
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065-0907

PATENT DOCKET

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

PAT. REG. COORD.

DOCKET

ATTORNEY

MAINTENANCE

CASE REFERENCE

Date of Mailing
(day/month/year)

(PCT Rule 71.1)

10 AUG 2004

Applicant's or agent's file reference OTHER

PCT 21247Y

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

International filing date (day/month/year)

Priority date (day/month/year)

PCT/US03/32222

14 October 2003 (14.10.2003)

18 October 2002 (18.10.2002)

Applicant

MERCK & CO., INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

DOCKETED

AUG 18 2004

Folder Pulled
RTJ Aug 19 2004

Name and mailing address of the IPEA/US

Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1430
Alexandria, Virginia 22313-1430

Facsimile No. (703)305-3230

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

Authorized officer

Bruck Kline, Ph.D.

Telephone No. 703-308-1235

GABRIELE B. CROWLEY

Janice Ford
for

24

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCT 21247Y	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US03/32222	International filing date (day/month/year) 14 October 2003 (14.10.2003)	Priority date (day/month/year) 18 October 2002 (18.10.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): C07D 243/08; A61P 3/10; A61K 31/551 and US CL: 540/492; 514/218		
Applicant MERCK & CO., INC.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u> </u> sheets. 3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 12 May 2004 (12.05.2004)	Date of completion of this report 27 July 2004 (27.07.2004)	
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1430 Alexandria, Virginia 22313-1430 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Bruck Kifle, Ph.D. <i>Gance Ford</i> Telephone No. 703-308-1235 <i>for</i>	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

I. Basis of the report**1. With regard to the elements of the international application:***

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
pages 1-59 as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims:
pages 60-73 as originally filed
pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings:
pages NONE, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages NONE
- ☐ the claims, Nos. NONE
- ☐ the drawings, sheets/fig NONE

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

23

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. STATEMENT**

Novelty (N)	Claims <u>1-29</u>	<u>YES</u>
	Claims <u>NONE</u>	<u>NO</u>
Inventive Step (IS)	Claims <u>1-29</u>	<u>YES</u>
	Claims <u>NONE</u>	<u>NO</u>
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-29</u>	<u>YES</u>
	Claims <u>NONE</u>	<u>NO</u>

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-29 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the instant compounds.

Claims 1-29 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

_____ NEW CITATIONS _____

XX

**INHIBIDORES DE LA BETA-AMINO HETEROCÍCLICO DIPEPTIDIL
PEPTIDASA PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE DIABETES**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención se dirige a compuestos que son inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa IV ("inhibidores DP-IV") y los cuales son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades en las cuales está comprometida la enzima dipeptidil peptidasa IV, tal como diabetes y en particular, diabetes tipo

- 10 2. La invención también se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y el uso de estos compuestos y composiciones para la prevención o tratamiento de dichas enfermedades en las cuales esté comprometida la enzima dipeptidil peptidasa IV.

INHIBIDORES DE LA BETA-AMINO HETEROCÍCLICO DIPEPTIDIL PEPTIDASA PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE DIABETES

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 5 La diabetes se refiere a un proceso patológico derivado de múltiples factores causantes y caracterizado por elevados niveles de glucosa en sangre o hiperglucemia en ayunas o después de la administración de glucosa durante un ensayo de tolerancia oral a la glucosa. La hiperglucemia persistente o no controlada se asocia a un aumento en morbilidad prematura y mortalidad. A
- 10 menudo la homeostasis de glucosa anormal se asocia tanto directa como indirectamente a alteraciones del metabolismo de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas y otra enfermedad metabólica y hemodinámica. Por lo tanto los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 están en un riesgo especialmente
- 15 elevado de complicaciones macrovasculares y microvasculares, incluyendo enfermedad cardíaca coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por lo tanto, el control terapéutico de la homeostasis de glucosa, metabolismo lipídico e hipertensión son críticamente importantes en la dirección y tratamiento clínico de diabetes mellitus.
- 20 Hay dos formas generalmente reconocidas de diabetes. En la diabetes tipo 1, o diabetes mellitus insulino dependiente (abreviadamente en inglés IDDM), los pacientes producen poca o nada de insulina, la hormona que regula la utilización de la glucosa. En la diabetes tipo 2, o diabetes mellitus no
- 25 insulino dependiente (abreviadamente en inglés NIDDM), los pacientes a menudo tienen niveles de insulina en plasma que son los mismos o incluso elevados comparados con los sujetos no diabéticos; sin embargo, estos pacientes han desarrollado una resistencia al efecto estimulante de la insulina sobre la glucosa y metabolismo lipídico en los principales tejidos sensibles a insulina, que son músculo, hígado y tejidos adiposos, y los niveles de insulina
- 30 en plasma, aunque se elevan, son insuficientes para vencer la pronunciada resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina no se debe principalmente a una disminución del número de receptores de insulina sino a un defecto de unión del post-receptor de la insulina que todavía no se entiende bien. Esta resistencia a la

35 capacidad de respuesta de la insulina conlleva una activación insuficiente por la

Insulina de captación de glucosa, oxidación y almacenamiento en el músculo y una represión inadecuada por la insulina de lipólisis en el tejido adiposo y producción y secreción de glucosa en el hígado.

Los tratamientos disponibles para la diabetes tipo 2, que no han
5 cambiado sustancialmente en muchos años, tienen reconocidas limitaciones. Aunque, el ejercicio físico y las reducciones en la ingestión en la dieta de calorías, mejorará drásticamente la afección diabética, el cumplimiento de este tratamiento es muy pobre debido a un estilo de vida sedentario bien atrichado y un exceso en el consumo de alimentos, especialmente de alimentos que
10 contienen grandes cantidades de grasas saturadas. El incremento de nivel de insulina en plasma mediante la administración de sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida y glipizida) o meglitinida, que estimulan las células pancreáticas para segregar más insulina, y/o mediante la inyección de insulina cuando las sulfonilureas o meglitinida llegan a ser ineficaces, puede dar como resultado
15 concentraciones de insulina suficientemente altas para estimular los tejidos muy resistentes a insulina. Sin embargo, se pueden producir niveles peligrosamente bajos de glucosa en plasma por la administración de insulina o secretagogos de insulina (sulfonilureas o meglitinida), y se puede producir un aumento del nivel de resistencia a la insulina debido a incluso los mayores
20 niveles de insulina en plasma. Las biguanidinas incrementan la sensibilidad a la insulina dando como resultado algo de corrección de hiperglucemia. Sin embargo, las dos biguanidas, fenformina y metformina, pueden inducir acidosis láctica y náuseas/diarreas. La metformina tiene menores efectos secundarios que la fenformina y a menudo se prescribe para el tratamiento de diabetes tipo
25 2.

Las glitazonas (es decir, 5-benciltiazolidina-2,4-dionas) son una clase
más recientemente descritas de compuestos con potencial para mejorar
muchos síntomas de diabetes mellitus tipo 2. Estos agentes sustancialmente
incrementan la sensibilidad a la insulina en el músculo, hígado y tejido adiposo
30 en varios modelos animales de diabetes tipo 2 dando como resultado una corrección parcial o completa de los niveles elevados en plasma de glucosa sin ocurrencia de hipoglucemia. Las glitazonas que se comercializan actualmente son agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (abreviadamente en inglés PPAR), principalmente el subtipo PPAR-gamma. El
35 agonismo de PPAR-gamma se cree generalmente que es responsable de la

mejora en la sensibilización a la insulina que se observa con la glitazonas. Los agonistas recientes de PPAR que se han ensayado para el tratamiento de diabetes tipo II son agonistas del subtipo alfa, gamma o delta, o una combinación de éstos, y en muchos casos son químicamente diferentes de las glitazonas (es decir, no son tiazolidindionas). Se han producido efectos secundarios graves (por ejemplo toxicidad del hígado) con algunas de las glitazonas, tal como troglitazona.

Los procedimientos adicionales para el tratamiento de la enfermedad están todavía investigándose. Los nuevos planteamientos bioquímicos que recientemente se han presentado o todavía están en desarrollo incluyen tratamiento con inhibidores de la alfa-glucosidasa (por ejemplo, acarbosa) e inhibidores de la proteínatirosinafosfatasa-1B (abreviadamente en inglés PTB-1B).

Los compuestos que son inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV (abreviadamente en inglés "DP - IV" o "DPP - IV") están también investigándose como fármacos que pueden ser útiles en el tratamiento de diabetes, y particularmente de diabetes tipo 2. Véanse por ejemplo, los documentos WO 97/40832, WO 98/19998, la patente de Estados Unidos nº 5.939.560, Bioorg. Med. Chem. Lett., 6: 1163 - 1166 (1996); y Bioorg. Med. Chem. Lett., 6: 2745 - 2748 (1996). La utilidad de los inhibidores de la DP - IV en el tratamiento de diabetes tipo 2 se basa en el hecho de que la DP - IV *in vivo* fácilmente inactiva el péptido-1 similar al glucagón (abreviadamente en inglés GLP-1) y el péptido inhibitorio gástrico abreviadamente en inglés GIP). GLP-1 y GIP son incretinas y se producen cuando se consume alimento. Las incretinas estimulan la producción de insulina. La inhibición de DP - IV conduce a un descenso de la inactivación de las incretinas, y esto a su vez da como resultado un aumento en la eficacia de las incretinas para estimular la producción de insulina por el páncreas. Por lo tanto la inhibición de la DP - IV da como resultado un aumento del nivel de insulina en suero. Ventajosamente, ya que las incretinas las produce el cuerpo solamente cuando se consume alimento, no se espera que la inhibición de la DP - IV incremente el nivel de insulina en momentos inapropiados, tal como entre comidas, que puede conducir a un nivel excesivamente bajo de azúcar en sangre (hipoglucemia). Por lo tanto, se espera que la inhibición de la DP - IV incremente la insulina sin aumentar el riesgo de hipoglucemia, que es un efecto secundario peligroso

asociado al uso de secretagogos de insulina.

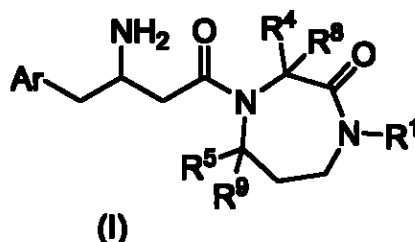
Como se ha descrito en esta memoria descriptiva los inhibidores de la DP – IV también tienen otros efectos terapéuticos. Hasta la fecha, no se han estudiado extensivamente los inhibidores de la DP – IV, especialmente para otras utilidades diferentes de la diabetes. Se necesitan nuevos compuestos de manera que se puedan encontrar mejores inhibidores de la DP – IV para tratamiento de diabetes y potencialmente otras enfermedades y afecciones. El potencial terapéutico de los inhibidores de la DP – IV para el tratamiento de diabetes tipo 2 se describe en el documento de D.J. Drucker en Exp. Opin. Invest. Drugs, 12: 87 - 100 (2003) y de K. Augustyns, y col., en Exp. Opin. Ther. Patents, 13: 499 - 510 (2003).

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV (abreviadamente en inglés "Inhibidores de la DP – IV") y que son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades en los que está implicada la enzima dipeptidilpeptidasa-IV, tal como diabetes y particularmente diabetes tipo 2. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y el uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o tratamiento de dichas enfermedades en las que está implicada la enzima dipeptidilpeptidasa-IV.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de hexahidrodiazepinona útiles como inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-IV. Los compuestos de la presente invención se describen por la fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada n es independientemente 0, 1 ó 2;

Ar es fenilo sustituido con entre un y cinco sustituyentes R3;
R1 se selecciona entre el grupo constituido por

hidrógeno

- alquilo C₁ - 10, en el que alquilo no se sustituye o se sustituye con entre un y cinco sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, hidroxí, alcoxi C₁ - 6, carboxi, alquil C₁ - 6 oxycarbonilo, y fenilalcoxi C₁ - 3, en el que alcoxi no se sustituye o se sustituye con entre un y cinco halógenos,

(CH₂)_n - arilo, en el que arilo no se sustituye o se sustituye con entre un y cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN, hidroxí, R², OR², NHSO₂R², NR²SO₂R², SO₂R², CO₂H, y alquil C₁ - 6 oxycarbonilo,

- 10 (CH₂)_n - heteroarilo, en el que heteroarilo no se sustituye o se sustituye con entre un y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxí, halógeno, alquilo C₁ - 6, y alcoxi C₁ - 6, en el que alquilo y alcoxi no se sustituyen o se sustituyen con entre un y cinco halógenos,

- 15 (CH₂)_n - heterociclilo, en el que heterociclilo no se sustituye o se sustituye con entre un y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, hidroxí, halógeno, alquilo C₁ - 6, y alcoxi C₁ - 6, en el que alquilo y alcoxi no se sustituyen o se sustituyen con entre un y cinco halógenos,

- 20 (CH₂)_n - cicloalquilo C₃ - 6, en el que cicloalquilo no se sustituye o se sustituye con entre un y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxí, alquilo C₁ - 6, y alcoxi C₁ - 6, en el que alquilo y alcoxi no se sustituyen o se sustituyen con entre un y cinco halógenos; y

- 25 en el que cualquier átomo de carbono de metileno (CH₂) en R¹ no se sustituye o se sustituye con entre un y dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxí, y alquilo C₁ - 4, no sustituido o sustituido con entre un y cinco halógenos;

cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por

- 30 hidrógeno,
halógeno,
ciano,
hidroxí,
alquilo C₁ - 6, no sustituido o sustituido con entre un y cinco halógenos
alcoxi C₁ - 6, no sustituido o sustituido con entre un y cinco halógenos,
carboxi,
35 alcoxycarbonilo,

amino,
NHR²,
NR²R²,
NHSO₂R²,
5 NR²SO₂R²,
NHCOR²,
NR²COR²,
NHCO₂R²,
NR²CO₂R²,
10 SO₂R²,
SO₂NH₂,
SO₂NHR², y
SO₂NR²R²;

15 cada R² es independientemente alquilo C₁ - 6, no sustituido o sustituido con entre un y cinco sustituyentes seleccionados entre halógeno, CO₂H, y alquil C₁ - 6 oxicarbonilo;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

20 hidrógeno,
ciano,
carboxi,
alquil C₁ - 6 oxicarbonilo,

25 alquilo C₁-10, no sustituido o sustituido con entre un y cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxil, alcoxi C₁ - 6, carboxi, alquil C₁ - 6 oxicarbonilo, y fenil - alcoxi C₁ - 3, en el que alcoxi no se sustituye o se sustituye con entre un y cinco halógenos,

30 (CH₂)_n - arilo, en el que arilo no se sustituye o se sustituye con entre un y cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxil, alquilo C₁ - 6, y alcoxi C₁ - 6, en el que alquilo y alcoxi no se sustituyen o se sustituyen con entre un y cinco halógenos,

35 (CH₂)_n - heteroarilo, en el que heteroarilo no se sustituye o se sustituye con entre un y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, halógeno, alquilo C₁ - 6, y alcoxi C₁ - 6, en el que alquilo y alcoxi no se sustituyen o se sustituyen con entre un y cinco halógenos,

(CH₂)_n – heterociclilo, en el que heterociclilo no se sustituye o se sustituye con entre un y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, hidroxí, halógeno, alquilo C₁ - 6, y alcoxi C₁ - 6, en el que alquilo y alcoxi no se sustituyen o se sustituyen con entre un y cinco halógenos,

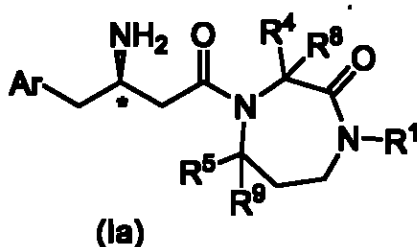
- 5 (CH₂)_n – cicloalquilo C₃ - 6, en el que cicloalquilo no se sustituye o se sustituye con entre un y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxí, alquilo C₁ - 6, y alcoxi C₁ - 6, en el que alquilo y alcoxi no se sustituyen o se sustituyen con entre un y cinco halógenos,

- 10 (CH₂)_nCONR⁶R⁷, en el que R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, tetrazolilo, tiazolilo, (CH₂)_n – fenilo, (CH₂)_n – cicloalquilo C₃ - 6, y alquilo C₁-6, en el que alquilo no se sustituye o se sustituye con entre un y cinco halógenos y en el que fenilo y cicloalquilo no se sustituyen o se sustituyen con entre un y cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxí, alquilo C₁ - 6, y alcoxi C₁ - 6, en el que alquilo y alcoxi no se sustituyen o se sustituyen con entre un y cinco halógenos;

- 15 o en el que R⁶ y R⁷ junto con el átomo del nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico seleccionado entre azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, y morfolina; y en el que dicho anillo heterocíclico no se sustituye o se sustituye con entre un y cinco sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxí, alquilo C₁ - 6, y alcoxi C₁ - 6, en el que alquilo y alcoxi no se sustituyen o se sustituyen con entre un y cinco halógenos; y en el que cualquier átomo de carbono de metileno (CH₂) en R⁴ o R⁵ no se sustituye o se sustituye con entre un y dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxí y alquilo C₁ - 4, no sustituido o sustituido con entre un y cinco halógenos; y

- 20 R⁸ y R⁹ son cada uno de ellos independientemente hidrógeno o alquilo C₁ - 6.

- 25 En una realización de los compuestos de la presente invención, el átomo de carbono marcado con un * tiene la configuración *R* como se describe en la fórmula la
- 30



en la que Ar, R¹, R⁴, R⁵, R⁸, y R⁹ son como se han definido en esta memoria descriptiva.

5 En una segunda realización de los compuestos de la presente invención, R³ se selecciona entre el grupo constituido por

hidrógeno

halógeno

ciano

10 hidroxil,

alquilo C₁ - 6, no sustituido o sustituido con entre un y cinco halógenos,

y

alcoxi C₁ - 6, no sustituido o sustituido con entre un y cinco halógenos.

15 En una clase de esta realización, R³ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, y metilo. En una subclase de esta clase, R³ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, flúor y cloro.

En una tercera realización de los compuestos de la presente invención, R¹ se selecciona entre el grupo constituido por

20 hidrógeno,

alquilo C₁ - 6, en el que alquilo no se sustituye o se sustituye con entre un y cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxil, alcoxi C₁ - 6, carboxi, alcoxi C₁ - 6 carbonilo, y fenil - alcoxi C₁ - 3, en el que alcoxi no se sustituye o se sustituye con entre un y cinco halógenos,

25 (CH₂)_n - cicloalquilo C₃ - 6, en el que cicloalquilo no se sustituye o se sustituye con entre un y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxil, alquilo C₁ - 6, y alcoxi C₁ - 6, en el que alquilo y alcoxi no se sustituyen o se sustituyen con entre un y cinco halógenos; y

30 en el que cualquier átomo de carbono de metileno (CH₂) en R¹ no se sustituye o se sustituye con entre un y dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxil, y alquilo C₁ - 4 no sustituido o

sustituido con entre un y cinco halógenos.

