



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**SOLICITUD**  
**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE N° 05-42906

54. TÍTULO "DERIVADOS DE FENILALANINA COMO INHIBIDORES DE DIPEPTIDILPEPTIDASA PARA  
EL TRATAMIENTO O PREVENCION DE DIABETES"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 295/18 A61K 31/40  
A61K 31/375

71. SOLICITANTE MERCK & CO., INC.

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

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE  
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 7 MAY 1995



# PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
 Radicación : 05042986 00290000 Folios: 200  
 Fecha (AMD): 2005-05-04 17:15:04  
 Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

## FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 04-06-05

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: jllcco@lloredacamacho.com

### IDENTIFICACIÓN

C.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: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 39.690.713 TP 53.215

④

### INVENTOR(ES) (72)

Nombre: COLANDREA, Vicent, J.; EDMONDSON, Scott, D.; MATHVINK,  
 Robert, J.; MASTRACCHIO, Anthony; WEBER, Aní, E. y XU, Jinyou.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

⑤

### PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/034924

Fecha: 03/11/03

Publicación Internacional No. WO 2004/043940 A1

Fecha: 27/05/04

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE FENILALANINA COMO INHIBIDORES DE DIPEPTIDILPEPTIDASA  
 PARA EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE DIABETES"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 295/18

A61K31/40 A61K31/395

⑧

### Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US  
 US

(32) Fecha

07/11/02  
 19/06/03

(31) Número de Solicitud

60/424,483  
 60/501,232

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 28.476

Fecha: 19/04/05

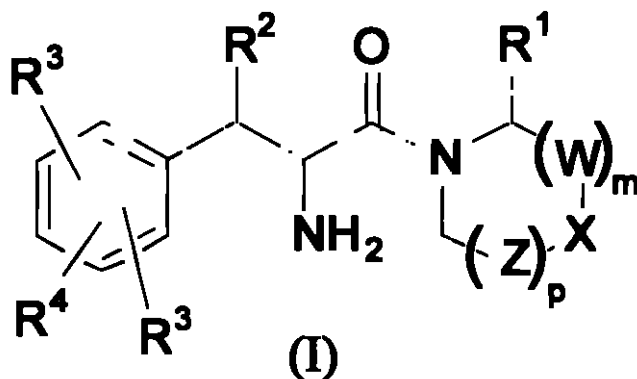
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ 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, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicitud de concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.890.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 28,476  
FECHA : ABRIL 19 DE 2005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 05047306 03000000 Folios: 208  
Fecha (AMD): 2005-05-04 17:15:04  
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

| DEPOSITANTE   | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|---------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| AYDEE LINARES | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 29721124 | 19/04/2005 | 8,429,500.00 |

\*\*\*\*\* 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. \_\_\_\_\_

## **ANEXO**

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED**A 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

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

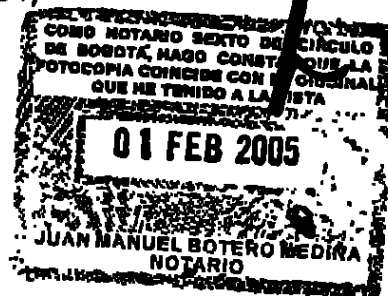
Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

#### APOSTILLA

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

1. Pais: Estados Unidos de América



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  
JCO  
JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

*Martha Lucia Arciniegas*  
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.  
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL  
RESOLUCION 1523/88 MINJUST CIA

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES  
U 5 b b 5 5  
*Martha Arciniegas*  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMIENA  
LAS FUNCIONES DE LAS P.D.A.S.

COMO NOTARIO SEYTO IN GIMULO  
DE BOGOTA, HAGO CONSTE QUE LA  
FOTOCOPIA CONCIDE CON ORIGINAL  
QUE ME TRIBDO A LA ESTA  
01 FEB 2005  
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA  
NOTARIO

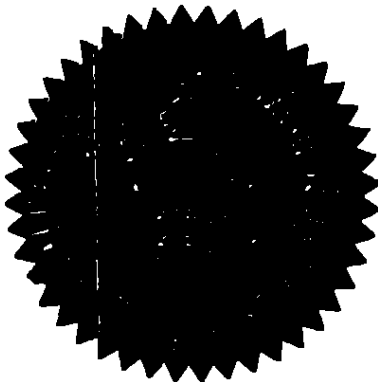
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

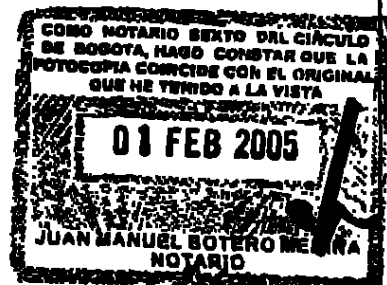
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:  
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:  
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

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*



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

nombramos por el presente a ALICIA LLORED A 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 designe, 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 cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran 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, percibir 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**

**a corporation organized and existing under the laws  
of The State of New Jersey, United States of America**

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

herby 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 1c. 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, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and to do all such further powers as may be required and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize ~~doctors~~ <sup>NOTARIES</sup> ~~ALICIA LLORENDA~~ 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 4<sup>th</sup> day of October, 2004**

x Donna L. Margiotto  
Donna L. Margiotto, Senior Manager, Patent  
Administration  
NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

7

7

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

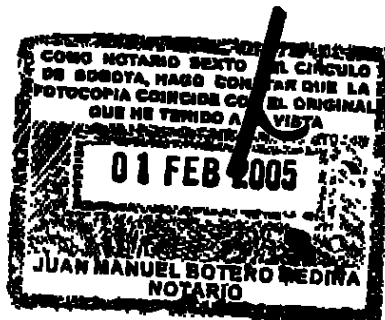
Estados Unidos de América  
Estado de New Jersey {ss  
Condado de Union  
Hoy 4 de Octubre de 2004, compareció  
Donna L. Margiotto, a quien conozco y  
de quien me consta que firmó el anterior documento,  
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que  
él es Gerente Senior, Administración  
de 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.