En una clase de esta realización de los compuestos de la presente invención, R¹ se selecciona entre el grupo constituido por

- hidrógeno,
- 5 alquilo C₁ - 4,
- 2,2,2-trifluoroetilo,
- metoxycarbonilmetilo,
- carboximetilo,
- hidroxietilo,
- 10 benciloximetilo,
- benciloxietilo, y
- ciclopropilo.

En una subclase de esta clase R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, *terc*-butilo, y ciclopropilo.

- 15 En una cuarta realización de los compuestos de la presente invención, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por:

- hidrógeno,
- alquilo C₁ - 10, no sustituido o sustituido con entre un y cinco
- sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxil, alcoxi
- 20 C₁ - 6, carboxil, alcoxi C₁ - 6 carbonilo, y fenil - alcoxi C₁ - 3, en el que alcoxi
- no se sustituye o se sustituye con entre un y cinco halógenos,

- (CH₂)_n - arilo, en el que arilo no se sustituye o se sustituye con entre
- un y cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno,
- hidroxil, alquilo C₁ - 6 y alcoxi C₁ - 6, carboxil, en el que alquilo y alcoxi no se
- 25 sustituyen o se sustituyen con entre un y cinco halógenos,

- (CH₂)_n - heteroarilo, en el que heteroarilo no se sustituye o se sustituye
- con entre un y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre
- hidroxil, halógeno, alquilo C₁ - 6, y alcoxi C₁ - 6, en el que alquilo y alcoxi no se
- sustituyen o se sustituyen con entre un y cinco halógenos,

- 30 (CH₂)_n - heterociclilo, en el que heterociclilo no se sustituye o se
- sustituye con entre un y tres sustituyentes seleccionados independientemente
- entre oxo, hidroxil, halógeno, alquilo C₁ - 6, y alcoxi C₁ - 6, en el que alquilo y
- alcoxi no se sustituyen o se sustituyen con entre un y cinco halógenos,

- (CH₂)_n - cicloalquilo C₃ - 6, en el que cicloalquilo no se sustituye o se
- 35 sustituye con entre un y tres sustituyentes seleccionados independientemente

entre halógeno, hidroxil, alquilo C₁ - 6, y alcoxi C₁ - 6, en el que alquilo y alcoxi no se sustituyen o se sustituyen con entre un y cinco halógenos,

en el que cualquier átomo de carbono de metileno (CH₂) en R⁴ o R⁵ no se sustituye o se sustituye con entre un y dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxil y alquilo C₁ - 4, no sustituido o sustituido con entre un y cinco halógenos.

En una clase de esta realización de los compuestos de la presente invención, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por

10 hidrógeno,

alquilo C₁ - 6, no sustituido o sustituido con entre un y cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxil, alcoxi C₁ - 6, carboxil, alcoxi C₁ - 6 carbonilo, y fenil - alcoxi C₁ - 3, en el que alcoxi no se sustituye o se sustituye con entre un y cinco halógenos,

15 (CH₂)_n - arilo, en el que arilo no se sustituye o se sustituye con entre un y cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxil, alquilo C₁ - 6 y alcoxi C₁ - 6, carboxil, en el que alquilo y alcoxi no se sustituyen o se sustituyen con entre un y cinco halógenos,

(CH₂)_n - heteroarilo, en el que heteroarilo no se sustituye o se sustituye con entre un y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil, halógeno, alquilo C₁ - 6, y alcoxi C₁ - 6, en el que alquilo y alcoxi no se sustituyen o se sustituyen con entre un y cinco halógenos,

(CH₂)_n - cicloalquilo C₃ - 6, en el que cicloalquilo no se sustituye o se sustituye con entre un y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxil, alquilo C₁ - 6, y alcoxi C₁ - 6, en el que alquilo y alcoxi no se sustituyen o se sustituyen con entre un y cinco halógenos, y

en el que cualquier átomo de carbono de metileno (CH₂) en R⁴ o R⁵ no se sustituye o se sustituye con entre un y dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxil y alquilo C₁ - 4, no sustituido o sustituido con entre un y cinco halógenos.

En una subclase de esta clase, R⁴ o R⁵ se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por

hidrógeno,

CH₃,

35 CH₂CH₃,

- CH₂CH(CH₃)₂,
CH₂-ciclopropilo,
CH₂-ciclohexilo,
CH₂OCH₂Ph,
5 CH₂OH
CH₂Ph,
CH₂(3-OCF₃-Ph),
CH₂(4-OCF₃-Ph),
CH₂(3-CF₃,5-CF₃-Ph),
10 CH₂(2-CF₃-Ph),
CH₂(2-Cl-Ph),
CH₂(2-Me-Ph),
CH₂(2-Me,5-Me-Ph),
CH₂(2-Ph-Ph),
15 CH₂(2-F,5-F-Ph),
CH₂(2-F-Ph),
CH₂(2-F,3-F-Ph),
CH₂(2-piridinilo),
CH₂(3-piridinilo),
20 CH₂(4-piridinilo),
CH₂(1-oxidopiridin-2-ilo),
CH₂(1-oxidopyridin-3-ilo),
CH₂(1H-pirazol-1-ilo),
CH₂(2-F,6-F-Ph), y
25 CH₂CF₃.

En una subclase adicional de esta clase R⁵ es hidrógeno.

En una quinta realización de los compuestos de la presente invención, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo.

30 En una clase de esta realización, R⁸ y R⁹ son hidrógeno.

En una sexta realización de la presente invención son compuestos de fórmula Ia en los que R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno,

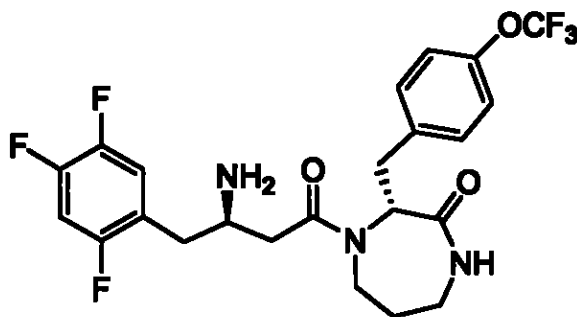
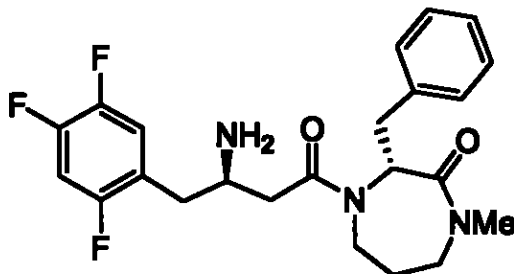
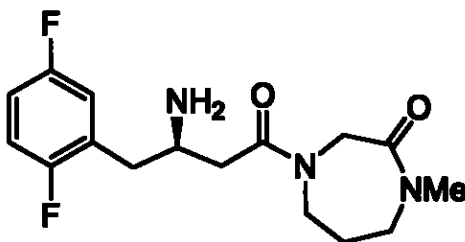
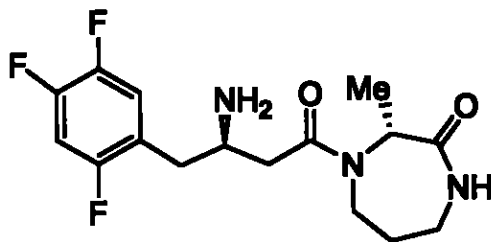
alquilo C₁ - 4,
35 2,2,2-trifluoroetilo,

- metoxycarbonilmetilo,
carboximetilol,
hidroxietilo,
benciloximetilol,
5 benciloxietilo, y
ciclopropilo;
R³ es hidrógeno, cloro, o flúor;
R⁴ se selecciona entre el grupo constituido por:
- 10 hidrógeno,
CH₃,
CH₂CH₃,
CH₂CH(CH₃)₂,
CH₂-ciclopropilo,
CH₂-clorhexilo,
15 CH₂OCH₂Ph,
CH₂OH
CH₂Ph,
CH₂(3-OCF₃-Ph),
CH₂(4-OCF₃-Ph), y
20 CH₂(3-CF₃,5-CF₃-Ph)
CH₂(2-CF₃-Ph),
CH₂(2-Cl-Ph),
CH₂(2-Me-Ph),
CH₂(2-Me,5-Me-Ph),
25 CH₂(2-Ph-Ph),
CH₂(2-F,5-F-Ph),
CH₂(2-F-Ph),
CH₂(2-F,3-F-Ph),
CH₂(2-piridinilo),
30 CH₂(3-piridinilo),
CH₂(4-piridinilo),
CH₂(1-oxidopiridin-2-ilo),
CH₂(1-oxidopiridin-3-ilo),
CH₂(1H-pyrazol-1-ilo),
35 CH₂(2-F,6-F-Ph), y

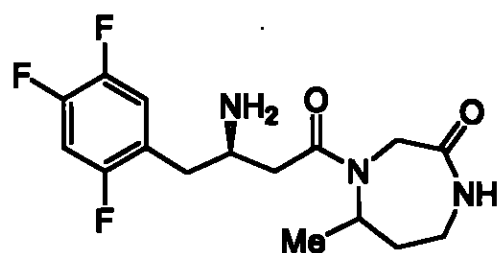
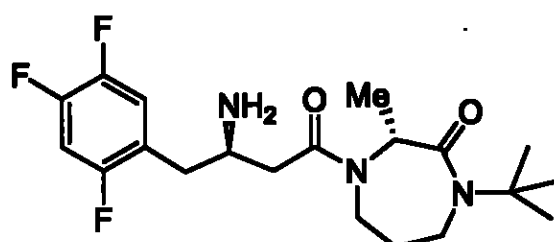
CH_2CF_3 ; y
 R^8 y R^9 son hidrógeno.

En una clase de esta realización, R^5 es hidrógeno.

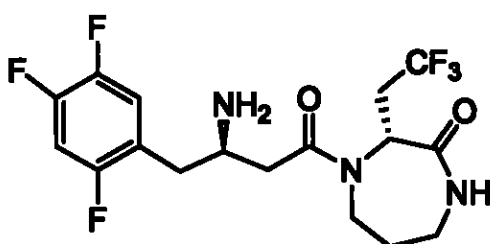
Los ejemplos ilustrativos, pero no limitantes, de los compuestos de la
5 presente invención que son útiles como inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-IV
son los siguientes:

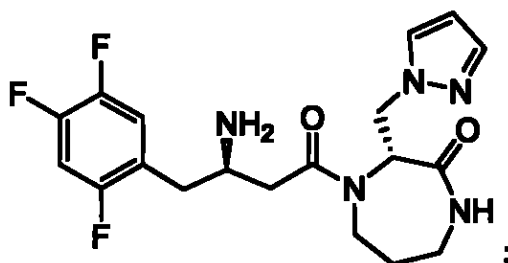
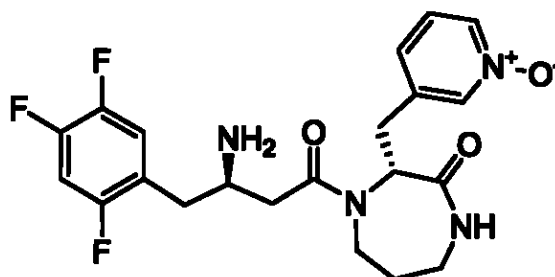
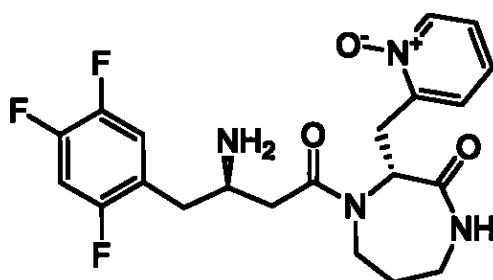


5



10





5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Como se usan en esta memoria descriptiva son aplicables las siguientes definiciones.

- "Alquilo", así como otros grupos que tienen el prefijo "alq o alc", tales como alcoxi y alcanóilo, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas, y combinaciones de las mismas, salvo que la cadena de carbono se defina de otra manera. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares. Cuando el número especificado de átomos de carbono lo permita, por ejemplo, entre C₃ - 10, el término alquilo también incluye grupos cicloalquilo, y las combinaciones de cadenas alquilo lineales o ramificadas

combinadas con estructuras cicloalquilo. Cuando no se especifique ningún número de átomos de carbonos, se propone C₁ – 6.

"Cicloalquilo" es una subpoblación de alquilo y significa un anillo carbocíclico saturado que tiene un número de átomos de carbono especificado.

- 5 Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Un grupo cicloalquilo es generalmente monocíclico salvo que se establezca otra cosa. Los grupos cicloalquilo son saturados salvo que se defina de otra manera.

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

- 15 El término "alquiltio" se refiere a alquilsulfuros de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquiltio C₁ – 6), o cualquier número en este intervalo [es decir, metiltio (MeS-), etiltio, isopropiltio, etc.].

- 20 El término "alquilamino" se refiere a alquilaminas de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquilamino C₁ – 6), o cualquier número en este intervalo [es decir, metilamino (MeS-), etilamino, isopropilamino, t-butilamino, etc.].

El término "alquilsulfonilo" se refiere a alquilsulfonas de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquilsulfonilo C₁ – 6), o cualquier número en este intervalo [es decir, metilsulfonilo (MeSO₂-), etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, etc.].

- 25 El término "alquilocarbonilo" se refiere a ésteres de cadena lineal o ramificada de un derivado de ácido carboxílico de la presente invención de número del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquil C₁ – 6 oxicarbonilo), o cualquier número en este intervalo [es decir, metoxicarbonilo (MeOCO-), etiloxicarbonilo, o butiloxicarbonilo, etc.].

- 30 "Ariolo" significa un sistema de anillos aromáticos mono- o policíclicos que contiene átomos de carbono en el anillo. Los ariolos preferidos son sistemas de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos de 6 – 10 eslabones. Se prefieren los ariolos fenilo y naftilo. El ariolo más preferido es fenilo.

- 35 "Heterociclo" y "heterociclilo" se refieren a anillos no aromáticos saturados o no saturados o sistemas de anillos que contienen al menos un

heteroátomo seleccionado entre O, S y N, además incluyendo las formas oxidadas de azufre, denominados SO y SO₂. Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano (abreviadamente en inglés THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, 5 imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

"Heteroarilo" significa un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado entre O, S y N. 10 Así que los heteroarilos incluyen heteroarilos condensados a otras clases de anillos, tales como arilos, cicloalquilo, y heterociclos que no son aromáticos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen: pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, benzioxazolilo, 15 benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoindolilo, dihidrobenzotienilo, indolizínilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, isobenzilfuranilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo, y similares. Para 20 los grupos heterociclos y heteroarilos, se incluyen los anillos y los sistemas de anillos que contienen entre 3 y 15 átomos, formando 1 - 3 anillos.

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

25 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y así pueden producirse en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros solos, mezclas diastereómeras y diastereómeros individuales. Los compuestos de la presente invención tienen un centro asimétrico en el átomo de carbono marcado con un * en la fórmula Ia. Centros 30 asimétricos adicionales pueden estar presentes dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes sobre la molécula. Cada dicho centro asimétrico producirá independientemente dos isómeros ópticos y se propone que todos los isómeros y diastereómeros ópticos posibles en las mezclas y en forma de compuestos puros o parcialmente purificados se incluyan dentro del ámbito de 35 esta invención. La presente invención significa que comprende todas las

42

formas isómeras de estos compuestos.

Alguno de los compuestos descritos en esta memoria descriptiva contienen dobles enlaces olefinicos, y salvo que se especifique otra cosa, significa que incluyen tanto los isómeros geométricos E como Z.

- 5 Alguno de los compuestos descritos en esta memoria descriptiva pueden existir en forma de tautómeros, que tienen puntos diferentes de unión de hidrógeno acompañado por uno o más desplazamientos de dobles enlaces. Por ejemplo, una cetona y su forma enol son tautómeros ceto - enol. Los tautómeros individuales así como las mezclas de los mismos están
- 10 comprendidos en los compuestos de la presente invención.

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

- 15 La síntesis independiente de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden lograr como se conoce en la técnica mediante modificaciones apropiadas de la metodología descrita en esta memoria descriptiva. Su estereoquímica absoluta se puede determinar mediante cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o intermedios cristalinos
- 20 que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

- Si se desea, se pueden separar mezclas racémicas de los compuestos de manera que se aislen los enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tal
- 25 como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereómera, seguido de la separación de los diastereómeros individuales mediante los procedimientos habituales, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. A menudo la reacción de acoplamiento es la formación de sales usando un ácido o una base
- 30 enantioméricamente puros. Después los derivados diastereómeros pueden convertirse en los enantiómeros puros mediante escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también se pueden separar directamente mediante procedimientos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, cuyos procedimientos se conocen bien en la técnica.

- 35 Alternativamente, se puede obtener cualquier enantiómero de un

46

compuesto mediante síntesis estereoselectiva usando materiales o reactivos de partida ópticamente puros de configuración conocida mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Se entenderá que, como se usa en esta memoria descriptiva, las referencias a los compuestos de fórmula estructural I significan que también incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, y también las sales que no son farmacéuticamente aceptables cuando se usan como precursores de los compuestos libres o sus sales farmacéuticamente aceptables o en otras manipulaciones de síntesis.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales de los
15 compuestos básicos comprendidos dentro del término "sal farmacéuticamente aceptable" se refieren a las sales no tóxicas de los compuestos de esta invención que generalmente se preparan haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico. Las sales representativas de los compuestos básicos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes
20 acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsalinato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato,
25 maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teocato, tosilato, trietiyoduro y valerato. Además, cuando los compuestos de la
30 invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero no se limitan a, las sales derivadas de bases inorgánicas que incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro férrico, hierro ferroso, litio, magnesio, manganeso mangánico, manganeso manganoso, potasio, sodio, cinc, y similares. Se prefieren particularmente las sales de
35 amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Las sales derivadas de bases

44

orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, 5 etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

También en el caso de un grupo de ácido carboxílico (-COOH) o de 10 alcohol que están presentes en los compuestos de la presente invención, se pueden emplear los ésteres farmacéuticamente aceptables de derivados de ácidos carboxílicos, tales como metilo, etilo, pivaloiloximetilo o derivados acilo de alcoholes, tales como acetato o maleato. Se incluyen los grupos ésteres y 15 hidrólisis para uso en forma de formulaciones de liberación sostenida o de profármacos.

Los solvatos, y en particular, los hidratos de los compuestos de fórmula estructural I se incluyen también en la presente invención.

La invención se ejemplifica con el uso de los compuestos descritos en los 20 ejemplos y en esta memoria descriptiva.

Los compuestos sujetos son útiles en un procedimiento de inhibición de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV en un paciente tal como un mamífero en necesidad de dicha inhibición que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. La presente invención se refiere al uso de los 25 compuestos descritos en esta memoria descriptiva como inhibidores de la actividad de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV.

Además de los primates, tales como los seres humanos, se pueden tratar una diversidad de otros mamíferos según el procedimiento de la presente invención. Por ejemplo, se pueden tratar los mamíferos que incluyen, pero no 30 se limitan a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otra especie bovina, ovina, equina, canina, felina, roedora o murina. Sin embargo, el procedimiento también se puede poner en práctica en otra especie, tal como especies aviares (por ejemplo, pollos).

Además la presente invención se refiere a un procedimiento para la 35 fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de la enzima

de

AS

dipeptidilpeptidasa-IV en seres humanos y animales que comprenden la combinación de un compuesto de la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El sujeto tratado en los presentes procedimientos es generalmente un mamífero, preferiblemente un ser humano, macho o hembra, en el que se desea la inhibición de la actividad de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto sujeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando el investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico.

El término "composición" como se usa en esta memoria descriptiva se propone que comprenda un producto comprendiendo los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se produce, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Dicho término en relación a la composición farmacéutica, se propone que comprenda un producto comprendiendo el (los) ingrediente (s) activo (s), y el (los) ingrediente (s) inerte (s) que forma (n) el vehículo, así como cualquier producto que se produce directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejo o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. De acuerdo con lo anterior, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden cualquier composición hecha mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. "Farmacéuticamente aceptable" quiere decir que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor del mismo.

Los términos "administración de" y o "administrando un" compuesto se deben entender que significan proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo en necesidad de tratamiento.

La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como inhibidores de la actividad de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV se puede demostrar mediante la metodología conocida en la técnica. Las constantes de

46

Inhibición se determinan como sigue. Se emplea un ensayo fluorométrico en continuo con el sustrato Gly – Pro – AMC, que se escinde mediante la DP – IV para liberar el grupo saliente fluorescente AMC. Los parámetros cinéticos que describen esta reacción son como sigue $K_m = 50 \mu\text{M}$; $k_{cat} = 75 \text{ s}^{-1}$; $k_{cat}/K_m = 1,5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Una reacción típica contiene aproximadamente enzima 50 pM, Gly – Pro – AMP 50 μM , y tampón (HEPES 100 mM, pH 7,5, 0,1 mg/ml de BSA) en un volumen de reacción total de 100 μl . La liberación de AMC se controla continuamente en un fluorómetro de placas de 96 pocillos usando una longitud de onda de excitación de 360 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm. En estas condiciones, se produce aproximadamente AMC 0,8 μM en 30 minutos a 25 grados centígrados. La enzima usada en estos estudios era proteína humana soluble (excluidos dominio transmembrana y extensión citoplásmica) producida en un sistema de expresión de baculovirus (Bac – To – Bac, Gibco BRL. Se encontró que las constantes cinéticas para la hidrólisis de Gly – Pro – AMC y GLP – 1 estaban de acuerdo con los valores de la bibliografía para la enzima nativa. Para medir las constantes de disociación de los compuestos, se añadieron soluciones de inhibidor en DMSO a las reacciones que contienen enzima y sustrato (la concentración final de DMSO es 1%). Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente usando las condiciones de reacción patrones descritas anteriormente. Para determinar las constantes de disociación (K_i), las velocidades de reacción se ajustaron mediante una regresión no lineal a la ecuación de Michaelis-Menton para inhibición competitiva. Los errores de reproducción de las constantes de disociación son típicamente menos de dos veces.

En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos tenían actividad inhibiendo la enzima dipeptidilpeptidasa-IV en los ensayos mencionados anteriormente, generalmente con una CI_{50} de menos de aproximadamente 1 μM . Tal resultado es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos en uso como inhibidores de la actividad de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV.

La enzima dipeptidilpeptidasa-IV (abreviadamente en inglés DP – IV) es una proteína de la superficie celular que se ha implicado en una amplia gama de funciones biológicas. Tiene una amplia distribución en tejidos (intestino, riñón, hígado, páncreas, placenta, timo, bazo, células epiteliales, endotelio vascular, células linfoides y mieloides, suero), y distintos tejidos y niveles de

30

42

expresión de tipo celular. La DP – IV es idéntica al marcador CD26 de activación de las células T, y puede escindir numerosos péptidos inmunorreguladores, endocrinos y neurológicos *in vitro*. Esto ha sugerido una función potencial para esta peptidasa en una diversidad de procesos patológicos en seres humanos y otras especies.

De acuerdo con lo anterior, los compuestos sujetos son útiles en un procedimiento para la prevención o tratamiento de las siguientes enfermedades, trastornos y afecciones.

Diabetes tipo II y trastornos relacionados: Está bien establecido que las incretinas GLP – 1 y GIP se inactivan rápidamente *in vivo* por la DP-IV. Los estudios con ratones deficientes en DP – IV ^(+/+) y pruebas clínicas preliminares indican que la inhibición de la DP – IV incrementa las concentraciones de estado estacionario de GLP – 1 y GIP, dando como resultado una mejora de tolerancia a la glucosa. Por analogía a GLP – 1 y GIP, es probable que otros péptidos de la familia de glucagón implicados en la regulación de la glucosa se inactiven también por la DP – IV. (por ejemplo PACAP). La inactivación de estos péptidos por la DP – IV puede también jugar una función en la homeostasis de la glucosa. Por lo tanto los Inhibidores de la DP – IV de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento de diabetes tipo II y en el tratamiento y prevención de las numerosas afecciones que acompañan a menudo a la diabetes tipo II, incluyendo el síndrome X (también conocido como síndrome metabólico), hipoglucemia reactiva, y dislipidemia diabética. La obesidad, descrita más adelante, es otra afección que se encuentra a menudo con la diabetes tipo II que puede responder al tratamiento con los compuestos de esta invención.

Las siguientes enfermedades, trastornos y afecciones están relacionadas con la diabetes tipo 2, y, por lo tanto, se pueden tratar, controlar o en algunos casos prevenir, mediante tratamiento con los compuestos de esta invención: (1) hiperglucemia, (2) tolerancia baja a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles altos de LDL, (12) aterosclerosis y su secuela, (13) reestenosis vascular, (14) síndrome de intestino irritable, (15) enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, (16) otras afecciones inflamatorias, (17) pancreatitis, (18) obesidad abdominal,

75

(19) enfermedad neurodegenerativa, (20) retinopatía, (21) nefropatía, (22) neuropatía, (23) síndrome X, (24) hiperandrogenismo ovárico (síndrome de ovario poliquístico), y otros trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente. En el síndrome X, también conocido como síndrome metabólico, se cree que la obesidad promueve la resistencia a la insulina, diabetes, dislipidemia, hipertensión, y aumento de riesgo cardiovascular. Por lo tanto, los inhibidores de la DP – IV también pueden ser útiles para tratar la hipertensión asociada a esta afección.

Obesidad: Los inhibidores de la DP – IV pueden ser útiles para el tratamiento de la obesidad. Esto se basa en los efectos inhibitorios observados en la ingestión de alimentos y vaciado gástrico de GLP – 1 y GLP – 2. La administración exógena de GLP – 1 en seres humanos disminuye significativamente la ingestión de alimentos y reduce el vaciado gástrico (Am. J. Physiol., 277: R910 - R916 (1999)). La administración ICV de GLP – 1 en ratas y ratones también tiene profundos efectos sobre la ingestión de alimentos (Nature Medicine, 2: 1254 - 1258 (1996)). Esta inhibición de alimentación no se observa en ratones GLP – 1R^(+/+), indicando que estos efectos se median a través de los receptores cerebrales de GLP – 1. Por analogía a GLP – 1, es probable que GLP – 2 también se regule por la DP – IV. La administración ICV de GLP – 2 también inhibe la ingestión de alimentos, análogos a los efectos observados con GLP – 1 (Nature Medicine, 6: 802 - 807 (2000)). Además, los estudios con ratones deficientes en DP – IV sugieren que estos animales son resistentes a la obesidad inducida por la dieta y patología asociada (por ejemplo, hiperinsulinonemia).

Deficiencia de la hormona de crecimiento: La inhibición de la DP – IV puede ser útil para el tratamiento de deficiencia de la hormona de crecimiento, basándose en la hipótesis de que el factor liberador de la hormona de crecimiento (abreviadamente en inglés GRF), un péptido que estimula la estimulación de la hormona de crecimiento desde la pituitaria anterior, se escinde por la enzima DP – IV *in vivo* (documento WO 00/56297). Los datos siguientes proporcionan evidencia de que el GRF es un sustrato endógeno: (1) el GRF se escinde eficazmente *in vitro* para generar el producto inactivo GRF[3-44] (BBA 1122: 147 - 153 (1992)); (2) el GRF se degrada rápidamente en plasma a GRF[3-44]; esto se evita por el inhibidor de la DP – IV diprotina A; y (3) el GRF[3-44] se encuentra en el plasma de un cerdo transgénico de GRF de ser humano (J.

Clin. Invest., 83: 1533 - 1540 (1989)). Así que los inhibidores de la DP – IV pueden ser útiles para el mismo espectro de indicaciones que se han considerado para los secretagogos de la hormona de crecimiento.

Lesión intestinal: El potencial para usar los inhibidores de la DP – IV para el tratamiento de lesión intestinal se sugiere por medio de los resultados de los estudios que indican que el péptido-2 similar al glucagón (abreviadamente en inglés GLP – 2), un sustrato probablemente endógeno para la DP – IV, puede mostrar efectos tróficos sobre el epitelio intestinal (Regulatory Peptides, 90: 27 - 32 (2000)). La administración de GLP – 2 da como resultado un incremento pequeño de la masa intestinal en roedores y atenúa la lesión intestinal en modelos de roedores de colitis y enteritis.

Inmunosupresión: La inhibición de la DP – IV puede ser útil para la modulación de la respuesta inmune, basándose en los estudios que implican la enzima DP – IV en la activación de células T y la elaboración de quemoquina y la eficacia de los inhibidores de la DP – IV en modelos *in vivo* de enfermedad. Se ha mostrado que la DP – IV es idéntica al CD26, un marcador de la superficie celular para células inmunes activadas. La expresión del CD26 se regula mediante la diferenciación y estado de activación de células inmunes. Se acepta generalmente que el CD26 funciona como una molécula coestimuladora en modelos *in vivo* de activación de células T. Numerosas quimioquinas contienen prolina en la penúltima posición, presumiblemente para protegerlas de la degradación por aminopeptidasas no específicas. Se ha mostrado que muchas de éstas se elaboran *in vitro* por la DP – IV. En varios casos (RANTES, LD78-beta, MDC, eotaxina, SDF-1 alfa), la escisión da como resultado una actividad alterada en los ensayos de quimiotaxia y señalización. La selectividad de los receptores también parece que se modifica en algunos casos (RANTES). Múltiples formas N-terminalmente truncadas de numerosas quimioquinas se han identificado en sistemas de cultivos celulares *in vitro*, incluyendo los productos predichos de hidrólisis de la DP – IV.

Los Inhibidores de la DP – IV han mostrado que son Inmunosupresores eficaces en modelos animales de trasplante y artritis. La propidina (Pro – Pro – difenilfosfonato), un inhibidor irreversible de la DP – IV, se mostró para la supervivencia a doble trasplante homólogo cardíaco en ratas desde el día 7 hasta el día 14 (Transplantation, 63: 1495 - 1500 (1997)). Los Inhibidores de la DP – IV se han ensayado en artritis inducida por colágeno y alquildiamina en

ratas y mostraron una atenuación estadísticamente significativa de hinchazón de la pata trasera en este modelo [Int. J. Immunopharmacology, 19:15 - 24 (1997) and Immunopharmacology, 40: 21-26 (1998)]. La DP - IV se regula hacia arriba en numerosas enfermedades autoinmunes que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto

Infección por VIH: La inhibición de la DP - IV puede ser útil para el tratamiento o prevención de infección por VIH o SIDA debido a que numerosas quimioquinas que inhiben la entrada de células de VIH son sustratos potenciales para la DP - IV (Immunology Today 20: 367 - 375 (1999)). En el caso de SDF-1 alfa, la escisión disminuye la actividad antiviral (PNAS, 95: 6331 - 6 (1998)). De este modo, la estabilización de SDF-1 alfa mediante la inhibición de la DP - IV haría esperar que disminuyese la infectividad de VIH.

Hematopoyesis: La inhibición de la DP - IV puede ser útil para el tratamiento o prevención de hematopoyesis debido a que la DP - IV puede estar implicada en hematopoyesis. Un inhibidor de la DP - IV, Val - Boro - Pro, estimulaba la hematopoyesis en un modelo de ratones de neutropenia inducida por ciclofosfamida (documento WO 99/56753).

Trastornos neuronales: La inhibición de la DP - IV puede ser útil para el tratamiento o prevención de diversos trastornos neuronales o psiquiátricos debido a que numerosos péptidos implicados en una diversidad de procesos neuronales se escinden *in vitro* por la DP - IV. Así que un inhibidor de la DP - IV puede tener un beneficio terapéutico en el tratamiento de trastornos neuronales. La endomorfina-2, beta-casomorfina, y sustancia P se ha mostrado que son todos sustratos *in vitro* para la DP - IV. En todos los casos, la escisión *in vitro* es altamente eficaz, con k_{cat}/K_m aproximadamente $10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ o mayor. En un modelo de ensayo de salto por choque eléctrico de analgesia en ratas, un inhibidor de la DP - IV mostró un efecto significativo que era independiente de la presencia de endomorfina-2 exógena (Brain Research, 815: 278 - 286 (1999)).

Los efectos neuroprotectores y neuroregenerativos de los inhibidores de la DP - IV también se evidenciaron por la capacidad de los inhibidores de proteger las neuronas motoras de la muerte celular excitotóxica, de proteger la inervación estriada de las neuronas dopaminérgicas cuando se administran al mismo tiempo que MPTP, y de promover la recuperación de la densidad de

inervación estriada cuando se proporciona de una manera terapéutica siguiendo el tratamiento con MPTP [véase Yong-Q. Wu, y col., "Neuroprotective Effects of Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase-IV In Vitro and In Vivo," Int. Conf. On Dipeptidyl Aminopeptidases: Basic, Science and Clinical Applications, September 26 - 29, 2002 (Berlín, Alemania)].

Invasión tumoral y metástasis: La inhibición de la DP – IV puede ser útil para el tratamiento o prevención de invasión tumoral y metástasis debido a que se ha observado un aumento o disminución en la expresión de varias ectopeptidasas que incluyen la DP – IV durante la transformación de células normales en un fenotipo maligno. (J. Exp. Med., 190: 301 - 305 (1999)). La regulación hacia arriba o hacia abajo de estas proteínas parece ser específica de un tipo de tejidos y células. Por ejemplo, se ha observado el aumento de expresión de CD26/DP – IV sobre linfoma de células T, leucemia linfoblástica aguda de células T, carcinomas de tiroides derivados de células, carcinomas de células basales, y carcinomas de mama. Así que, los inhibidores de la DP – IV pueden tener utilidad en el tratamiento de dichos carcinomas.

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

Motilidad de espermatozoos/contracepción masculina: La inhibición de la DP – IV puede ser útil para la alteración de la motilidad del espermatozoos y para la contracepción masculina debido a que en el fluido seminal, los prostatosomas, los orgánulos derivados de la próstata importantes para la motilidad del espermatozoos, poseen niveles muy altos de la DP – IV (Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 30: 333 - 338 (1992)).

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

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

Los compuestos de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento o prevención de uno o más de las siguientes afecciones o

enfermedades: (1) hiperglucemia, (2) tolerancia baja a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de LDL, (11) niveles altos de LDL, (12) aterosclerosis y su secuela, (13) reestenosis vascular, (14) síndrome de Intestino irritable, (15) enfermedad inflamatoria de intestino, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, (16) otras afecciones inflamatorias, (17) pancreatitis, (18) obesidad abdominal, (19) enfermedad neurodegenerativa, (20) retinopatía, (21) nefropatía, (22) neuropatía, (23) síndrome X, (24) hiperandrogenismo ovárico (síndrome de ovario poliquístico), (25) diabetes tipo II, (26) deficiencia de hormona de crecimiento, (27) neutropenia, (28) trastornos neuronales, (29) metástasis tumoral, (30) hipertrofia prostática benigna, (32) gingivitis, (33) hipertensión, (34) osteoporosis, y otras afecciones que se pueden tratar o prevenir mediante la inhibición de la DP – IV.

15 Además los compuestos sujetos son útiles en un procedimiento para la prevención o tratamiento de las enfermedades, trastornos y afecciones anteriormente mencionadas en combinación con otros agentes mencionados.

20 Cuando la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquier fármaco solo, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otro o más fármacos en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que los compuestos de fórmula I o los otros fármacos pueden tener utilidad. Dicho (s) otro (s) fármaco (s) se puede (n) administrar, mediante una vía y en una cantidad usada comúnmente para esto, contemporáneamente o
25 secuencialmente con un compuesto de fórmula I. Cuando se usa un compuesto de fórmula I contemporáneamente con otro o más fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria conteniendo dichos otros fármacos y el compuesto de fórmula I. Sin embargo, la terapia de combinación puede también incluir terapias en las que el compuesto de fórmula
30 I y otro o más fármacos se administran en diferentes programas de superposición. También se contempla que cuando se usa en combinación con uno o más ingredientes activos, los compuestos de la presente invención y los otros ingredientes activos se pueden usar a dosis menores que cuando se usan cada uno de ellos individualmente. De acuerdo con lo anterior, las
35 composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que

contienen otro o más ingredientes activos, además de un compuesto de fórmula I.

Los ejemplos de otros ingredientes activos que se pueden administrar en combinación con un compuesto de fórmula I, y bien administrados separadamente o en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero no se limitan a:

(a) otros inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (abreviadamente en inglés la DP – IV);

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

(c) la insulina o los miméticos de insulina;

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

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

(f) los antagonistas de los receptores de glucagón tales como los descritos en los documentos WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088, y WO 00/69810;

(g) GLP – 1, los miméticos de GLP – 1, y agonistas de los receptores de GLP – 1 tales como los descritos en los documentos WO00/42026 y WO00/59887;

(h) GIP y los miméticos de GIP tales como los descritos en el documento WO00/58360, y agonistas de los receptores de GIP;

(i) PACAP, los miméticos de PACAP, y agonistas de los receptores de PACAP tales como los descritos en el documento WO 01/23420;

(j) los agentes reductores de colesterol tales como (i) los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatin, itavastatina, y rosuvastatina, y otras

54

estatinas), (ii) los secuestrantes (colestiramina, colestipol, y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o las sales de los mismos, (iv) los agonistas de PPAR δ tales como los derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (v) los agonistas duales de PPAR α/γ , tal como KRP-297, (vi) los inhibidores de absorción de colesterol, tales como beta-sitosterol y ezetimiba, (vii) los inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, tal como avasimiba, y (viii) los antioxidantes, tal como probucol;

5
10 (k) los agonistas de PPAR δ , tales como los descritos en el documento WO97/28149;

(l) los compuestos antiobesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistato, los antagonistas de neuropéptidos Y₁ o Y₅, agonistas y antagonistas inversos del receptor CB-1 y, agonistas del receptor β_3 adrenérgico, los agonistas del receptor de la melanocortina, en particular los agonistas del receptor de la melanocortina-4, antagonistas de ghrelin, y los antagonistas de los receptores de la hormona concentradora de la melanina (abreviadamente en inglés MCH);

15 (m) los inhibidores del transportador ileal del ácido biliar;

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

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

20
25 (p) los activadores de la glucoquinasa (abreviadamente en inglés GKA).