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.

Notary Public (Notario Público).

*Barbara Ann Cozzi*

**BARBARA ANN COZZI**  
Notary Public of New Jersey  
My Commission Expires Nov. 30, 2008





FORMATO DE DIGITALIZACION  
RELACION DE ANEXOS



Royal  
Technologies S.A.  
Imágenes, Datos y Documentos S.A.

9

| Expediente No |                            | 05042906       | No de Follo |
|---------------|----------------------------|----------------|-------------|
| Item          |                            | No de unidades |             |
| 1             | CD                         |                |             |
| 2             | DVD                        |                |             |
| 3             | REVISTA                    |                |             |
| 4             | LIBRO                      |                |             |
| 5             | PERIODICO                  |                |             |
| 6             | DISQUETES                  |                |             |
| 7             | SOBRE DE MANILA            | 1              |             |
| 8             | SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA  |                |             |
| 9             | SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO |                |             |
| 10            | OTROS:                     |                |             |

Observaciones: Arte final

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                             |                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                             | Solicitud Internacional No.<br><b>PCT/US 03/34924</b>           |
| <b>A. CLASIFICACION DE MATERIA</b><br>IPC 7   C07D 295/18   C07D207/10   C07D403/10   C07D401/10   C07D413/10<br>C07D417/10   C07D403/12   C07D471/04   C07D403/06   C07D487/04<br>C07D205/04   C07D211/38   C07D213/64   A61K31/40   A61K31/395                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                             |                                                                 |
| Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                             |                                                                 |
| <b>B. CAMPOS BUSCADOS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                             |                                                                 |
| Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                             |                                                                 |
| <b>IPC 7 C07D A61K A61P</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                             |                                                                 |
| 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)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                             |                                                                 |
| <b>EPO.Interno, Dato WPI, PAJ, CHEM, Dato ABS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                             |                                                                 |
| <b>C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                             |                                                                 |
| Categoría *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                                                        | Relevante a la reivindicación No.                               |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | WO 01 42262 A (AKZO NOBEL NV; BOECKEL<br>CONSTANT ADRIAAN ANTON (NL); GEERTSEN<br>TAMAR) 14 de Junio de 2001 (2001-06-14)<br>esquema 6: compuesto 25; página 15; líneas 5-9 | 1,9                                                             |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | EP 1 245 568 A (SERVIER LAB)<br>2 de Octubre de 2002 (2002-10-02)<br>ejemplo 8<br><div style="text-align: center; margin-top: 10px;">-/-</div>                              | 1, 28-34                                                        |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> En el recuadro C se enumeran más documentos.</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.</span> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                             |                                                                 |
| * Categorías especiales de documentos citados:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                             |                                                                 |
| <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular</p> <p>'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional</p> <p>'L' documento que pueda 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)</p> <p>'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios</p> <p>'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>'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</p> <p>'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</p> <p>'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</p> <p>'Z' documento miembro de la misma familia de patentes</p> </div> </div> |                                                                                                                                                                             |                                                                 |
| Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                             | Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional |
| <b>29 de Marzo de 2004</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                             | <b>06/04/2004</b>                                               |
| Nombre y dirección de correo de ISA/US<br>Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL- 2280 HV Rijswijk<br>Teléfono No. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,<br>Facsimil No. (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                             | Funcionario autorizado<br><br><b>Fitz, W</b>                    |

# REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/US 03/34924

A. CLASIFICACION DE MATERIA  
IPC 7 A61K31/445 A61P3/10

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)

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)

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría * | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Relevante a la reivindicación No. |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| A           | STOCKEL-MASCHEK A A ET AL: "Tioxo aminoácidos y tiazolidinas: nuevos inhibidores de peptidasas específicas de prolina"<br>BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. PROTEIN STRUCTURE AND MOLECULAR ENZYMOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 1479, No. 1-2, 15 de Junio de 2000 (2000-06-15), páginas 15-31, XP004279023<br>ISSN: 0167-4838<br>página 16, figura 1: R = CH <sub>2</sub> -Ph | 1, 28-34                          |
| A           | WO 95 15309 A (FERRING BV; JENKINS PAUL D (GB); JONES D MICHAEL (GB); SZELKE MICH)<br>8 de Junio de 1995 (1995-06-08)<br>citado en la solicitud reivindicación 1                                                                                                                                                                                                                  | 1, 28-34                          |

☐ 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

'P' 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

29 de Marzo de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

06/04/2004

Nombre y dirección de correo de ISA/US  
Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL- 2280 HV Rijswijk  
Teléfono No. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,  
Facsimil No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Fitz, W

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

**REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**Solicitud Internacional No.  
PCT/US 03/34924**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

El Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:  
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:  
  
Aunque las reivindicaciones 29-34 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:  
  
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:  
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

**Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)**

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

**REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**  
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.  
PCT/US 03/34924

| Documento de patente<br>citado en el reporte de<br>búsqueda | Fecha de publicación | Miembro(s) de la familia de<br>patentes | Fecha de<br>publicación |
|-------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------|-------------------------|
| WO 0142262                                                  | A                    | 14-06-2001                              | AU                      |
|                                                             |                      | 2003801 A                               | 18-06-2001              |
|                                                             |                      | BR                                      | 0016217 A               |
|                                                             |                      | 10-09-2002                              | CA                      |
|                                                             |                      | 2393042 A1                              | 14-06-2001              |
|                                                             |                      | CN                                      | 1407989 T               |
|                                                             |                      | 02-04-2003                              | CZ                      |
|                                                             |                      | 20021958 A3                             | 14-08-2002              |
|                                                             |                      | WO                                      | 0142262 A2              |
|                                                             |                      | 14-06-2001                              | EP                      |
|                                                             |                      | 1237897 A2                              | 11-09-2002              |
|                                                             |                      | HU                                      | 0203471 A2              |
|                                                             |                      | 28-02-2003                              | JP                      |
|                                                             |                      | 2003520208 T                            | 02-07-2003              |
| EP 1245568                                                  | A                    | 02-10-2002                              | NO                      |
|                                                             |                      | 20022689 A                              | 06-06-2002              |
|                                                             |                      | SK                                      | 7942002 A3              |
|                                                             |                      | 10-09-2002                              | US                      |
|                                                             |                      | 2003114361 A1                           | 19-06-2003              |
|                                                             |                      | FR                                      | 2822826 A1              |
|                                                             |                      | 04-10-2002                              | AU                      |
|                                                             |                      | 2935002 A                               | 03-10-2002              |
|                                                             |                      | BR                                      | 0200982 A               |
|                                                             |                      | 31-12-2002                              | CA                      |
|                                                             |                      | 2379197 A1                              | 28-09-2002              |
|                                                             |                      | CN                                      | 1377879 A               |
|                                                             |                      | 06-11-2002                              | EP                      |
|                                                             |                      | 1245568 A1                              | 02-10-2002              |
| WO 9515309                                                  | A                    | 08-06-1995                              | HU                      |
|                                                             |                      | 28-12-2002                              | JP                      |
|                                                             |                      | 2002363167 A                            | 18-12-2002              |
|                                                             |                      | NO                                      | 20021542 A              |
|                                                             |                      | 30-09-2002                              | NZ                      |
|                                                             |                      | 518035 A                                | 28-11-2003              |
|                                                             |                      | PL                                      | 353084 A1               |
|                                                             |                      | 07-10-2002                              | US                      |
|                                                             |                      | 2003087950 A1                           | 08-05-2003              |
|                                                             |                      | ZA                                      | 200202525 A             |
|                                                             |                      | 24-10-2002                              | AU                      |
|                                                             |                      | 1113395 A                               | 19-06-1995              |
|                                                             |                      | AU                                      | 8421998 A               |
|                                                             |                      | 12-11-1998                              | CA                      |
|                                                             |                      | 2178066 A1                              | 08-06-1995              |
|                                                             |                      |                                         | CN                      |
|                                                             |                      |                                         | 1141033 A ,B            |
|                                                             |                      |                                         | 22-01-1997              |
|                                                             |                      |                                         | CZ                      |
|                                                             |                      |                                         | 9601595 A3              |
|                                                             |                      |                                         | 15-01-1997              |
|                                                             |                      |                                         | EP                      |
|                                                             |                      |                                         | 0731789 A1              |
|                                                             |                      |                                         | 18-09-1996              |
|                                                             |                      |                                         | FI                      |
|                                                             |                      |                                         | 962315 A                |
|                                                             |                      |                                         | 05-08-1996              |
|                                                             |                      |                                         | WO                      |
|                                                             |                      |                                         | 9515309 A1              |
|                                                             |                      |                                         | 08-06-1995              |
|                                                             |                      |                                         | HU                      |
|                                                             |                      |                                         | 76274 A2                |
|                                                             |                      |                                         | 28-07-1997              |
|                                                             |                      |                                         | JP                      |
|                                                             |                      |                                         | 9509921 T               |
|                                                             |                      |                                         | 07-10-1997              |
|                                                             |                      |                                         | NO                      |
|                                                             |                      |                                         | 962269 A                |
|                                                             |                      |                                         | 30-07-1996              |
|                                                             |                      |                                         | PL                      |
|                                                             |                      |                                         | 314838 A1               |
|                                                             |                      |                                         | 30-09-1996              |
|                                                             |                      |                                         | RU                      |
|                                                             |                      |                                         | 2156237 C2              |
|                                                             |                      |                                         | 20-09-2000              |
|                                                             |                      |                                         | TW                      |
|                                                             |                      |                                         | 397811 B                |
|                                                             |                      |                                         | 11-07-2000              |
|                                                             |                      |                                         | US                      |
|                                                             |                      |                                         | 6201132 B1              |
|                                                             |                      |                                         | 13-03-2001              |
|                                                             |                      |                                         | US                      |
|                                                             |                      |                                         | 5939560 A               |
|                                                             |                      |                                         | 17-08-1999              |
|                                                             |                      |                                         | ZA                      |
|                                                             |                      |                                         | 9409525 A               |
|                                                             |                      |                                         | 02-08-1995              |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US 03/34924