Los inhibidores de la dipeptidilpeptidase-IV que se pueden combinar con los compuestos de la fórmula estructural I incluyen los descritos en los documentos WO 03/004498 (16 de enero de 2003); WO 03/004496 (16 de enero de 2003); EP 1 258 476 (20 de noviembre de 2002); WO 02/083128 (24 de octubre de 2002); WO 02/062764 (15 de agosto de 2002); WO 03/000250 (3 de enero de 2003); WO 03/002530 (9 de enero de 2003); WO 03/002531 (9 de enero de 2003); WO 03/002553 (9 de enero de 2003); WO 03/002593 (9 de enero de 2003); WO 03/000180 (3 de enero de 2003); y WO 03/000181 (3 de

SS

enero de 2003). Los compuestos inhibidores específicos de la DP – IV incluyen isoleucina tiazolidida; NVP-DPP728; P32/98; P93/01; y LAF 237.

Los compuestos antiobesidad que se pueden combinar con los compuestos de fórmula estructural I incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistato, los antagonistas de los neuropéptidos Y₁ o Y₅, los antagonistas o los agonistas inversos del receptor cannabinoide CB₁, los antagonistas del receptor de la melanocortina, en particular, los antagonistas del receptor de melanocortina-4, los antagonistas de ghrelina, y los antagonistas de los receptores de la hormona concentradora de la melanina (abreviadamente en Inglés MCH). Para una revisión de los compuestos antiobesidad que se pueden combinar con los compuestos de fórmula estructural I, véanse los documentos de S. Chaki y col., "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity," Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677 - 1692 (2001) y D. Spanswick y K. Lee, "Emerging antiobesity drugs," Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217 - 237 (2003).

Los antagonistas del neuropéptido Y₅ que se pueden combinar con los compuestos de la fórmula estructural I incluyen los descritos en la patente de Estados Unidos nº 6.335.345 (1 de enero de 2002) y el documento WO 01/14376 (1 de marzo de 2001); y los compuestos específicos identificados como GW 59884A; GW 569180A; LY366377; y CGP-71683A.

Los antagonistas del receptor cannabinoide CB₁ que se pueden combinar con los compuestos de fórmula I incluyen los descritos en la publicación PCT WO 03/007887; la patente de Estados Unidos nº 5.624.941, tal como rimonabant; la publicación PCT WO 02/076949, tal como SLV-319; la patente de Estados Unidos nº 6.028.084; la publicación PCT WO 98/41519; la publicación PCT WO 00/10968; la publicación PCT WO 99/02499; la patente de Estados Unidos nº 5.532.237; y la patente de Estados Unidos nº 5.292.736.

Los agonistas del receptor de la melanocortina que se pueden combinar con los compuestos de la fórmula estructural I incluyen los descritos en los documentos WO 03/009847 (6 de febrero de 2003); WO 02/068388 (6 de septiembre de 2002); WO 99/64002 (16 de diciembre de 1999); WO 00/74679 (14 de diciembre de 2000); WO 01/70708 (27 de septiembre de 2001); y WO 01/70337 (27 de septiembre de 2001) así como los descritos en J.D. Speake y col., "Recent advances in the development of melanocortin-4

159

56

receptor agonists," Expert Opin. Ther. Patents, 12: 1631 - 1638 (2002).

La utilidad potencial de activadores seguros y eficaces de la glucoquinasa (abreviadamente en Ingles GKA) para el tratamiento de diabetes se describe en J. Grimsby y col., "Allosteric Activators of Glucokinase: Potential Role In Diabetes Therapy," Science, 301: 370 - 373 (2003).

Las combinaciones anteriores incluyen las combinaciones de un compuesto de la presente invención no solamente con otro compuesto activo, sino con otros dos o más compuestos activos. Los ejemplos no limitantes incluyen las combinaciones de los compuestos que tienen la fórmula I con otros dos o más seleccionados entre biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la HGM-CoA reductasa, agonistas de PPAR, inhibidores de PTP-1B, otros inhibidores de la DP - IV, y compuestos antiobesidad.

Del mismo modo, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevención/supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de la presente invención. Dichos otros fármacos se pueden administrar, mediante una vía y en una cantidad comúnmente usada para eso, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa contemporáneamente con otro o más fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. De acuerdo con lo anterior, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen también otro o más ingredientes activos, además de un compuesto de la presente invención.

La relación entre el peso del compuesto de la presente invención y el segundo ingrediente activo se puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con otro agente, la relación entre el peso del compuesto de la presente invención y el otro agente generalmente variará entre aproximadamente 1000:1 y aproximadamente 1:1000, preferiblemente entre aproximadamente 200:1 y aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos también generalmente estarán entre el intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, se debería usar una

20

52

dosis eficaz de cada ingrediente activo.

En dichas combinaciones el compuesto de la presente invención y se pueden administrar otros ingredientes activos separadamente o en conjunción. Además, la administración de un elemento puede ser antes de, simultánea, o posterior a la administración de otro (s) agente (s).

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante las vías oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), mediante pulverización de inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica de administración y se pueden formular, solos o conjuntamente, en formulaciones de dosificación unitaria adecuadas conteniendo vehículos, adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales apropiados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, ganado vacuno, ovejas, perros, gatos, monos, etc., los compuestos de la invención son eficaces para uso en seres humanos.

Las composiciones farmacéuticas para los compuestos de esta invención se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los procedimientos incluyen la etapa de llevar al ingrediente activo en asociación con el vehículo que constituye uno o más ingredientes adicionales. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan llevando uniforme e íntimamente el ingrediente activo en asociación con un vehículo líquido o vehículo sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, configurando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto objeto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso o afección patológica. Como se usa en esta memoria descriptiva el término "composición" propone comprender un producto que comprende los ingredientes específicos en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se produce, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o

61

gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones propuestas para uso oral se pueden preparar según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de las composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o

5 más agentes seleccionados entre el grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente estéticas y aceptables. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en

10 mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granuladores y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes

15 lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar recubiertos o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo tal como

20 monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir mediante las técnicas descritas en las patentes de Estados Unidos números 4.256.109, 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos de liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma

25 de cápsulas duras de gelatina en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o en forma de cápsulas blandas de gelatina en las que el ingrediente se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de parafina, aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos agentes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes

35 o humectantes puede ser un fosfatido de agente natural, por ejemplo lecitina, o

productos de condensación de un óxido de alquilleno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxetileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietilenado, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y los agentes aromatizantes se pueden añadir para proporcionar una preparación oral aceptable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y los gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo los agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes, pueden también estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar presentes en forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o las mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo

60

semilla de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y los productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietilenado. Las emulsiones también
5 pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión
15 inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites estériles, estables se emplean convencionalmente como un medio de
20 disolvente o de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite estable suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

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

30 Para uso tópico, se emplean cremas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. (Para propósitos de esta aplicación, la aplicación tópica incluirá lavados de boca y gárgaras.)

La composición y procedimiento farmacéutico de la presente invención
35 puede además comprender otros compuestos terapéuticamente activos como

/

se describen en esta memoria descriptiva que habitualmente se aplican en el tratamiento de afecciones patológicas anteriormente mencionadas.

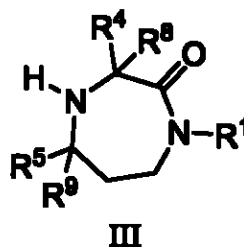
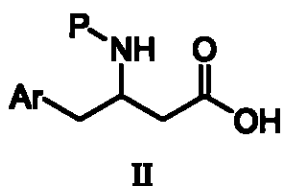
En el tratamiento o prevención de afecciones que requieren la inhibición de la actividad de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV un nivel de dosificación apropiado estará generalmente entre aproximadamente 0,01 y 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día que se puede administrar en dosis individuales o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación estará entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 250 mg/kg al día; más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 100 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede estar entre aproximadamente 0,01 y 250 mg/kg al día, aproximadamente entre aproximadamente 0,05 y 100 mg/kg al día, o entre aproximadamente 0,1 y 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo la dosificación puede estar entre 0,05 y 0,5, entre 0,5 y 5 o entre 5 y 50 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen entre 1,0 y 1000 mg del ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

Cuando se trata o previene la diabetes mellitus y/o la hiperglucemia o hipertrigliceridemia u otras enfermedades para los que están indicados los compuestos de la presente invención, generalmente se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran en una dosificación diaria de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente proporcionado en forma de una dosis individual diaria o dosis divididas dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los mamíferos, la forma de dosificación diaria total está entre aproximadamente 1,0 mg y aproximadamente 1000 mg, preferiblemente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 50 mg. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente estará entre aproximadamente 7 mg y aproximadamente 350 mg. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

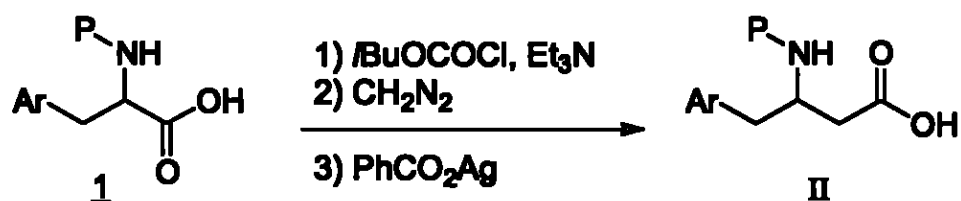
Sin embargo, se entenderá, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular se puede variar y dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y longitud de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, forma y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y el huésped que se somete a terapia.

En los siguientes esquemas y ejemplos se ilustran varios procedimientos para preparar los compuestos de esta invención. Los materiales de partida se preparan según los procedimientos conocidos en la técnica o ilustrados en esta memoria descriptiva.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de intermedios de beta-aminoácidos tales como los de fórmula II e intermedios de hexahidrodiazepinona sustituidos tales como los de la fórmula III, usando las condiciones de acoplamiento de péptidos habituales seguido de desprotección. La preparación de estos intermedios se describe en los siguientes esquemas.



en las que Ar, R₁, R₄, R₅, R₈, y R₉ son como se ha definido anteriormente y P es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como terc-butoxicarbonilo (abreviadamente en inglés BOC), benziloxycarbonilo (abreviadamente en inglés Cbz), o 9-fluorenilmetoxycarbonilo (abreviadamente en inglés Fmoc).

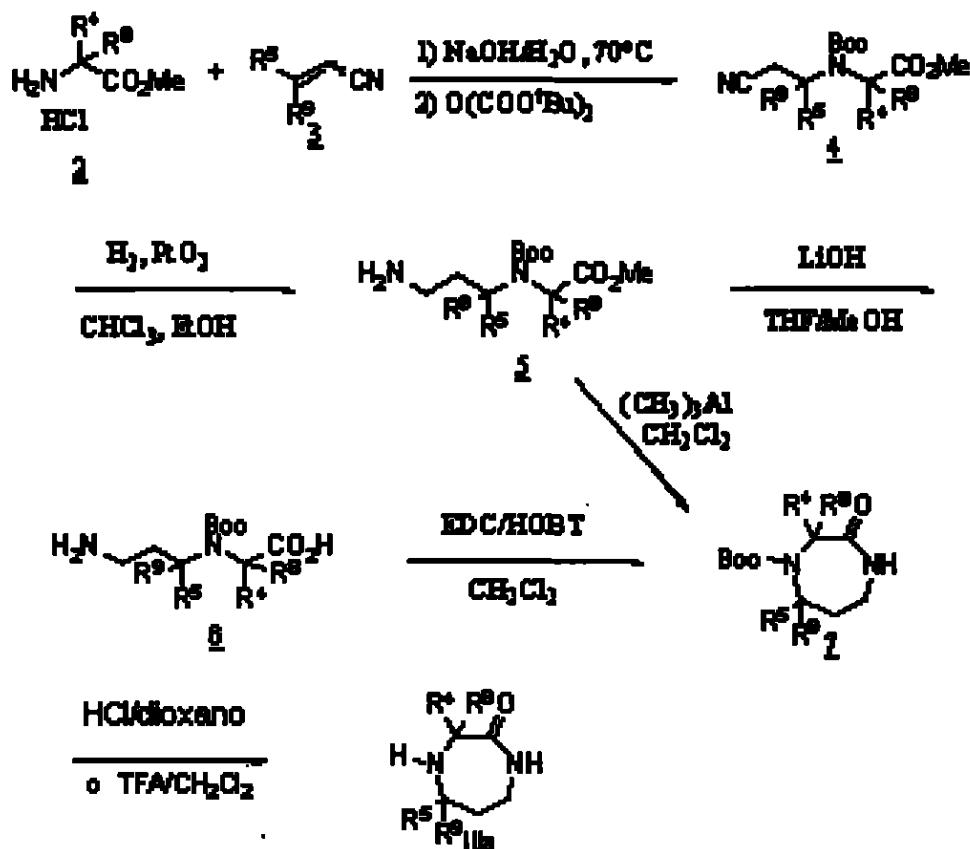
ESQUEMA 1

5

Los compuestos de fórmula II están comercialmente disponibles, se conocen en la bibliografía o se pueden preparar convenientemente mediante una diversidad de procedimientos familiares para los expertos en la técnica. Una vía común se ilustra en el esquema 1. El alfa-aminoácido **1** protegido, que puede estar comercialmente disponible o se prepara fácilmente a partir del correspondiente aminoácido mediante protección, usando, por ejemplo, dicarbonato de di-*tert*-butilo (para P = BOC), cloruro de carbobenciloxi (para P = Cbz), o *N*-(9-fluorenilmetoxycarboniloxi)succinimida (para P = Fmoc), se trata con cloroformiato de isobutilo y una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, seguido de diazometano. Después la diazocetona resultante se trata con benzoato de plata en un disolvente tal como metanol o dioxano acuoso y se puede someter a sonicación siguiendo el procedimiento de Sewald y coll., *Synthesis*, 837 (1997) con el fin de proporcionar el beta-aminoácido II. Como entenderán los expertos en la técnica, para la preparación de los beta-aminoácidos II enantioméricamente puros, se pueden usar los alfa-aminoácidos **1** enantioméricamente puros. Las vías alternativas a los intermedios de los beta-aminoácidos II protegidos se pueden encontrar en las siguientes revisiones: E. Juaristi, Enantioselective Synthesis of α -Amino Acids, Ed., Wiley-VCH, Nueva York: 1997; Juaristi y col., Aldrichimica Acta, 27: 3 (1994); y Cole y col., Tetrahedron, 32: 9517 (1994).

25

ESQUEMA 2

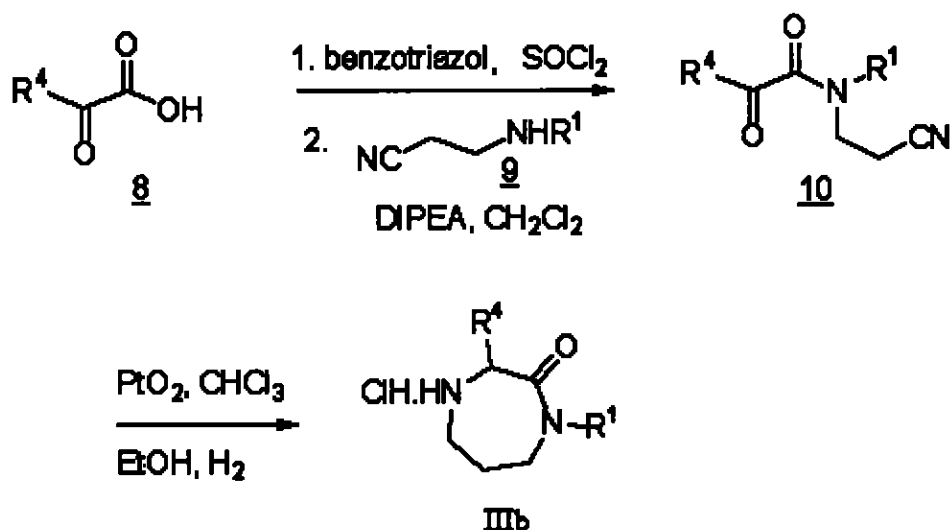


- Los compuestos de fórmula III están comercialmente disponibles, se conocen en la bibliografía o se pueden preparar convencionalmente mediante una diversidad de procedimientos familiares para los expertos en la técnica. Un procedimiento conveniente en el que R^1 es hidrógeno se muestra en el esquema 2. El aminoéster 2, usado convenientemente en forma de su sal clorhidrato, se condensa con el acrilonitrilo 3 y se protege el grupo amino del producto formado, por ejemplo, en forma de su derivado *tert*-butoxycarbonilo (abreviadamente en inglés Boc), para proporcionar 4, que se reduce a la amina primaria 5. La ciclación de 5 a hexahidrodiazepinona 7 *N*-protegida se puede llevar a cabo usando trimetilamonio. Alternativamente, el aminoéster 5 se puede hidrolizar a ácido 6 y ciclarse usando los reactivos de acoplamiento de aminoácidos tales como EDC para proporcionar en intermedio 7. La

63

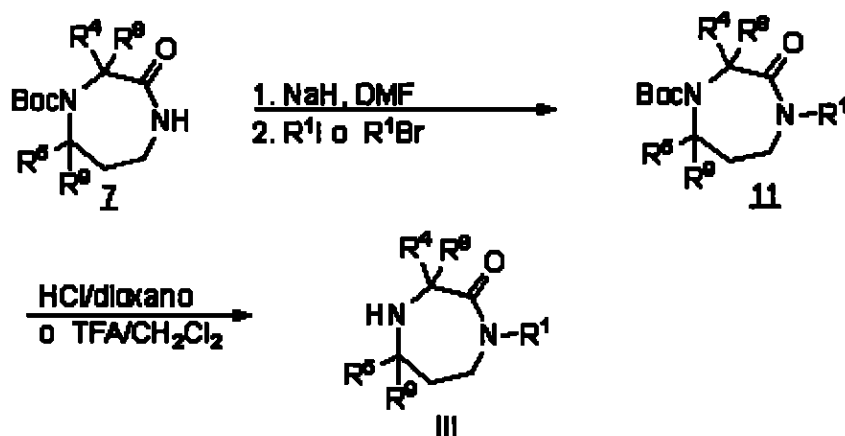
desprotección, por ejemplo, en el caso de Boc, mediante tratamiento con ácido tal como cloruro de hidrógeno en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano, proporciona el intermedio IIIa.

5

ESQUEMA 3

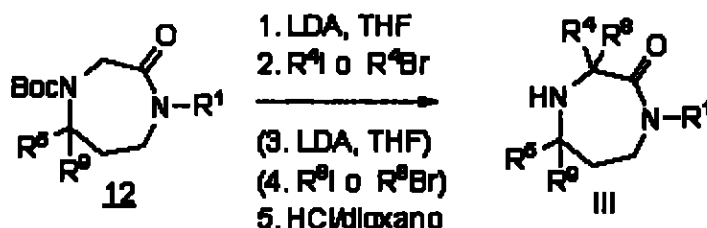
Un procedimiento alternativo de preparación de hexahidro diazepinona IIIb (en el que R^5 , R^8 , y R^9 son hidrógeno) se muestra en el esquema 3. Los α -cetoácidos **8**, tal como el ácido pirúvico, se pueden condensar con un aminopropionitrilo **9** para proporcionar las cianoetiloxopropanoamidas **10**, que se puede ciclar de manera reductora a hexahidro diazepinona IIIb con un agente reductor tal como óxido de platino e hidrógeno.