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D295/18 C07D207/10 C07D403/10 C07D401/10 C07D413/10  
C07D417/10 C07D403/12 C07D471/04 C07D403/06 C07D487/04  
C07D205/04 C07D211/38 C07D213/64 A61K31/40 A61K31/395

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)

IPC 7 C07D A61K A61P

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                      | Relevant to claim No. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X          | WO 01 42262 A (AKZO NOBEL NV ;BOECKEL<br>CONSTANT ADRIAAN ANTON (NL); GEERTSEN<br>TAMAR) 14 June 2001 (2001-06-14)<br>Scheme 6: compound 25; page 15: lines 5-9<br>---- | 1,9                   |
| A          | EP 1 245 568 A (SERVIER LAB)<br>2 October 2002 (2002-10-02)<br>example 8<br>-----<br>-/-                                                                                | 1,28-34               |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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 document but published on or after the international filing date
- \*I\* 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

- \*T\* 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.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 2004

Date of mailing of the international search report

06/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5016 Patentkan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Fitz, W

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 03/34924

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/445 A61P3/10

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)

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 practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Relevant to claim No. |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | STOCKEL-MASCHEK A A ET AL: "Thioxo amino acid pyrrolidides and thiazolidides: new inhibitors of proline specific peptidases" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. PROTEIN STRUCTURE AND MOLECULAR ENZYMOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM,, NL, vol. 1479, no. 1-2, 15 June 2000 (2000-06-15), pages 15-31, XP004279023<br>ISSN: 0167-4838<br>page 16, Figure 1: R = CH <sub>2</sub> -Ph | 1,28-34               |
| A          | WO 95 15309 A (FERRING BV ;JENKINS PAUL D (GB); JONES D MICHAEL (GB); SZELKE MICH) 8 June 1995 (1995-06-08) cited in the application claim 1                                                                                                                                                                                                                               | 1,28-34               |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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 document but 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

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

"T" 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.

"A" document number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 March 2004

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Fitz, W

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. application No.  
PCT/US 03/34924

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 29-34 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International

Application No

PCT/US 03/34924

| Patent document<br>cited in search report |               | Publication<br>date |            | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------|---------------------|------------|----------------------------|---------------------|
| WO 0142262                                | A             | 14-06-2001          | AU         | 2003801 A                  | 18-06-2001          |
|                                           |               |                     | BR         | 0016217 A                  | 10-09-2002          |
|                                           |               |                     | CA         | 2393042 A1                 | 14-06-2001          |
|                                           |               |                     | CN         | 1407989 T                  | 02-04-2003          |
|                                           |               |                     | CZ         | 20021958 A3                | 14-08-2002          |
|                                           |               |                     | WO         | 0142262 A2                 | 14-06-2001          |
|                                           |               |                     | EP         | 1237897 A2                 | 11-09-2002          |
|                                           |               |                     | HU         | 0203471 A2                 | 28-02-2003          |
|                                           |               |                     | JP         | 2003520208 T               | 02-07-2003          |
|                                           |               |                     | NO         | 20022689 A                 | 06-06-2002          |
|                                           |               |                     | SK         | 7942002 A3                 | 10-09-2002          |
|                                           |               |                     | US         | 2003114361 A1              | 19-06-2003          |
|                                           |               |                     | EP 1245568 | A                          | 02-10-2002          |
| AU                                        | 2935002 A     | 03-10-2002          |            |                            |                     |
| BR                                        | 0200982 A     | 31-12-2002          |            |                            |                     |
| CA                                        | 2379197 A1    | 28-09-2002          |            |                            |                     |
| CN                                        | 1377879 A     | 06-11-2002          |            |                            |                     |
| EP                                        | 1245568 A1    | 02-10-2002          |            |                            |                     |
| HU                                        | 0201088 A2    | 28-12-2002          |            |                            |                     |
| JP                                        | 2002363167 A  | 18-12-2002          |            |                            |                     |
| NO                                        | 20021542 A    | 30-09-2002          |            |                            |                     |
| NZ                                        | 518035 A      | 28-11-2003          |            |                            |                     |
| PL                                        | 353084 A1     | 07-10-2002          |            |                            |                     |
| US                                        | 2003087950 A1 | 08-05-2003          |            |                            |                     |
| ZA                                        | 200202525 A   | 24-10-2002          |            |                            |                     |
| WO 9515309                                | A             | 08-06-1995          | AU         | 1113395 A                  | 19-06-1995          |
|                                           |               |                     | AU         | 8421998 A                  | 12-11-1998          |
|                                           |               |                     | CA         | 2178066 A1                 | 08-06-1995          |
|                                           |               |                     | CN         | 1141033 A , B              | 22-01-1997          |
|                                           |               |                     | CZ         | 9601595 A3                 | 15-01-1997          |
|                                           |               |                     | EP         | 0731789 A1                 | 18-09-1996          |
|                                           |               |                     | FI         | 962315 A                   | 05-08-1996          |
|                                           |               |                     | WO         | 9515309 A1                 | 08-06-1995          |
|                                           |               |                     | HU         | 76274 A2                   | 28-07-1997          |
|                                           |               |                     | JP         | 9509921 T                  | 07-10-1997          |
|                                           |               |                     | NO         | 962269 A                   | 30-07-1996          |
|                                           |               |                     | PL         | 314838 A1                  | 30-09-1996          |
|                                           |               |                     | RU         | 2156237 C2                 | 20-09-2000          |
|                                           |               |                     | TW         | 397811 B                   | 11-07-2000          |
|                                           |               |                     | US         | 6201132 B1                 | 13-03-2001          |
|                                           |               |                     | US         | 5939560 A                  | 17-08-1999          |
|                                           |               |                     | ZA         | 9409525 A                  | 02-08-1995          |

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

27 de Mayo de 2004 (27.05.2004)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2004/043940 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: C07D 295/18  
207/10, 403/10, 401/10, 413/10, 417/10, 403/12, 471/04  
403/06, 487/04, 205/04, 211/38, 213/64, A61K 31/40,  
31/395, 31/445, A61P 3/10

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/US2003/034924

(22) Fecha de Registro Internacional: 3 de Noviembre de 2003  
(03.11.2003)

(25) Idioma de registro:

INGLES

(26) Idioma de Publicación:

INGLES

(30) Información de Prioridad:

60/424,483 7 de Noviembre de 2002 (07.11.2002) US  
60/501,232 19 de Junio de 2003 (19.06.2003) 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).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de  
América únicamente): COLANDREA, Vicent, J. [US/US];  
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).  
EDMONDSON, Scott, D. [US/US]; 126 East Lincoln  
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). MATHVINK,  
Robert, J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ  
07065-0907 (US). MASTRACCHIO, Anthony [CA/US];  
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).  
WEBER, Ann, E. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue,  
Rahway, NJ 07065-0907 (US). XU, Jinyou [CN/US]; 126  
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).(74) Representante común: MERCK & CO., INC.; 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 (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, 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, RO, SE, SI, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG).

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

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

(54) Título: "DERIVADOS DE FENILALANINA COMO INHIBIDORES DE DIPEPTIDILPEPTIDASA PARA  
EL TRATAMIENTO O PREVENCIÓN DE DIABETES"

(57) Resumen: La invención actual se refiere a derivados de fenilalanina los cuales son inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV ("inhibidores de DP-IV") y los cuales son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades en las cuales está implicada la enzima dipeptidilpeptidasa-IV, tal como diabetes y en particular diabetes de tipo 2. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o tratamiento de tales enfermedades en las cuales está implicada la dipeptidilpeptidasa-IV.

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
27 May 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2004/043940 A1

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: C07D 295/18,  
207/10, 403/10, 401/10, 413/10, 417/10, 403/12, 471/04,  
403/06, 487/04, 205/04, 211/38, 213/64, A61K 31/40,  
31/395, 31/445, A61P 3/10

East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). XU,  
Jinyou [CN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ  
07065-0907 (US).

(21) International Application Number:  
PCT/US2003/034924

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

(22) International Filing Date:  
3 November 2003 (03.11.2003)

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AI, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, 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.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/424,483 7 November 2002 (07.11.2002) US  
60/501,232 19 June 2003 (19.06.2003) US

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (BW, 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, SI,  
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(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*): COLANDREA,  
Vincent, J. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,  
NJ 07065-0907 (US). EDMONDSON, Scott, D. [US/US];  
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).  
MATHVINK, Robert, J. [US/US]; 126 East Lincoln Av-  
enue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). MASTRACCHIO,  
Anthony [CA/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,  
NJ 07065-0907 (US). WEBER, Ann, E. [US/US]; 126

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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PHENYLALANINE DERIVATIVES AS DIPEPTIDYL PEPTIDASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OR PRE-  
VENTION OF DIABETIS

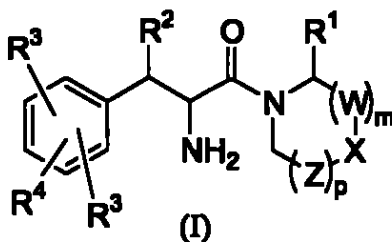
(57) Abstract: The present invention is directed to phenylalanine derivatives which are inhibitors of the dipeptidyl peptidase-IV  
enzyme ("DP-IV inhibitors") and which are useful in the treatment or prevention of diseases in which the dipeptidyl peptidase-IV  
enzyme is involved, such as diabetes and 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 2004/043940 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE  
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE  
INTERNACIONAL JUNTO CON SU  
TRADUCCION**

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que  
cada n es independientemente 0, 1, o 2;  
m y p son cada uno de ellos independientemente 0 ó 1;

X es CH<sub>2</sub>, S, CHF, o CF<sub>2</sub>;

W y Z son cada uno de ellos independientemente CH<sub>2</sub>, CHF, o CF<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o ciano;

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, e hidroxil;

R<sup>4</sup> es arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en el que arilo, heteroarilo, y heterociclilo no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco sustituyentes R<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consta de

hidrógeno,

alquilo C<sub>1-10</sub>, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidroxil,

alqueno C<sub>2-10</sub>, en el que alqueno no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidroxil,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, en el que arilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxil, halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquilo carbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo, en el que el heteroarilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxil, halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquilo carbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