64

ESQUEMA 4

Los intermedios de hexahidro diazepinona III e intermedios para su síntesis se pueden modificar de diversas formas. Por ejemplo, el nitrógeno amida del intermedio 7, preparado como se esboza en el esquema 2, se puede alquilar mediante desprotonación con una base tal como hidruro sódico seguido de tratamiento con un haluro de alquilo como se muestra en el esquema 4. La desprotección del intermedio 11 resultante proporciona el intermedio III.

10

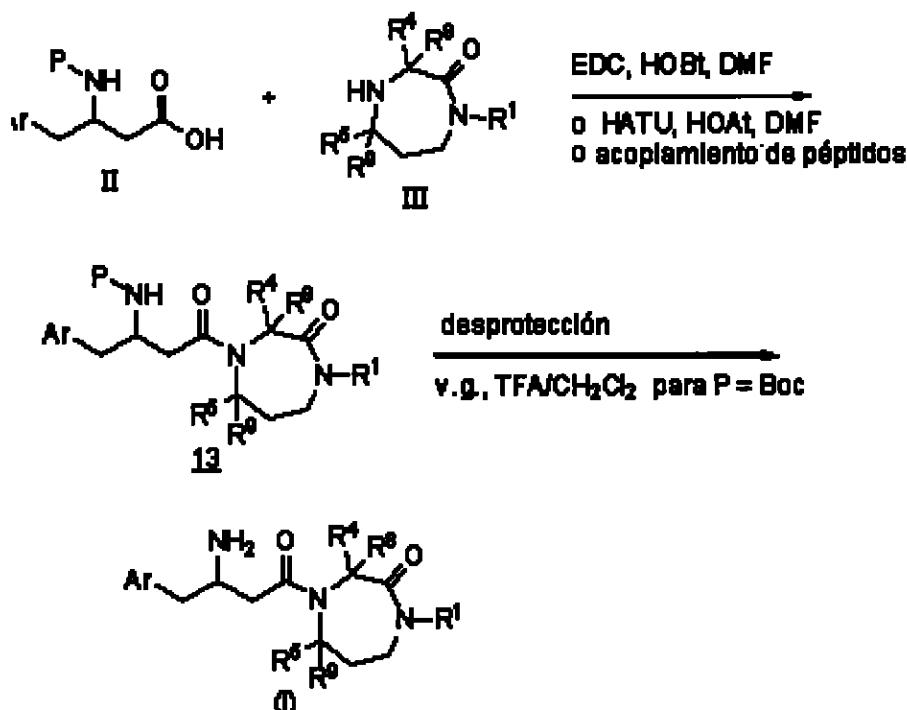
ESQUEMA 5

Otro ejemplo se ilustra en el esquema 5. La hexahidro diazepinona 12 protegida, que se puede preparar como se ha descrito para el intermedio 11 en el esquema 4 en el que R^4 y R^8 son hidrógeno, o mediante la protección del intermedio IIIa del esquema 3 en el que R^5 es hidrógeno, se puede alquilar usando bases tal como LDA seguido de tratamiento con diversos haluros de alquilo. El procedimiento se puede repetir para instalar un segundo grupo alquilo R^8 . La desprotección proporciona el intermedio III.

20

62

ESQUEMA 6



Los intermedios II y III se acoplan en condiciones de acoplamiento de péptidos habituales, por ejemplo, usando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol (abreviadamente en inglés EDC/HOBT) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (abreviadamente en inglés DMF) o diclorometano durante 3 a 48 horas a temperatura ambiente para proporcionar el intermedio 13 como se muestra en el esquema 6. En algunos casos, el intermedio III puede ser una sal, tal como un clorhidrato o una sal del ácido trifluoroacético, y en estos casos es conveniente añadir una base, generalmente *N,N*-diisopropiletilamina, a la reacción de acoplamiento. Después el grupo protector se retira con, por ejemplo, ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno metanólico en el caso de Boc para proporcionar la amina I deseada. El producto se purifica, si es necesario, mediante recristalización, trituración, cromatografía preparativa en capa fina, cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, tal como con un aparato Blotage ®, o HPLC. Los compuestos que se purifican mediante HPLC se pueden aislar en forma de la sal correspondiente. La purificación de los intermedios se logra de la misma manera.

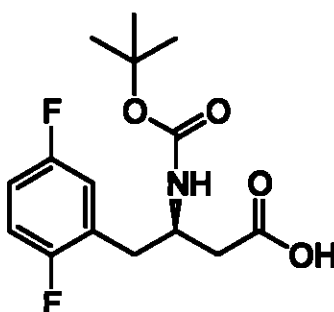
En algunos casos el producto I o los intermedios sintéticos ilustrados en los esquemas anteriores se pueden modificar posteriormente, por ejemplo,

71

mediante la manipulación de los sustituyentes en Ar, R¹, R⁴, o R⁵. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, reducción, oxidación, alquilación, acilación, y reacciones de hidrólisis que conocen comúnmente los expertos en la técnica.

- 5 En algunos casos se puede variar el orden de llevar a cabo los esquemas de reacción anteriormente mencionados para facilitar la reacción o evitar los productos de reacción no deseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan de manera que la invención se puedan entender más completamente. Estos ejemplos son solamente ilustrativos y no se deben
- 10 construir como limitantes de la invención de ninguna manera.

INTERMEDIO 1



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

Etapas A: (R,S)-N-(*tert*-Butoxicarbonil)-2,5-difluorofenilalanina

- A una solución de 0,5 g (2,49 mmoles) de 2,5-difluoro-DL-fenilalanina en 5 mL de *tert*-butanol se añadieron secuencialmente 1,5 mL de solución de
- 20 hidróxido sódico acuoso 2 N y 543 mg de dicarbonato de di-*tert*-butilo. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice,
- 25 97:2:1 diclorometano:metanol:ácido acético) para proporcionar el compuesto del título.

EM 302 (M + 1).

Etapas B: (R,S)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-1-diazo-4-(2,5-difluorofenil)butan-2-ona

A una solución de 2,23 g (7,4 mmoles) de (*R,S*)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-2,5-difluorofenilalanina en 100 mL de éter dietílico a 0°C se añadieron secuencialmente 1,37 mL (8,1 mmoles) de trietilamina y 0,931 mL (7,5 mmoles) de cloroformiato de isobutilo y se agitó la reacción a esta temperatura durante 15 min. Después se añadió una solución etérea enfriada de diazometano hasta que persistió el color amarillo y se continuó la agitación durante 16 horas adicionales. Se inactivó el exceso de diazometano mediante la adición gota a gota de ácido acético, y la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico al 5%, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4:1 de hexano:acetato de etilo) proporcionó la diacetona.

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

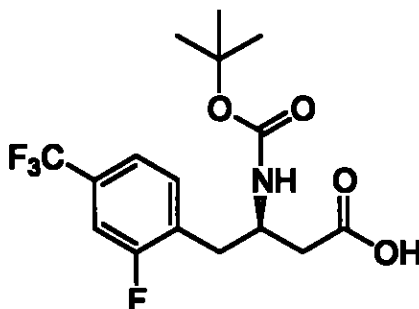
Etapas C: **Ácido** **(3*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,5-difluorofenil)butanoico**

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

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 7,21 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,10 (s a, 1H), 5,05

(m, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

INTERMEDIO 2



5

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

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

10

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

15

20

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

25

Etapas B: Éster metílico de (R)-N-(*tert*-butoxicarbonil)-2-fluoro-4-trifluorometilfenilalanina

A una solución de 5,5 g (15 mmoles) de (2R,5S)-2,5-dihidro-3,6-

71

dimetoxi-2-(2'-fluoro-4'-(trifluorometil)bencil)-5-isopropilpirazina en 50 mL de una mezcla de acetonitrilo:diclorometano (10:1) se añadieron 80 mL de ácido trifluoroacético acuoso 1 N. La reacción se agitó durante 6 h y se retiraron los disolventes orgánicos a vacío. Se añadió carbonato sódico hasta que la
5 solución se hizo básica (>pH 8), y después la reacción se diluyó con 100 mL de tetrahidrofurano y se añadieron 10 g (46 mmoles) de carbonato de di-*terc*-butilo. La suspensión resultante se agitó durante 16 h, se concentró a vacío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y, se concentró a vacío. La purificación mediante
10 cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 20% en hexanos) produjo el compuesto del título.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 7,38 - 7,28 (m, 3H), 5,10 (d a, 1H), 4,65 - 3,98 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,32 - 3,25 (m, 1H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Etapas C: (R)-N-(*terc*-Butoxicarbonil)-2-fluoro-4-trifluorometil)fenilalanina

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

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) 7,45 - 7,38 (m, 3H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H, $J = 9,6, 13,5$ Hz), 1,44 (s, 9H).

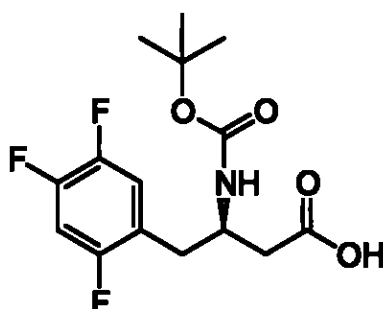
25 Etapas D: Ácido (3R)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]butanoico

A una solución de 3,4 g (9,7 mmoles) del producto de la etapa C en 60 mL de tetrahidrofurano a 0°C se añadieron secuencialmente 2,3 mL (13 mmoles) de diisopropiletilamina y 1,7 mL (13 mmoles) de cloroforniato de
30 isobutilo y se agitó la reacción a esta temperatura durante 30 minutos. Después se añadió una solución etérea enfriada de diazometano hasta que persistió el color amarillo y se continuó la agitación durante 16 horas adicionales. Se inactivó el exceso de diazometano mediante la adición gota a gota de ácido acético, y la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente
35 con ácido clorhídrico al 5%, solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y

salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 9:1 de hexano:acetato de etilo) produjo 0,5 g de diacetona. A una solución de 0,5 g (1,33 mmoles) de la diacetona disuelta en 100 mL de metanol a 0°C se añadieron secuencialmente 0,7 mL (4 mmoles) de diisopropiletilamina y 32 mg (0,13 mmoles) de benzoato de plata. La reacción se agitó durante 2 horas antes de diluir con acetato de etilo y lavar secuencialmente con ácido clorhídrico 2 N, bicarbonato sódico acuoso saturado, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío y se disolvió en 50 mL de una mezcla de tetrahidrofurano:metanol:hidróxido de litio acuoso 1 N (3:1:1) y se agitó a 50°C durante 3 horas. Se enfrió la reacción, se acidificó con ácido clorhídrico al 5% y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido espumoso.

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

INTERMEDIO 3



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

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

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

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): 7,01 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,64 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 0,99 (d, 3H, $J = 8$ Hz), 0,62 (d, 3H, $J = 8$ Hz).

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

5 A una solución de 3,81 g (11,6 mmoles) de (2S, 5R)-2,5-dihidro-3,6-dimethoxi-2-isopropil-5-(2',4',5'-trifluorobencil)pirazina en 20 mL de acetonitrilo se añadieron 20 mL de ácido clorhídrico 2 N. Se agitó la reacción durante 72 h y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en 30 mL de diclorometano y 10 mL (72 mmoles) de trietilamina y se añadieron 9,68 g (44,8 mmoles) de dicarbonato de di-*tert*-butilo. Se agitó la reacción durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, (gel de sílice, 9:1 hexanos:acetato de etilo) para producir el compuesto del título.

15 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 6,99 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

Etapa C: (R)-N-(*tert*-Butoxicarbonil)-2,4,5-trifluorofenilalanina

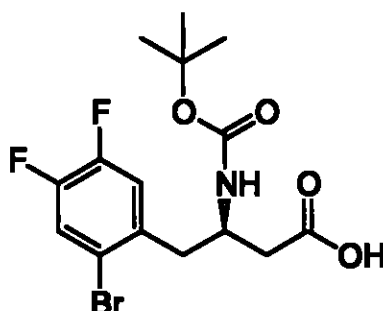
20 El compuesto del título (2,01 g) se preparó a partir de 2,41 g (7,5 moles) de éster metílico de (R)-N-(*tert*-butoxicarbonil)-2,4,5-trifluorofenilalanina usando el procedimiento descrito para el intermedio 2, etapa C. CL-EM 220,9 ($M+1$ – BOC).

Etapa D: Ácido (3R)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butanoico

25 A una solución de 0,37 g (1,16 mmoles) de (R)-N-(1,1-dimetiletoxycarbonil)-2,4,5-trifluorofenilalanina en 10 mL de éter dietílico a -20 °C se añadieron secuencialmente 0,193 mL (1,3 mmoles) de trietilamina 0,18 mL (1,3 mmoles) de cloroformato de isobutilo, y se agitó la reacción a esta temperatura durante 15 min. Después se añadió una solución etérea enfriada de diazometano hasta que persistió el color amarillo y se continuó la agitación durante 1 hora. Se inactivó el exceso de diazometano mediante la adición gota a gota de ácido acético, y la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. La

- purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 3:1 de hexano:acetato de etilo) produjo 0,36 g de diacetona. A una solución de 0,35 g (1,15 mmoles) de la diacetona disuelta en 12 ml de 1,4-dioxano:agua (5:1) se añadieron 26 mg (0,113 mmoles) de benzoato de plata. Se sonicó la solución
- 5 resultante durante 2 horas antes de diluir con acetato de etilo y lavando secuencialmente con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, secando sobre sulfato de magnesio y concentrando a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 97:2:1 de diclorometano:metanol:ácido acético) produjo el compuesto del título.
- 10 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) 7,06 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,06 (s a, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

INTERMEDIO 4



15 Ácido (3R)-4-(2-bromo-4,5-difluorofenil)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-butanolco.

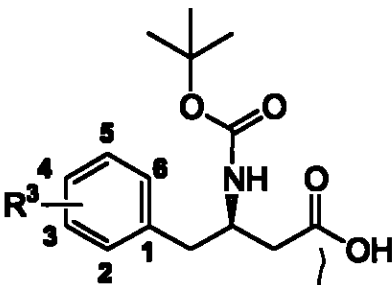
- A una solución de 2,4 g (10 mmoles) de ácido 2-bromo-4,5-difluorobenzoico [preparado según el procedimiento de Braish y col., Syn. Comm., 3067 - 3074 (1992)] en 75 mL de tetrahidrofurano se añadieron 2,43 g
- 20 (15 mmoles) de carbonildiimidazol. La solución se calentó a reflujo durante 3,5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 0,38 g (10 mmoles) de borohidruro de sodio en 15 ml de agua. La reacción se agitó durante 10 minutos y se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato sódico al 10%. La fase orgánica se lavó dos veces con agua caliente,
- 25 salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4:1 de hexano:acetato de etilo) proporcionó 1,9 g de alcohol 2-bromo-4,5-difluorobencílico. A una solución de 1,9 g (8,4 mmles) de alcohol 2 bromo-4,5-

5 difluorobencílico en 30 mL de diclorometano a 0°C se añadieron 3,4 g (10 mmoles) de tetrabromuro de carbono y 2,7 g (10 mmoles) de trifenilfosfina. Se agitó la reacción durante 2 h a esta temperatura, el disolvente se retiró a vacío y se agitaron los residuos con 100 mL de éter dietílico. Se filtró la solución, se concentró a vacío, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20:1 de hexano:acetato de etilo) para producir 2,9 g de bromuro de 2-bromo-4,5-difluorobencilo con tetrabromuro de carbono que se usó sin posterior purificación. Usando los procedimientos esbozados para la preparación de los intermedios 2 – 4, el derivado de bromuro de bencilo se convirtió en el compuesto del título.

CL – EM 394 (M + 1).

15 Siguiendo esencialmente los procedimientos seguidos esbozados para la preparación de los intermedios 1 – 4, se prepararon los intermedios de la tabla 1.

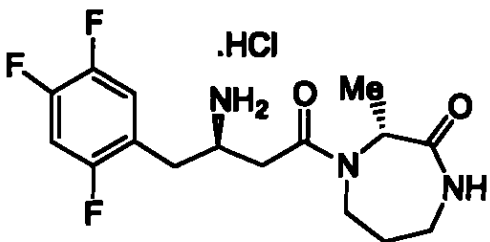
TABLA 1



Intermedio	R ³	Datos seleccionados de ¹ H RMN (CD ₃ OD)
5	2-F,4-Cl,5-F	7,11 (dd, 1 H, J = 8,9, 6,4 Hz), 7,03 (dd, 1 H, J = 9,0, 6,6)
6	2-F,5-Cl	7,27 (dd, 1 H, J = 6,4, 2,5 Hz), 7,21 (m, 1 H), 7,03 (t, 1 H, J = 9,2 Hz)
7	2-Me,5-Cl	7,16 (d, 1 H, J = 1,8 Hz), 7,11-7,07 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H)

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

EJEMPLO 1



5 Clorhidrato de (3R)-4-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanol]-hexahidro-3-metil-2H-1,4-diazepin-2-ona

Etapas A: N-(terc-Butoxicarbonil)-N-(2-clanoetil)-D-alaninato de metio

10 A una suspensión agitada de clorhidrato del éster metílico de D-alanina (2,0 g) y solución acuosa de hidróxido sódico 5 N (2,9 mL) en agua (15 mL) a 0°C, se añadió acrilonitrilo (1,1mL). Se agitó la mezcla resultante a 70°C durante 3,5 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió dicarbonato de di-terc butilo (30 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante dos días. Se

diluyó la mezcla de reacción durante con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice, 2:3 de acetato de etilo/hexano) para producir *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-(2-cianoetil)-D-alaninato de metilo.

Etapas B: *N*-(3-aminopropil)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-D-alaninato de metilo

A una solución de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*N*-(2-cianoetil)-D-alaninato de metilo (1,5 g) en etanol (80 mL) y cloroformo (1,4 mL) se añadió óxido de platino (350 mg), y se agitó la mezcla de reacción en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite, y se lavó el Celite con metanol y diclorometano. El filtrado se concentró para proporcionar *N*-(3-aminopropil)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-D-alaninato de metilo en forma de un residuo oleoso.

15

Etapas C: (2*R*)-Hexahidro-2-metil-3-oxo-1*H*-1,4-diazepina-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución 2 *M* de trimetilaluminio en diclorometano (30 mL) se añadió lentamente a una solución de *N*-(3-aminopropil)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-D-alaninato de metilo (11,5 g) en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días y después se vertió en un matraz que contenía 30 g de Celite. Se agitó la mezcla y se inactivó mediante la adición lenta de ~10 mL de solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se añadieron sulfato sódico (20 g) y metanol (50 mL). Se agitó la mezcla durante 1 h, después se filtró. Se lavaron los sólidos con 5% de metanol/diclorometano. Se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo secuencialmente con 4, 6, 7 y 12% de 10:1 de metanol/hidróxido sódico acuoso concentrado en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título conteniendo menos de 3% del isómero (3*S*).