$(CH_2)_n$ -heterociclilo, en el que heterociclilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxí, halógeno,  $CO_2H$ , alquiloxicarbonilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , y alcoxi  $C_{1-6}$ , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

$(CH_2)_n$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , en el que cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí,  $CO_2H$ , alquiloxicarbonilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , y alcoxi  $C_{1-6}$ , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

$(CH_2)_nCOOH$ ,

$(CH_2)_nCOO$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,

$(CH_2)_nCONR^6R^7$ , en el que  $R^6$  y  $R^7$  se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, tetrazolilo, tiazolilo,  $(CH_2)_n$ -fenilo,  $(CH_2)_n$ -cicloalquil- $C_{3-6}$ , y alquilo  $C_{1-6}$ , en los que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxí y en los que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, alquilo  $C_{1-6}$ , y alcoxi  $C_{1-6}$ , en el que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos; o en los que  $R^6$  y  $R^7$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están anclados forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, y morfolina en las que dicho anillo heterocíclico no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, alquilo  $C_{1-6}$ , y alcoxi  $C_{1-6}$ , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos; y en los que cualquier átomo de carbono de metileno  $(CH_2)$  en  $R^2$  no está sustituido o está sustituido con de uno a dos grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, y alquilo  $C_{1-4}$  no sustituido o sustituido con de uno a cinco halógenos;

cada  $R^5$  se selecciona independientemente del grupo que consta de halógeno,

ciano,

oxo,

hidroxí,

alquilo  $C_{1-6}$ , en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco halógenos,

alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alcoxí no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco halógenos,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>COR<sup>8</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COO-alquilo C<sub>1-6</sub>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, en el que arilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxí, CO<sub>2</sub>H,

alquiloxícarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y alcoxí C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxí no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo, en el que heteroarilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquiloxícarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y alcoxí C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxí no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo, en el que heterociclilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxí, halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquiloxícarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y alcoxí C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxí no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

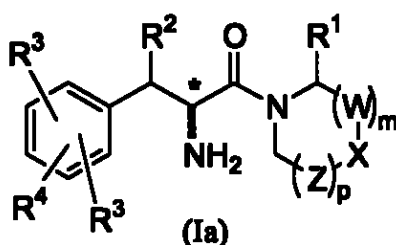
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en el que cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxí C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxí no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos, en los que cualquier átomo de carbono de metileno (CH<sub>2</sub>) en R<sup>5</sup> no está sustituido o está sustituido con de uno a dos grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, y alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido con de uno a cinco halógenos;

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consta de tetrazolilo, tiazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco halógenos y en los que fenilo y cicloalquilo

no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos, y en el que cualquier átomo de carbono de metileno (CH<sub>2</sub>) en R<sup>8</sup> no está sustituido o está sustituido con de uno a dos grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y alquilo C<sub>1-4</sub> insustituido o sustituido con de uno a cinco halógenos; y

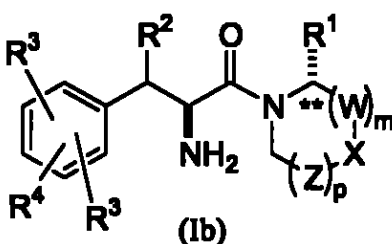
cada R<sup>8</sup> es hidrógeno o R<sup>9</sup>.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que los átomos de carbono marcados con un \* tienen la configuración estereoquímica como se representa en la fórmula Ia:

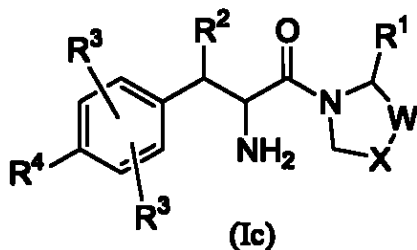


y R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que el átomo de carbono anclado a R<sup>1</sup> marcado con un \*\* tiene la configuración estereoquímica como se describe en la fórmula Ib:

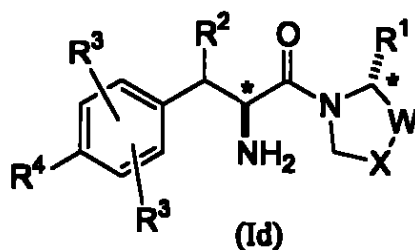


4. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula estructural Ic:



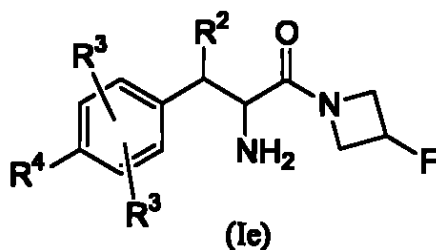
en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor.

5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que los átomos de carbono marcados con un \* tienen la configuración estereoquímica como se representa en la fórmula estructural Id:



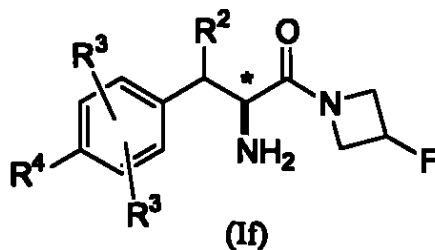
6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno, W es CH<sub>2</sub>, y X es CH<sub>2</sub>, CHF o CF<sub>2</sub>.

7. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula estructural Ie:

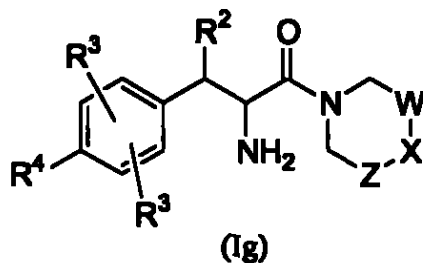


en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor.

8. El compuesto de la reivindicación 7 en el que el átomo de carbono marcado con un \* tiene la configuración estereoquímica como se representa en la fórmula estructural If:

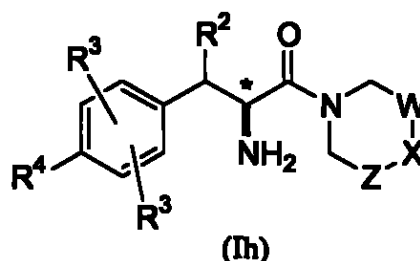


9. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula estructural Ig:



en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor.

10. El compuesto de la reivindicación 9 en el que el átomo de carbono marcado con un \* tiene la configuración estereoquímica que se describe en la fórmula estructural Ih:



11. El compuesto de la reivindicación 10 en el que W y Z son CH<sub>2</sub> y X es CH<sub>2</sub>, CHF o CF<sub>2</sub>.

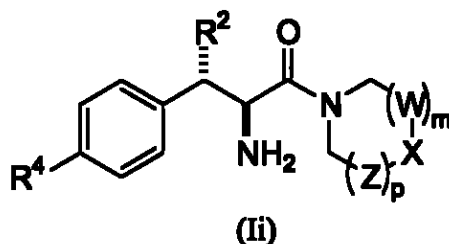
12. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consta de

- alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidroxilo,
- alqueno C<sub>2-6</sub>, en el que alqueno no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidroxilo,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en el que cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, CO<sub>2</sub>H, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, tetrazolilo, tiazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquil C<sub>3-6</sub>, y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo y en los que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos;
- o en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están anclados forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, y morfolina en las que dicho anillo heterocíclico no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo,

hidroxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos; y en el que cualquier átomo de carbono de metileno (CH<sub>2</sub>) en R<sup>2</sup> no está sustituido o está sustituido con de uno a dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, y alquilo C<sub>1-4</sub> no están sustituido o están sustituido con de uno a cinco halógenos.

13. El compuesto de la reivindicación 12 en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consta de alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidroxi, CH<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, COOH, COO-alquil C<sub>1-6</sub>, CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, tetrazolilo, tiazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxi y en los que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub> alcoxi, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos; o en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están anclados forman un anillo heterocíclico seleccionado de acetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, y morfolina en las que dicho anillo heterocíclico no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos.

14. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula estructural II:



en los que X es CH<sub>2</sub>, S, CHF, o CF<sub>2</sub>;

W y Z son cada uno de ellos independientemente CH<sub>2</sub>, CHF, o CF<sub>2</sub>;

**R<sup>4</sup>** es fenilo, heteroarilo, o heterociclilo, en los que fenilo, heteroarilo, y heterociclilo no están sustituidos o están sustituidos con de uno a tres sustituyentes **R<sup>5</sup>**;

**R<sup>2</sup>** se selecciona del grupo que consta de:

metilo,  
 etilo,  
 CH<sub>2</sub>-ciclopropilo,  
 COOH,  
 COOMe,  
 COOEt,  
 CONHMe,  
 CONMe<sub>2</sub>,  
 CONH<sub>2</sub>,  
 CONHEt,  
 CONMeCH<sub>2</sub>Ph,  
 pirrolidin-1-ilcarbonilo,  
 azetidin-1- ilcarbonilo,  
 3-fluoroazetidin-1- ilcarbonilo,  
 morfolin-4- ilcarbonil, y  
 [(tetrazol-5-il)amino]carbonilo; y

cada **R<sup>5</sup>** se selecciona independientemente del grupo que consta de:

halógeno,  
 ciano,  
 oxo,  
 hidroxil,  
 alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco  
     halógenos,  
 alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alcoxi no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco  
     halógenos,  
 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
 CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
 OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
 SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
 SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,  
 NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,  
 NR<sup>8</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
 NR<sup>8</sup>COR<sup>8</sup>,  
 NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,  
 COOH,  
 COO-alquil C<sub>1-6</sub>.

arilo, en el que arilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí,  $\text{CO}_2\text{H}$ , alquiloxicarbonilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

heteroarilo, en el que heteroarilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halógeno,  $\text{CO}_2\text{H}$ , alquiloxicarbonilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

heterociclilo, en el que heterociclilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxí, halógeno,  $\text{CO}_2\text{H}$ , alquiloxicarbonilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos, y

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

15. El compuesto de la reivindicación 14 en el que cada  $\text{R}^5$  se selecciona independientemente del grupo que consta de:

halógeno,

ciano,

oxo,

alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco halógenos,

alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , en el que alcoxi no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco halógenos,

$\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,

$\text{NR}^8\text{COR}^8$ ,

$\text{SO}_2\text{R}^9$ ,

$\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ ,

$\text{COOH}$ ,

$\text{COO}$ -alquil  $\text{C}_{1-6}$ ,

heteroarilo, en el que heteroaril no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halógeno,  $\text{CO}_2\text{H}$ , alquiloxicarbonilo  $\text{C}_{1-6}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , y alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ , en el que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos, y

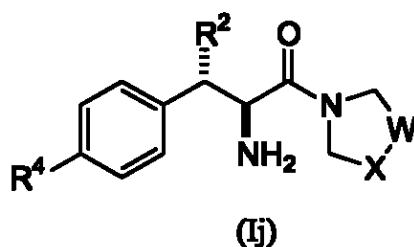
heterociclilo, en el que heterociclilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxilo, halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi están insustituídos o sustituidos con de uno a cinco halógenos.