30

CL/EM 228,9 (*M*+1).

Etapas D: Clorhidrato de (3*R*)-hexahidro-3-metil-2*H*-1,4-diazepina-2-ona

(2*R*)-Hexahidro-2-metil-3-oxo-1*H*-1,4-diazepina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la etapa anterior se disolvió en cloruro de hidrógeno 4 *M* en

35

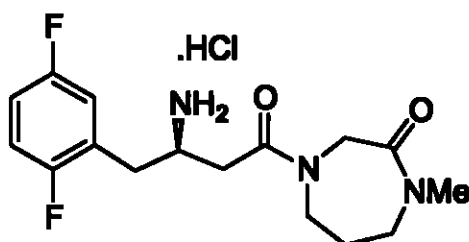
dioxano y se evaporó después de 2,5 h para proporcionar la sal clorhidrato del compuesto deseado.

Etapa E: (3R)-4-[(3R)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]hexahidro-3-metil-2H-1,4-diazepin-2-ona

5 A una solución de *N*-metilmorfolina (0,38 mL) y ácido (3R)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (1,0 g) en 20 mL de diclorometano a -20 °C se añadió cloroformiato de isobutilo (0,39 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se añadieron clorhidrato de (3R)-
10 hexahidro-3-metil-2H-1,4-diazepin-2-ona (500 mg) y *N*-metilmorfolina (0,40 mL) en diclorometano (5 mL) y DMF (8 mL). La mezcla se agitó durante 28 h, inicialmente a -20°C y después con ligero calentamiento hasta temperatura ambiente. Se inactivó la reacción mediante la adición de una solución saturada de cloruro amónico y se extrajo secuencialmente con diclorometano y acetato
15 de etilo. La fase orgánica combinada se lavó secuencialmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, 3 a 7% de 10:1 de metanol:hidróxido amónico concentrado en diclorometano) para proporcionar el producto acoplado. Éste se purificó posteriormente disolviendo el producto en una
20 mezcla de etanol (7,5 mL) y hexano (16 mL) a 50°C. Se dejó que la solución se enfriara hasta temperatura ambiente durante una noche, y después se situó en el refrigerador durante 3 horas. Se recogió el sólido y se lavó con 5% de etanol/hexano para proporcionar el compuesto del título.

25 **Etapa F:** Clorhidrato de (3R)-4-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]hexahidro-3-metil-2H-1,4-diazepin-2-ona
(3R)-4-[(3R)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]hexahidro-3-metil-2H-1,4-diazepin-2-ona de la etapa E se
trató con cloruro de hidrógeno 4 *N* en dioxano, se agitó durante 2,5 h y se
30 evaporó para producir el compuesto del título. LC/MS 344.1 (M+1).

EJEMPLO 2



Clorhidrato de 4-[(3R)-3-amino-4-(2,5-difluorofenil)butanol]hexahidro-1-metil-2H-1,4-diazepin-2-ona

5 **Etapas A:** **N-(3-Aminopropil)-N-(*terc*-butoxicarbonil)glicinato de metilo**

El compuesto del título se preparó a partir del clorhidrato del éster metílico de glicina siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 1, etapas A - B.

CL/EM 241,0 (M+1).

10

Etapas B: **Hexahidro-3-oxo-1H-1,4-diazepina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de N-(3-aminopropil)-N-(*terc*-butoxicarbonil)glicinato de metilo (10,2 g) en tetrahidrofurano (THF)/metanol (2/1, 300 mL) se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 1 M (60 mL). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 20 mL adicionales de una solución acuosa de hidróxido de litio y se agitó la mezcla durante 6 horas. Se retiró el disolvente a presión reducida, y el residuo se disolvió en 50 mL de metanol y 200 mL de tolueno y se concentró a vacío. Al residuo en diclorometano (300 mL) se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (abreviadamente en inglés EDC, 9,6 g) y 1-hidroxibenzotriazol (abreviadamente en inglés HOBT, 6,8 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días, después se trató con solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 4 a 5% de metanol/hidróxido amónico acuoso (10:1) en diclorometano) para producir el compuesto del título. EL/EM 215,0 (M+1).

Etapas C: **Hexahidro-4-metil-3-oxo-1H-1,4-diazepina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

30 Se añadió hidruro de sodio (103 mg) a una solución agitada de

hexahidro-3-oxo-1*H*-1,4-diazepina-1-carboxilato de *tert*-butilo en DMF (5 mL) a 0°C. Después de 1 h, se añadió yodometano (0,15 mL), y la mezcla resultante se agitó a 0°C, después a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, y se concentró para proporcionar el producto, que se usó sin purificación adicional.

Etapas D: Clorhidrato de hexahidro-1-metil-2*H*-1,4-diazepin-2-ona

10 Hexahidro-4-metil-3-oxo-1*H*-1,4-diazepina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en el ejemplo 2, etapa C se disolvió en cloruro de hidrógeno 4 *M* en dioxano 2,5 h para proporcionar el compuesto del título.

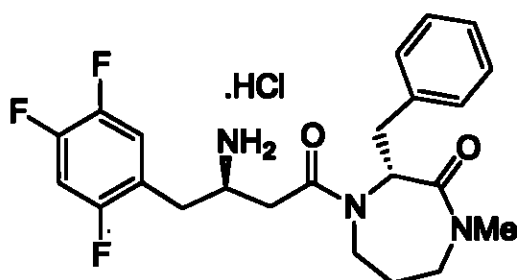
Etapas E: 4-[(3*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,5-difluorofenil)butanoil]hexahidro-1-metil-2*H*-1,4-diazepin-2-ona

15 A una mezcla agitada de ácido (3*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,5-difluorofenil)butanoico (40 mg), EDC (29 mg), y HOBt (21 mg) en diclorometano se añadió trietilamina (0,042 mL) y clorhidrato de hexahidro-1-metil-2*H*-1,4-diazepin-2-ona (33 mg). Se agitó la mezcla resultante a 20 temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, 8% de 10:1 de metanol/hidróxido amónico concentrado en diclorometano) para producir el compuesto del título.

25 **Etapas D:** 4-[(3*R*)-3-Amino-4-(2,5-difluorofenil)butanoil]hexahidro-1-metil-2*H*-1,4-diazepin-2-ona

(3*R*)-4-[(3*R*)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]-4-(2,5-trifluorofenil)butanol]hexahidro-3-metil-2*H*-1,4-diazepin-2-ona de la etapa E se trató con cloruro de hidrógeno 4 *N* en dioxano, se agitó durante 4 h y se 30 evaporó para producir el compuesto del título. CL/EM 326,0 (*M* + 1).

EJEMPLO 3



Clorhidrato de (3R)-4-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-bencilhexahidro-1-metil-2H-1,4-diazepin-2-ona

5 Etapa A: 2-Bencilhexahidro-4-metil-3-oxo-1H-1,4-diazepina-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución agitada de hexahidro-4-metil-3-oxo-1H-1,4-diazepina-1-carboxilato de *tert*-butilo, preparado como se ha descrito en el ejemplo 2, etapa C (180 mg), en THF (8 mL) a -78°C se añadió una solución de disopropilamida de litio (abreviadamente en inglés LDA) (1,5 M en ciclohexano, 0,53 mL). Después que la mezcla se agitó durante 40 min, se añadió bromuro de bencilo (0,28 mL). La mezcla resultante se continuó en agitación a -78°C durante 6 h. Después la mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro amónico, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía (gel de sílice, 2% de metanol/diclorometano) para producir el compuesto del título.

20 Etapa B: Clorhidrato de 3-bencilhexahidro-1-metil-2H-1,4-diazepin-2-ona
2-Bencilhexahidro-4-metil-3-oxo-1H-1,4-diazepina-1-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en la etapa A se disolvió en clorhidrato 4 M en dioxano y se evaporó después de 2,5 h para producir la sal clorhidrato del compuesto deseado.

25 Etapa C: (3R)-4-[(3R)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-bencilhexahidro-1-metil-2H-1,4-diazepin-2-ona
N-Metilmorfolina (0,048 mL) y cloroformato de isobutilo (0,026

25

mL) se añadieron a una solución agitada de ácido (3*R*)-3-[(*terc*-butoxycarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (67 mg) en THF (1 mL) a -20 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se añadieron clorhidrato de 3-bencilhexahidro-1-metil-2*H*-1,4-diazepin-2-ona obtenida en la etapa B anterior (48 mg) y *N*-metilmorfolina (0,024 mL) en DMF (1 mL). Se agitó la mezcla durante 30 minutos a -20 °C y durante 36 h a temperatura ambiente, y después se evaporó. El residuo se trató con solución acuosa saturada de cloruro amónico, se extrajo con acetato de etilo, y se evaporó el extracto acuoso. El producto obtenido se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, metanol/hidróxido amónico concentrado/diclorometano 4,4:0,1:95,5) para obtener el producto acoplado en forma de una mezcla de diastereómeros. Se resolvieron los isómeros mediante HPLC (ChiralPAK AD, 14% de etano/hexano) y se recogieron eluyendo el más rápido el isómero (*R,S*) y eluyendo el más lento el isómero (*R,R*).

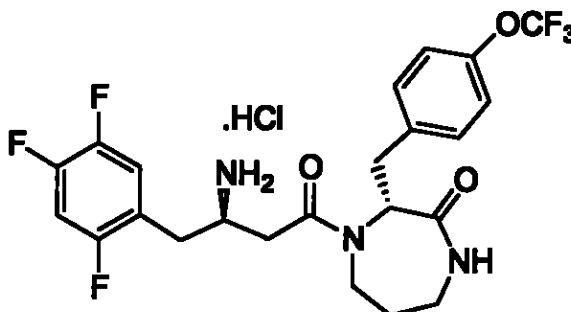
15

Etapa D: Clorhidrato de (3*R*)-4-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanol]-3-bencilhexahidro-1-metil-2*H*-1,4-diazepin-2-ona

El compuesto del título de la etapa C se disolvió en cloruro de hidrógeno 4 *M* en dioxano y se evaporaron después de 2,5 h para producir el producto deseado.

CL/EM 434,1 (M+1).

EJEMPLO 4



(3*R*)-4-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanol]hexahidro-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2*H*-1,4-diazepin-2-ona

Etapa A: **4-[(Benciloxi)metil]hexahidro-3-oxo-1H-1,4-diazepina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

El compuesto del título se preparó a partir de hexahidro-3-oxo-1H-1,4-diazepina-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 2, etapa B) y bencilclorometiléter
5 siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa C.

Etapa B: **4-[(Benciloxi)metil]hexahidro-3-oxo-2-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-1,4-diazepina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

El compuesto del título se preparó a partir de 4-
10 [(benciloxi)metil]hexahidro-3-oxo-1H-1,4-diazepina-1-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(trifluorometoxi)bencilbromuro siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 1.

Etapa C: **Hexahidro-3-oxo-2-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-1,4-diazepina-1-carboxilato de *terc*-butilo**

15 A una solución de 4-[(benciloxi)metil]hexahidro-3-oxo-2-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-1,4-diazepina-1-carboxilato de *terc*-butilo (520 mg) en etanol (17 mL) se añadió 10% de paladio sobre carbono (300 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 22 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se añadieron unas pocas gotas de agua y se continuó la agitación durante 20
20 horas adicionales. La mezcla se filtró a través de Celite, y el Celite se lavó con acetato de etilo. Se filtró el evaporado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en un aparato de Biotage® (gel de sílice; metanol/solución acuosa concentrada de hidróxido sódico/diclorometano 1,5:0.1:98,4). El producto obtenido se disolvió en tolueno y se calentó a reflujo
25 durante 3 horas. La evaporación a vacío produjo el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa D: **Clorhidrato de hexahidro-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2H-1,4-diazepin-2-ona**

30 Hexahidro-3-oxo-2-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-1,4-diazepina-1-carboxilato de *terc*-butilo se disolvió en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano y después de 2,5 h se evaporó para producir el producto deseado.

35 **Etapa E:** **(3R)-4-[(3R)-3-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-**

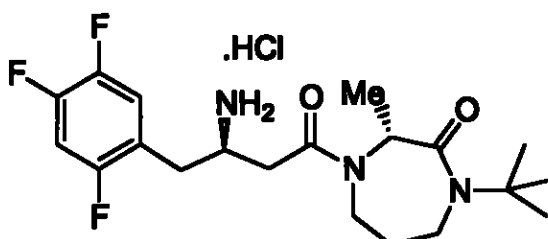
trifluorofenil)butanoil]hexahidro-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2H-1,4-diazepin-2-ona

N-Metilmorfolina (0,072 mL) y clorformiato de isobutilo (0,039 mL) se añadieron a una solución acuosa de ácido (3*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico (95 mg) en diclorometano (5 mL) a -20 °C y se agitó la mezcla resultante durante 30 min. Se añadieron clorhidrato de hexahidro-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2*H*-1,4-diazepin-2-ona obtenido en la etapa D (91 mg) y *N*-metilmorfolina (0,036 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -20 °C y 2 h a temperatura ambiente y después se evaporó. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (gel de sílice, metanol/hidróxido amónico acuoso saturado/diclorometano 4,4:0,1:95,5), y los isómeros se resolvieron posteriormente mediante HPLC (ChiralPAK OD, 7% etanol/hexano) para proporcionar el isómero (*R,R*) eluyendo más lento.

Etapa F: Clorhidrato de (3*R*)-4-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]hexahidro-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2*H*-1,4-diazepin-2-ona

(3*R*)-4-[(3*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]hexahidro-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2*H*-1,4-diazepin-2-ona se disolvió en cloruro de hidrógeno 4 *M* en dioxano y se evaporó después de 2,5 h para producir el producto deseado. CL/EM 504,2 (*M*+1).

EJEMPLO 5



Clorhidrato de (3*R*)-4-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-1-*tert*-butilhexahidro-3-metil-2*H*-1,4-diazepin-2-ona

Etapa A: *N*-(*tert*-Butil)-*N*-(2-cianoetil)-2-oxopropanamida

Una solución de benzotriazol (2,4 g, 20 mmoles) y cloruro de tionilo (1,5 mL) en diclorometano (10 mL) se añadió gota a gota a una solución agitada de ácido pirúvico durante diez minutos. El precipitado formado se filtró y se lavó

con diclorometano. El filtrado se trató con sulfato de magnesio, se filtró, y el filtrado se agitó durante una noche con una solución de 3-(*terc*-butilamino)propionitrilo disuelto en diclorometano (10 mL). La mezcla de reacción se trató con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se evaporó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de Biotage® (gel de sílice, acetato de etilo/hexano 1:1) para producir el producto deseado.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1,49 (s, 9H), 2,45 (s, 3H), 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,6 (ancho, 2H).

10

Etapa B: 1-*terc*-Butil-hexahidro-3-metil-2*H*-1,4-diazepin-2-ona

N-(*terc*-butil)-*N*-(2-clanoetil)-2-oxopropanamida obtenida en la etapa A (440 mg) y óxido de platino (60 mg) se suspendieron en alcohol etílico (40 mL) que contenía cloroformo (0,3 mL) y se mezcló en un agitador Parr en un atmósfera de hidrógeno 40 psi (275,86 kPa) durante 16 h. Se filtró la mezcla, se lavó el catalizador con metanol/diclorometano (10:90) y el filtrado combinado se evaporó y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de Biotage® (gel de sílice, 5 - 10% de metanol/diclorometano) para producir el producto deseado.

15

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1,23 (d, J = 6,6, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,5 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,4 (m, 1H.), 3,6 (m, 2H). CL/EM 185,2 (M+1).

20

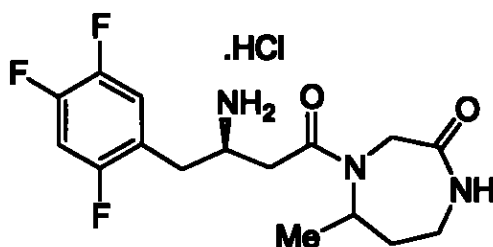
Etapa C: (3*R*)-4-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanol]-1-*terc*-butil-hexahidro-3-metil-2*H*-1,4-diazepin-2-ona

25

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (3*R*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico y 1-*terc*-butil-hexahidro-3-metil-2*H*-1,4-diazepin-2-ona mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa C y D. CL/EM 400,1 (M+1).

30

EJEMPLO 6



Clorhidrato de 4-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanol]hexahidro-5-metil-2H-1,4-diazepin-2-ona

5 Etapa A: Hexahidro-5-metil-2H-1,4-diazepin-2-ona

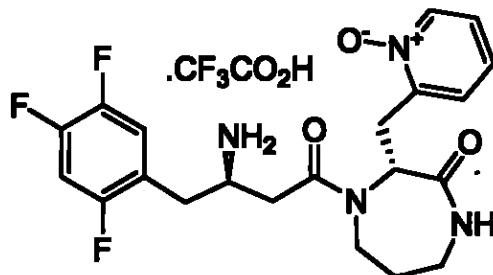
El compuesto del título se preparó a partir de crotononitrilo esencialmente siguiendo los procedimientos esbozados en el ejemplo 2, etapas A y B.

10 Etapa B: 4-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanol]hexahidro-5-metil-2H-1,4-diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de ácido (3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico hexahidro-5-metil-2H-1,4-diazepin-2-ona mediante el ejemplo descrito en el ejemplo 3, etapas C y D.

15 CL/EM 344,1 (M+1).

EJEMPLO 7



20 (3R)-4-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanol]hexahidro-3-[(1-oxidopiridin-2-il)metil]-2H-1,4-diazepin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

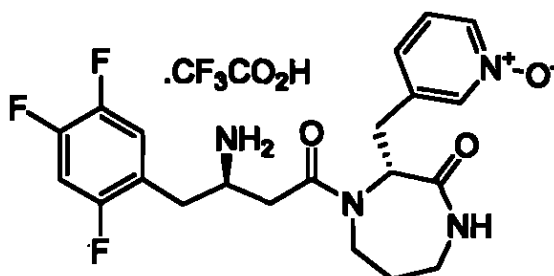
Etapa A: (3R)-4-[(3R)-3-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanol]hexahidro-3-[(1-oxidopiridin-2-il)metil]-2H-1,4-diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó esencialmente siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 4, etapas A a E.

Etapa B: (3R)-4-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanói]hexahidro-3-[(1-oxidopiridin-2-il)metil]-2H-1,4-diazepin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

A una solución de (3R)-4-[(3R)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanói]hexahidro-3-[(1-oxidopiridin-2-il)metil]-2H-1,4-diazepin-2-ona (20 mg, 0,038 mmoles) en diclorometano (2,5 mL) a 0°C se añadió mCPBA (28 mg, 0,096 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (sílice, 11:89 10% de amoníaco en metanol /diclorometano) para producir el *N*-óxido de piridina protegido con *N*-BOC. La desprotección con ácido trifluoroacético-diclorometano (1:1) a temperatura ambiente durante 1 h seguido de concentración proporcionó el producto deseado. EM 437,2 (M+1).

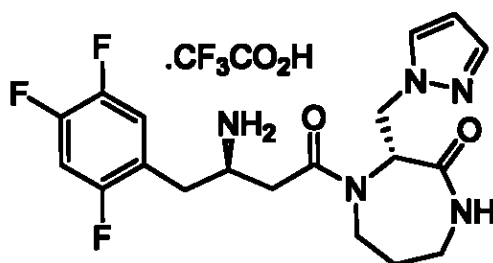
EJEMPLO 8



(3R)-4-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanói]hexahidro-3-[(1-oxidopiridin-3-il)metil]-2H-1,4-diazepin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó esencialmente siguiendo los procedimientos descritos en el ejemplo 7. EM 437,2 (M+1).

EJEMPLO 9



(3R)-4-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanol]hexahidro-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)-2H-1,4-diazepin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

5 Etapa A: 4-[(benciloxi)metil]hexahidro-3-oxo-1H-1,4-diazepina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de hexahidro-3-oxo-1H-1,4-diazepina-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 2, etapa B) y bencilclorometiléter siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el ejemplo 2, etapa C.

Etapa B: 4-[(benciloxi)metil]hexahidro-2-metilen-3-oxo-1,4-diazepina-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[(benciloxi)metil]hexahidro-3-oxo-1H-1,4-diazepina-1-carboxilato de terc-butilo bencilclorometiléter siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 1.

20 Etapa C: 4-[(benciloxi)metil]hexahidro-2-(1H-pirazol-1-ilmetil)-3-oxo-1,4-diazepina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de pirazol (258 mg, 3,78 mmoles) en 10 mL de DMF a 0°C se añadió hidruro sódico (60%, 91 mg). Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos y después se añadió el producto de la etapa B (655,4, 1,89 mmoles). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla acuosa se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en un aparato de Biotage® (gel de sílice, gradiente de 40 – 80% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título.

30

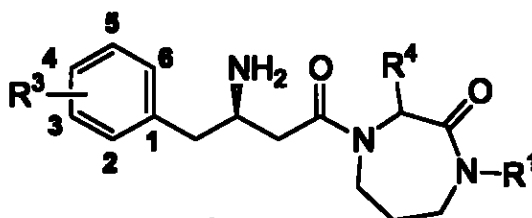
Etapa D: 3-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,4-diazepan-2-ona

El producto de la etapa C se trató con ácido trifluoroacético. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró. El residuo se disolvió en tolueno y se calentó a reflujo durante 3 h. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en un aparato de Biotage® (gel de sílice, gradiente de 5 – 15% de 10:1 de metanol/hidróxido amónico en diclorometano) proporcionó el compuesto del título.

Etapa E: (3R)-4-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanol]hexahidro-3-(1H-pirazol-1-ilmetil)-2H-1,4-diazepin-2-ona, sal del ácido trifluoroacético

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa D y ácido (3R)-3-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoico inicialmente siguiendo el procedimiento de acoplamiento descrito en el ejemplo 4, etapa E. La purificación mediante TLC preparativa (sílice, 1:9 de etanol/diclorometano) proporcionó el producto *N*-BOC en forma de una mezcla de diastereómeros. La HPLC (columna de chiralcell OJ, 7% de etanol/hexano) proporcionó los diastereómeros individuales. La desprotección con 1:1 de ácido trifluoroacético/diclorometano durante 1 h a temperatura ambiente seguido de concentración proporcionó los diastereómeros individuales del compuesto del título. EM 410,2 (M+1).

Siguiendo esencialmente los procedimientos esbozados para la preparación de los ejemplos 1 - 9, se prepararon los compuestos de la tabla 2.

TABLA 2

<u>Ejempl</u> <u>o</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R¹</u>	<u>EM</u> <u>(M+1)</u>
10	2-F, 5-F	Me	H	326,1
11	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ -cPr	H	384,1
12	2-F, 4-F, 5-F	Me	Me	358,1
13	2-F, 5-F	Me	Et	354,1
14	2-F, 4-F, 5-F	Me	cPr	384,3
15	2-F, 5-F	Me	CH ₂ CO ₂ Me	398,1
16	2-F, 4-F, 5-F	Me	CH ₂ CH ₂ OH	388,1
17	2-F, 4-F, 5-F	Me	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ C ₆ H ₅	478,2
18	2-F, 4-F, 5-F	Et	Me	372,2
19	2-F, 5-F	Et	Me	354,1
20	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ OH	Me	374,0
21	2-F	CH ₂ Ph	Me	398,2
22	3-F, 4-F	CH ₂ Ph	Me	416,2
23	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ OCH ₂ Ph	Me	464,2
24	2-F, 4-F, 5-F	Et	H	358,1
25	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ Ph	H	420,1
26	3-F, 4-F	CH ₂ Ph	H	402,1
27	2-F, 5-F	CH ₂ (4-OCF ₃ -Ph)	H	486,1
28	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (3-OCF ₃ -Ph)	H	504,2
29	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Me	400,2
30	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (3-CF ₃ ,5-CF ₃ - Ph)	H	556,2
31	2-F, 5-F	H	H	312,2

91

<u>Ejempl o</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R¹</u>	<u>EM (M+1)</u>
32	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-CF ₃ -Ph)	H	488,1
33	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-Cl-Ph)	H	454,0
34	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-CH ₃ -Ph)	H	434,1
35	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-CH ₃ ,5- CH ₃ -Ph)	H	448,2
36	2-F, 4-F, 5-F	Me	CHMe ₂	386,2
37	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-Ph-Ph)	H	496,3
38	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-F,5-F-Ph)	H	456,1
39	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-F-Ph)	H	438,1
40	2-F, 4-F, 5-F	Me	CH ₂ CF ₃	426,1
41	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-F,3-F-Ph)	H	456,2
42	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (3-piridil)	H	421,1
43	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-F-Ph)	CH ₂ CH ₂ CH ₃	480,2
44	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (4-piridil)	H	421,1
45	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-F-Ph)	Me	452,2
46	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-piridil)	H	421,2
47	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-F,6-F-Ph)	H	456,3
48	2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ CF ₃	H	412,3

EJEMPLO DE UNA FORMULACIÓN FARMACÉUTICA

5 Como una realización específica de una composición farmacéutica oral, un comprimido de 100 mg de eficacia se compone de 100 mg de cualquiera de los compuestos de la presente invención, 268 mg de celulosa microcristalina, 20 mg de croscarmelosa de sodio, y 4 mg de estearato de magnesio. Primero se mezclan el compuesto activo, la celulosa microcristalina y la croscarmelosa.

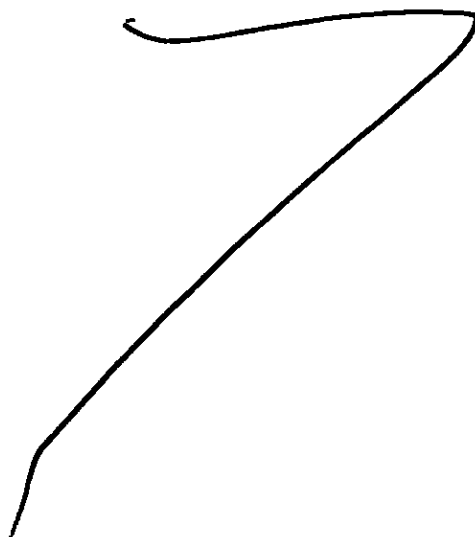
45

92

Después la mezcla se lubrica con estearato de magnesio y se comprimen para formar comprimidos.

Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden hacer diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, supresiones, o adiciones de los procedimientos y protocolos sin salirse del espíritu y alcance de la invención. Por ejemplo, las dosificaciones eficaces distintas de las dosificaciones particulares establecidas anteriormente en esta memoria descriptiva pueden ser aplicables como consecuencia de las variaciones en respuesta del mamífero que se está tratando para cualquiera de las indicaciones con los compuestos de la invención que se han indicado anteriormente. Las respuestas específicas farmacológicas observadas pueden variar según a y depender de los compuestos activos seleccionados o si están presentes vehículos farmacéuticos, así como el tipo de formulación y forma de administración empleada, y dichas variaciones esperadas o diferencias en los resultados se contemplan de acuerdo con los propósitos y prácticas de la presente invención. Por lo tanto, se propone, que la invención definida por el alcance de las reivindicaciones que siguen y que dichas reivindicaciones se interpreten tan ampliamente como sea razonable.

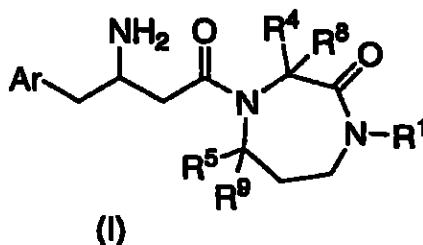
20



17

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde

- 5 cada n es independientemente 0,1 o 2;

Ar es fenilo sustituido con uno a cinco sustituyentes R³;

R¹ es seleccionado del grupo compuesto por

hidrógeno,

- 10 alquilo C₁₋₁₀, en donde alquilo no se sustituye o es sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, alcoxi C₁₋₆, carboxi, alquil C₁₋₆ oxicarbonilo y fenilo-alcoxi C₁₋₃, en donde alcoxi no se sustituye o es sustituido con uno a cinco halógenos,

- 15 (CH₂)_n-arilo, en donde arilo no se sustituye o es sustituido con uno a cinco sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno, CN, hidroxí, R², OR², NHSO₂R², NR²SO₂R², SO₂R², CO₂H, y alquil C₁₋₆ oxicarbonilo,

(CH₂)_n-heteroarilo, en donde heteroarilo no se sustituye o es sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en donde alquilo y alcoxi no se sustituyen o son sustituidos con uno a cinco halógenos,

$(CH_2)_n$ -heterociclilo, en donde heterociclilo no se sustituye o es sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxí, halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en donde alquilo y alcoxi no son sustituidos o son sustituidos con uno a cinco halógenos,

- 5 $(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , en donde cicloalquilo no es sustituido o es sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en donde alquilo y alcoxi no son sustituidos o son sustituidos con uno a cinco halógenos; y

- 10 en donde cualquier átomo de carbono de metileno (CH_2) en R^1 no es sustituido o es sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, y alquilo C_{1-4} no sustituido o sustituido con uno a cinco halógenos;

cada uno de R^3 es seleccionado independientemente del grupo compuesto por:

- 15 hidrógeno,
halógeno,
ciano,
hidroxí,
alquilo C_{1-6} , no sustituido o sustituido con uno a cinco halógenos,
alcoxi C_{1-6} , no sustituido o sustituido con uno a cinco halógenos,
20 carboxi,
alcoxicarbonilo,
amino,
 NHR^2 ,
 NR^2R^2 ,
25 $NHSO_2R^2$,



- 10 cada R^2 es independientemente alquilo C_{1-6} , no sustituido o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, CO_2H y alquil C_{1-6} oxicarbonilo;

R^4 y R^5 son seleccionados independientemente del grupo compuesto por:

hidrógeno,

15 ciano,

carboxi,

alquiloxicarbonilo,

- alquilo C_{1-10} , no sustituido o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxil, alcoxi C_{1-6} , carboxi, alquil C_{1-6} oxicarbonilo y fenilo-alcoxi C_{1-3} , en donde alcoxi no es sustituido o es sustituido con uno a cinco halógenos,

- 20 $(\text{CH}_2)_n$ -arilo, en donde arilo es no sustituido o es sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidróxi, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en donde alquilo y alcoxi no son sustituidos o son sustituidos con uno a cinco halógenos,

25

$(CH_2)_n$ -heteroarilo, en donde heteroarilo no es sustituido o es sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxil, halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en donde alquilo y alcoxi no son sustituidos o son sustituidos con uno a cinco halógenos,

- 5 $(CH_2)_n$ -heterociclilo, en donde heterociclilo no es sustituido o es sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxil, halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en donde alquilo y alcoxi no son sustituidos o son sustituidos con uno a cinco halógenos,

- 10 $(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , en donde cicloalquilo no es sustituido o es sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxil, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en donde alquilo y alcoxi no son sustituidos o son sustituidos con uno a cinco halógenos,

- $(CH_2)_n$ CONR⁶R⁷, en donde R⁶ y R⁷ son seleccionados independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, tetrazolilo, tiazolilo,
15 $(CH_2)_n$ -fenilo, $(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} y alquilo C_{1-6} , en donde alquilo no es sustituido o es sustituido con uno a cinco halógenos y en donde fenilo y cicloalquilo no son sustituidos o son sustituidos con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxil, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en donde alquilo y alcoxi no son sustituidos o son sustituidos con uno a
20 cinco halógenos;

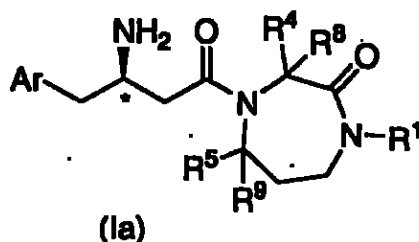
- o en donde R⁶ y R⁷, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina; y en donde dicho anillo heterocíclico no es sustituido o es sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente
25 de halógeno, hidroxil, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en donde alquilo y alcoxi no son sustituidos o son sustituidos con uno a cinco halógenos; y en donde cualquier átomo de carbono metileno (CH_2) en R⁴ o R⁵ no es sustituido o es sustituido

92

con uno a dos grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi y alquilo C₁₋₄, no sustituido o sustituido con uno a cinco halógenos; y

R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

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



5

en donde el átomo de carbono marcado con un * tiene la configuración *R* y Ar, R¹, R⁴, R⁵, R⁸ y R⁹ son según se define en la Reivindicación 1.

3. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde R³ es seleccionado del grupo compuesto por:

10 hidrógeno,

halógeno,

ciano,

hidroxi,

alquilo C₁₋₆, sustituido o insustituido con uno a cinco halógenos, y

15 alcoxi C₁₋₆, sustituido o insustituido con uno a cinco halógenos.

4. El compuesto de la Reivindicación 3, en donde R³ es seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo y metilo.

5. El compuesto de la Reivindicación 4, en donde R³ es hidrógeno,
20 cloro o flúor.

101

6. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde R¹ es seleccionado del grupo compuesto por:

hidrógeno,

alquilo C₁₋₆, en donde alquilo es sustituido o insustituido con uno a cinco
5 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, alcoxi
C₁₋₆, carboxi, alcoxi C₁₋₆ carbonilo, y fenilo-alcoxi C₁₋₃, en donde alcoxi es
sustituido o insustituido con uno a cinco halógenos,

(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, en donde cicloalquilo es sustituido o insustituido
con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,
10 hidroxí, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆, en donde alquilo y alcoxi son sustituidos o
insustituidos con uno a cinco halógenos; y

en donde cualquier átomo de carbono metileno (CH₂) en R¹ es sustituido
o insustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente de
halógeno, hidroxí, y alquilo C₁₋₄, sustituido o insustituido con uno a cinco
15 halógenos

7. El compuesto de la Reivindicación 6, en donde R¹ es seleccionado del grupo compuesto por:

hidrógeno,

alquilo C₁₋₄,

20 2,2,2-trifluorometilo,

metoxycarbonilmetilo,

carboximetilo,

hidroxietilo,

benciloximetilo,

25 benciloxietilo, y

ciclopropilo.

a9

8. El compuesto de la Reivindicación 7, en donde R^1 es seleccionado del grupo compuesto por hidrógeno, metilo, *tert*-butilo y ciclopropilo.

9. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde R^4 y R^5 son
5 seleccionados independientemente del grupo compuesto por:

hidrógeno,

alquilo C_{1-10} , sustituido o insustituido con uno a cinco sustituyentes
seleccionados independientemente de halógeno, hidroxil, alcoxi C_{1-6} , carboxi,
alquil C_{1-6} oxicarbonilo y fenilo-alcoxi C_{1-3} , en donde alcoxi es sustituido o
10 insustituido con uno a cinco halógenos,

$(CH_2)_n$ -arilo, en donde arilo es sustituido o insustituido con uno a cinco
sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxil, alquilo
 C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en donde alquilo y alcoxi son sustituidos o insustituidos con
uno a cinco halógenos,

15 $(CH_2)_n$ -heteroarilo, en donde heteroarilo es sustituido o insustituido con
uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxil,
halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en donde alquilo y alcoxi son sustituidos o
insustituidos con uno a cinco halógenos,

20 $(CH_2)_n$ -heterociclilo, en donde heterociclilo es sustituido o insustituido
con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de oxo,
hidroxil, halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en donde alquilo y alcoxi son
sustituidos o insustituidos con uno a cinco halógenos,

25 $(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , en donde cicloalquilo es sustituido o insustituido
con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,
hidroxil, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en donde alquilo y alcoxi son sustituidos o
insustituidos con uno a cinco halógenos,

103

100

en donde cualquier átomo de carbono metileno (CH_2) en R^4 o R^5 es sustituido o insustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí y alquilo C_{1-4} sustituido o insustituido con uno a cinco halógenos.

- 5 10. El compuesto de la Reivindicación 9, en donde R^4 y R^5 son seleccionados independientemente del grupo compuesto por:

hidrógeno,

- alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, alcoxi C_{1-6} , carboxi,
10 alquil C_{1-6} oxycarbonilo y fenilo-alcoxi C_{1-3} , en donde alcoxi es sustituido o insustituido con uno a cinco halógenos,

- $(\text{CH}_2)_n$ -arilo, en donde arilo es sustituido o insustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en donde alquilo y alcoxi son sustituidos o insustituidos con
15 uno a cinco halógenos,

$(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo, en donde heteroarilo es sustituido o insustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en donde alquilo y alcoxi son sustituidos o insustituidos con uno a cinco halógenos,

- 20 $(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , en donde cicloalquilo es sustituido o insustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} , en donde alquilo y alcoxi son sustituidos o insustituidos con uno a cinco halógenos,

- 25 en donde cualquier átomo de carbono metileno (CH_2) en R^4 o R^5 es sustituido o insustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí y alquilo C_{1-4} sustituido o insustituido con uno a cinco halógenos.

704

101

11. El compuesto de la Reivindicación 10, en donde R^4 y R^5 son seleccionados independientemente del grupo compuesto por:

- hidrógeno,
CH₃,
5 CH₂CH₃,
CH₂CH(CH₃)₂,
CH₂-ciclopropilo,
CH₂-ciclohexilo,
CH₂OCH₂Ph,
10 CH₂OH
CH₂Ph,
CH₂(3-OCF₃-Ph),
CH₂(4-OCF₃-Ph),
CH₂(3-CF₃,5-CF₃-Ph)
15 CH₂(2-CF₃-Ph)
CH₂(2-Cl-Ph),
CH₂(2-Me-Ph),
CH₂(2-Me,5-Me-Ph),
CH₂(2-Ph-Ph),
20 CH₂(2-F,5-F-Ph),
CH₂(2-F-Ph),
CH₂(2-F,3-F-Ph),
CH₂(2-piridinilo),
CH₂(3-piridinilo),
25 CH₂(4-piridinilo),

105

CH₂(1-óxidopiridin-2-ilo)

CH₂(1-óxidopiridin-3-ilo),

CH₂(1*H*-pirazol-1-ilo),

CH₂(2-F,6-F-Ph), y

5 CH₂CF₃.

12. El compuesto de la Reivindicación 11, en donde R⁵ es hidrógeno.

13. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde R⁸ y R⁹ son seleccionados independientemente de hidrógeno y metilo.

10 14. El compuesto de la Reivindicación 13, en donde R⁸ y R⁹ son hidrógeno.

15. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde R¹ es seleccionado del grupo compuesto por:

hidrógeno,

15 alquilo C₁₋₄,

2,2,2-trifluoroetilo,

metoxycarbonilmetilo,

carboximetilo,

hidroxietilo,

20 benciloximetilo,

benciloxietilo, y

ciclopropilo;

R³ es hidrógeno, cloro o flúor,

R⁴ es seleccionado del grupo compuesto por:

- hidrógeno,
CH₃,
CH₂CH₃,
CH₂CH(CH₃)₂,
5 CH₂-ciclopropilo,
CH₂-ciclohexilo,
CH₂OCH₂Ph,
CH₂OH
CH₂Ph,
10 CH₂(3-OCF₃-Ph),
CH₂(4-OCF₃-Ph), y
CH₂(3-CF₃,5-CF₃-Ph)
CH₂(2-CF₃-Ph),
CH₂(2-Cl-Ph),
15 CH₂(2-Me-Ph),
CH₂(2-Me,5-Me-Ph),
CH₂(2-Ph-Ph),
CH₂(2-F,5-F-Ph),
CH₂(2-F-Ph),
20 CH₂(2-F,3-F-Ph),
CH₂(2-piridinilo),
CH₂(3-piridinilo),
CH₂(4-piridinilo),
CH₂(1-oxidopiridin-2-ilo)
25 CH₂(1-oxidopiridin-3-ilo),

$\text{CH}_2(1H\text{-pirazol-1-ilo})$,

$\text{CH}_2(2\text{-F,6-F-Ph})$, y

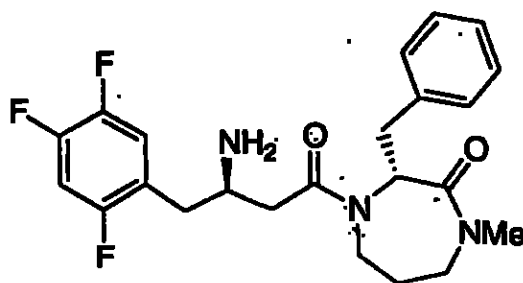
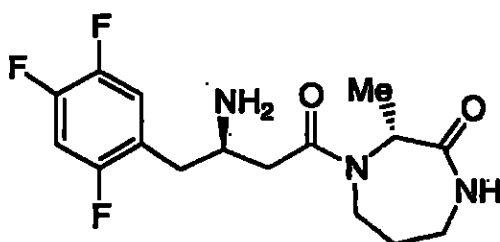
CH_2CF_3 ; y

R^8 y R^9 son hidrógeno.

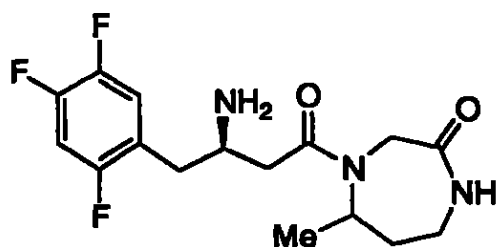
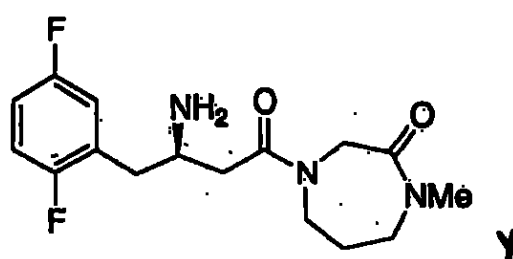
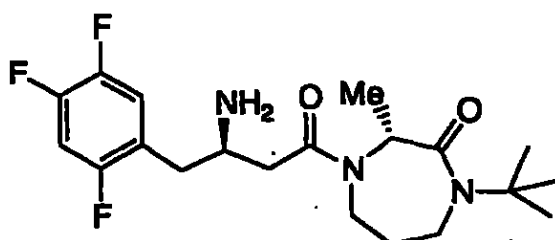
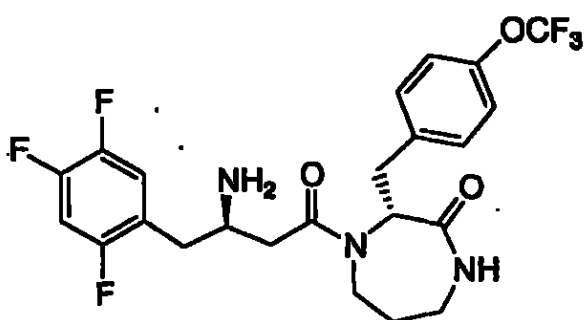
5

16. El compuesto de la Reivindicación 15, en donde R^5 es hidrógeno

17. El compuesto de la Reivindicación 15, el cual es seleccionado del grupo compuesto por:



10



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

18. El compuesto de la Reivindicación 15 de la fórmula estructural Ib seleccionado del grupo compuesto por:

R^3	R^4	R^1
2-F, 5-F	Me	H
2-F, 4-F, 5-F	CH_2 -cPr	H
2-F, 4-F, 5-F	Me	Me
2-F, 5-F	Me	Et
2-F, 4-F, 5-F	Me	cPr
2-F, 5-F	Me	CH_2CO_2Me
2-F, 4-F, 5-F	Me	CH_2CH_2OH
2-F, 4-F, 5-F	Me	$CH_2CH_2OCH_2$ C_6H_5
2-F, 4-F, 5-F	Et	Me
2-F, 5-F	Et	Me
2-F, 4-F, 5-F	CH_2OH	Me
2-F	CH_2Ph	Me
3-F, 4-F	CH_2Ph	Me
2-F, 4-F, 5-F	CH_2OCH_2Ph	Me
2-F, 4-F, 5-F	Et	H
2-F, 4-F, 5-F	CH_2Ph	H
3-F, 4-F	CH_2Ph	H
2-F, 5-F	$CH_2(4-OCF_3-$ Ph)	H
2-F, 4-F, 5-F	$CH_2(3-OCF_3-$ Ph)	H
2-F, 4-F, 5-F	$CH_2CH(CH_3)_2$	Me

107

2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (3-CF ₃ ,5:- CF ₃ -Ph)	H
2-F, 5-F	H	H
2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-CF ₃ -Ph)	H
2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-Cl-Ph)	H
2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-CH ₃ - Ph)	H
2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-CH ₃ ,5- CH ₃ -Ph)	H
2-F, 4-F, 5-F	Me	CHMe ₂
2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-Ph-Ph)	H
2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-F,5-F- Ph)	H
2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-F-Ph)	H
2-F, 4-F, 5-F	Me	CH ₂ CF ₃
2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-F,3-F- Ph)	H
2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (3-piridilo)	H
2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-F-Ph)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (4-piridilo)	H
2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-F-Ph)	Me
2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-piridilo)	H
2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ (2-F,6-F- Ph)	H
2-F, 4-F, 5-F	CH ₂ CF ₃	H

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. Un método para inhibir la actividad de la enzima dipeptidil peptidasa IV en un mamífero que lo requiera, que comprende la administración a ese mamífero de una cantidad efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1.

21. Un método para el tratamiento de diabetes en un mamífero que lo requiera, que comprende la administración a ese mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1.

TH

22. Un método para el tratamiento de diabetes no dependiente de insulina (Tipo 2) en un mamífero que lo requiera, que comprende la administración a ese mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1.

23. Un método para el tratamiento de hiperglicemia en un mamífero que lo requiera, que comprende la administración a ese mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1.

24. Un método para el tratamiento de obesidad en un mamífero que lo requiera, que comprende la administración a ese mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1.

25. Un método para el tratamiento de uno o más trastornos de lípidos seleccionados del grupo compuesto por dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo y LDL alto en un mamífero que lo requiera, que comprende la administración a ese mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1.

26. Un método para el tratamiento en un mamífero que lo requiera, seleccionado de una o más condiciones seleccionadas del grupo compuesto por: (1) hiperglicemia, (2) tolerancia baja a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) trastornos de lípidos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) síndrome de intestino irritable, (15) enfermedad de intestino inflamado incluida enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, (16) otras condiciones inflamatorias, (17) pancreatitis, (18) obesidad abdominal, (19) enfermedad neurodegenerativa, (20), retinopatía, (21) nefropatía, (22) neuropatía, (23) Síndrome X, (24) hiperandrogenismo ovárico (síndrome de ovario poliquístico), y otros trastornos donde la resistencia a insulina es un componente, en donde el método comprende la administración a un mamífero, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1.

27. La composición farmacéutica de la Reivindicación 19, que además comprende uno o más ingredientes activos adicionales seleccionados del grupo compuesto por:

(a) un segundo inhibidor de dipeptidil peptidasa IV;

- (b) un sensibilizador de insulina seleccionado del grupo compuesto por un agonista PPAR γ , un agonista dual PPAR α/γ , un agonista PPAR α , una biguanida y un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa 1B;
- (c) una insulina o un mimético de insulina;
- (d) un sulfonilúrea u otro secretagogo de insulina;
- (e) un inhibidor de α -glucosidasa;
- (f) un antagonista del receptor de glucagon;
- (g) GLP-1, un mimético GLP-1, o un agonista del receptor GLP-1;
- (h) GIP, un mimético GIP, o un agonista del receptor GIP;
- (i) PACAP, un mimético PACAP, o un agonista del receptor PACAP;
- (j) un agente reductor de colesterol tal como (i) inhibidor de HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrante, (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonista PPAR α , (v) agonista dual PPAR α/γ , (vi) inhibidor de absorción de colesterol, (vii) inhibidor de acil CoA-colesterol aciltransferasa, y (viii) anti-oxidante;
- (k) un agonista PPAR δ ;
- (l) un compuesto antiobesidad;
- (m) un inhibidor del transportador ileal de ácido biliar;
- (n) un agente anti-inflamatorio; y
- (o) un agente anti-hipertensivo.

28. La composición farmacéutica de la Reivindicación 27, en donde el agonista dual PPAR α/γ es KRP-297.

29. Un método para el tratamiento de diabetes en un mamífero que lo requiera, que comprende administrar a ese mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Reivindicación 1, en combinación con el agonista dual PPAR α/γ , KRP-297.

110

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-04-05-209
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

Apostilla

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Cristy L Craig
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Cristy L Craig, Notario

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
 6. el día 24 de marzo de 2005
 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
 8. No. A222586
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma (ilegible)
- Sello

TRADUCTORA OFICIAL
N. 2177/00 MIN. INTERIOR
ITA ESCOBAR DE TAMAYO

Yo, **MARGARET M. DOUGHERTY**, mediante el presente juro que la copia adjunta de: Cesión y Acuerdo de los EE.UU., Caso No. 21247Y, llamada "INHIBIDORES DE LA BETA-AMINO HETEROCICLICO DIPETIDIL PEPTIDASA PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCION DE DIABETES", es una copia fiel, correcta y completa del documento original para el cual tengo responsabilidad de custodia.

(firma: ilegible)

MARGARET M. DOUGHERTY
SENIOR STAFF ASSOCIATE

714

111

Suscrito y juramentado ante mí, este día 3 de febrero de 2005.

(firma: ilegible)

Notario Público

Caso Extranjero No. 21247Y

Sello seco.

Cristy L. Craig
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 4 de septiembre de 2006

115

112

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Presentación _____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros, Tesfaye Biftu, Gui-Bai Liang, Xiaoxia Qian, Ann E. Weber, Danqing Dennis Feng

de 3 Ocala Court, Freehold, New Jersey 07728; 60 Rambling Drive, Scotch Plains, New Jersey 07076; 360 West 34th Street, Apt. 8, New York 10001; 1974 Duncan Drive, Scotch Plains, New Jersey 07076; 125 Arapaho Trail, Branchburg, NJ 08876

por el presente vendemos, cedemos y transferimos a MERCK & CO., INC., una corporación del Estado de New Jersey, que tiene una oficina en Lincoln Avenue, City of Rahway, Estado de New Jersey, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo nuestro derecho, título e interés, para todos los países, en y de ciertas invenciones relacionadas con

INHIBIDORES DE LA BETA-AMINO HETEROCICLICO DIPETIDIL PEPTIDASA PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCION DE DIABETES

descrita en una solicitud de Patente que tiene el Número de Agenda de Apoderado 21247 y en la solicitud No. Serial 60/419.703 presentada el 10/18/2002; No. Serial _____ presentada el _____; No. Serial _____ presentada el _____ : (si aplica), y todos nuestros derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo cualquiera y todas las Patentes de

716

Invención que puedan otorgarse con el presente y bajo cualquiera y todas las extensiones, divisionales, reemisiones y continuaciones de dichas solicitudes para Patentes, incluyendo cualquier solicitud extranjera que se derive de ella, equivalente a ella o que reivindique prioridad sobre ella.

Solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para dichas invenciones sean otorgadas a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a dichos nominatarios según se designen.

Acordamos que, cuando así se solicite, nosotros, sin costo alguno para dicho cesionario pero a expensas suyas, firmaremos todos los documentos, haremos todos los juramentos legales, y haremos todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes para dichas invenciones en cualquiera y todos los países y para traspasar el título de ello a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o nominatarios.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transferida están libres de todo gravamen y que tenemos todo el derecho de traspasar los mismos como se expresa por el presente.

Por el presente autorizamos a nuestro apoderado, Philippe L. Durette, o a un apoderado con Poder en esta solicitud de MERCK & CO., Inc., para insertar el **No. Serial** y la **Fecha de Presentación** de dicha solicitud cuando se conozca.

Firmado en Rahway, New Jersey, este día 11 de septiembre de 2003.

(firma: ilegible)	(firma: ilegible)
Tesfaye Biftu	Gui-Bai Liang
(firma: ilegible)	(firma: ilegible)
Xiaoxia Qian	Ann E. Weber
(firma: ilegible)	
Danqing Dennis Feng	

117

114

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Presentación _____

CESION Y ACUERDO

ESTADO DE NEW JERSEY)

) ss:

Condado de UNION)

Comparecieron personalmente ante mí, los anteriormente nombrados Tesfaye Biftu Xiaoxia Qian Danqing Dennis Feng Gui-Bai Liang Ann E. Weber

a quienes conozco y sé que es la persona(s) que ejecutó el instrumento anterior, y reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día 11 de septiembre de 2003.

(firma: ilegible)

Denise K. Brown Notario Público

Denise K. Brown
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 12/19/2005

Firmado en _____ este día _____ de _____ de _____.

~~118~~

)
) ss:
Condado de _____)

Compareció personalmente ante mí, el anteriormente nombrado _____ a
quien conozco y quien sé que es la persona que ejecutó el documento anterior y
reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día _____ de
_____ de _____.

Notario Público

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 5 de abril de 2005, en
la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res.
2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

115

116

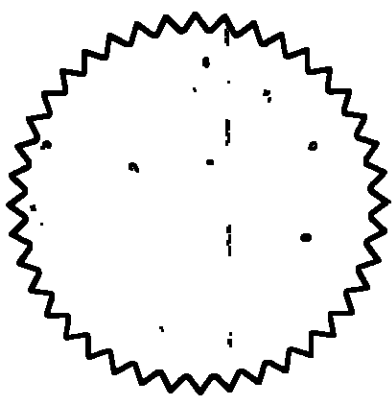
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
CRISTY L CRAIG
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
CRISTY L CRAIG, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 24TH DAY OF MARCH 2005
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A222566
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

117

I, **MARGARET M. DOUGHERTY**, hereby swear that the attached photocopy of:
**U.S. Assignment and Agreement, Case No. 21247Y, entitled "BETA-AMINO HETEROCYCLIC
DIPEPTIDYL PEPTIDASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF
DIABETES"**, is a true, correct, and complete copy of the original document for which I have custodial
responsibility.

Margaret M. Dougherty
MARGARET M. DOUGHERTY
SENIOR STAFF ASSOCIATE

Subscribed and sworn to before me this 3rd day of February, 2005.

Cristy L. Craig
NOTARY PUBLIC

CRISTY L. CRAIG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Sept. 4, 2008

Foreign Case No.: 21247Y

76

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, Tesfaye Biftu, Gui-Bai Liang, Xiaoxia Qian, Ann E. Weber, Danqing Dennis Feng

of 3 Ocala Court, Freehold, New Jersey 07728; 60 Rambling Drive, Scotch Plains, New Jersey 07076; 360 West 34th Street, Apt. 8, New York, New York 10001; 1974 Duncan Drive, Scotch Plains, New Jersey 07076, 125 Arapaho Trail, Branchburg, NJ 08876

hereby sell, assign and transfer to MERCK & CO., Inc., a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue, City of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to

BETA-AMINO HETEROCYCLIC DIPEPTIDYL PEPTIDASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OR PREVENTION OF DIABETES

described in an application for Patents having Attorney Docket Number 21247
filed on 10/18/2002 ; Serial No. _____

and in application(s) Serial No. 60/419,703
filed on _____ (if applicable),

and all our rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under any and all Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said application for Patents, including any foreign applications derived therefrom, equivalent thereto or claiming priority thereof.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney, Philippe L. Durette or an attorney with Power of Attorney in this application, of the said MERCK & CO., Inc., to insert Serial No., (s) and Filing Date(s) of said application(s) when known.

Signed at Rahway, New Jersey this 11th day of September, 2003

Tesfaye Biftu

Xiaoxia Qian

Danqing Dennis Feng

Gui-Bai Liang

Ann E. Weber

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

STATE OF NEW JERSEY }
County of UNION } SS.

Personally appeared before me the above-named Tesfaye Biftu Xiaoxia Qian Danqing Dennis Feng Gui-Bai Liang Ann E. Weber

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 11th day of September, 2003.

Denise K. Brown
Denise K. Brown Notary Public
DENISE K. BROWN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 12/19/2005

⊙ Signed at _____ this _____ day of _____.

County of _____ } SS.

⊙ Personally appeared before me the above-named

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this _____ day of _____.

Notary Public

124
120



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 85834735 90000000 Folios: 123
Fecha (MD): 2005-04-13 16:47:50
Trámite: 011 PCI-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ♦ Descripción de la invención ☒
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

Claudio M. Nueva
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

121



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 125

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Representante y/o Apoderado(a)
MERCK & CO., INC.

REFERENCIA:	Radicación No.	05 - 34755
	Solicitud Internacional	PCT/US2003/032222
	Fecha límite inicio fase Nacional	18 - 05 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	211
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC

13 MAYO 2005

DORIS ELENA POLO CORDOBA

Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

202027

Al contestar favor indique el número de
radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69