16. El compuesto de la reivindicación 14 en el que R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consta de:

4-fluorofenilo,  
 2,4-difluorofenilo,  
 3,4-difluorofenilo,  
 2-clorofenilo,  
 2-fluorofenilo,  
 3-(metilsulfonyl)fenilo,  
 3-(etoxycarbonyl)fenilo,  
 3-carboxifenilo,  
 3-(aminocarbonyl)fenilo,  
 3-[(*tert*-butylamino)carbonyl]fenilo,  
 3-[(fenilamino)carbonyl]fenilo,  
 3-[(tiazol-2-ilamino)carbonyl]fenilo,  
 3-[(tetrazol-5-ilamino)carbonyl]fenilo,  
 3-[[trifluorometil)sulfonyl]amino]fenilo,  
 3-(tetrazol-5-il)fenilo,  
 4-fluoro-3-(tetrazol-5-il)fenilo,  
 2-fluoro-5-(tetrazol-5-il)fenilo,  
 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo,  
 4-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo,  
 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo,  
 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenilo,  
 3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo  
 3-(1,2,4-triazol-3-il)fenilo,  
 3-[5-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-3-il]fenilo,  
 3-(5-etoxi-1,2,4-triazol-3-il)fenilo,  
 piridin-3-ilo,  
 6-fluoro-piridin-3-ilo,  
 6-metoxipiridin-3-ilo,  
 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,  
 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,  
 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,  
 5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,  
 imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo,

[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,  
 3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,  
 3-oxo-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,  
 2-metil-3-oxo-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,  
 4-aminoquinazolin-6-ilo,  
 2-(acetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo,  
 3-aminoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo,  
 3-carboxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilo,  
 5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,  
 [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilo,  
 [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilo, y  
 pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-ilo.

17. El compuesto de la reivindicación 14 de la fórmula estructural Ij:



en el que  $R^2$  se selecciona del grupo que consta de:

metilo,  
 etilo,  
 CH<sub>2</sub>-ciclopropilo,  
 COOH,  
 COOMe,  
 COOEt,  
 CONHMe,  
 CONMe<sub>2</sub>,  
 CONH<sub>2</sub>,  
 CONHEt,  
 CONMeCH<sub>2</sub>Ph,  
 pirrolidin-1-ilcarbonilo,  
 azetidin-1-ilcarbonilo,  
 3-fluoroazetidin-1-ilcarbonilo,  
 morfolin-4-ilcarbonilo, y  
 [(tetrazol-5-il)amino]carbonilo; y

$R^4$  se selecciona del grupo que consta de

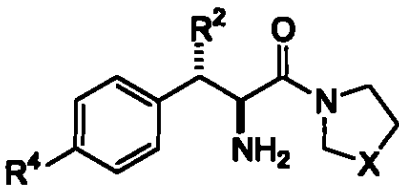
4-fluorofenilo,  
 2,4-difluorofenilo,

3,4-difluorofenilo,  
 2-clorofenilo,  
 2-fluorofenilo,  
 3-(metilsulfonyl)fenilo,  
 3-(etoxycarbonil)fenilo,  
 3-carboxifenilo,  
 3-(aminocarbonil)fenilo,  
 3-[(*tert*-butilamino)carbonil]fenilo,  
 3-[(fenilamino)carbonil]fenilo,  
 3-[(tiazol-2-ilamino)carbonil]fenilo,  
 3-[(tetrazol-5-ilamino)carbonil]fenilo,  
 3-[[trifluorometil)sulfonyl]amino]fenilo,  
 3-(tetrazol-5-il)fenilo,  
 4-fluoro-3-(tetrazol-5-il)fenilo,  
 2-fluoro-5-(tetrazol-5-il)fenilo,  
 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo,  
 4-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo,  
 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo,  
 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenilo,  
 3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo,  
 3-(1,2,4-triazol-3-il)fenilo,  
 3-[5-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-3-il]fenilo,  
 3-(5-etoxi-1,2,4-triazol-3-il)fenilo,  
 piridin-3-ilo,  
 6-fluoro-piridin-3-ilo,  
 6-metoxipiridin-3-ilo,  
 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,  
 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,  
 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,  
 5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,  
 imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo,  
 [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,  
 3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,  
 3-oxo-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,  
 2-metil-3-oxo-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,  
 4-aminoquinazolin-6-ilo,  
 2-(acetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo,  
 3-aminoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo,  
 3-carboxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il,  
 5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,  
 [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilo,

[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilo, y  
pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-ilo.

18. El compuesto de la reivindicación 17 en el que W es CH<sub>2</sub> y X es CHF o CF<sub>2</sub>.

19. El compuesto de la reivindicación 17 de la fórmula estructural seleccionada del grupo que consta de:



| <u>R<sup>4</sup></u>            | <u>R<sup>2</sup></u> | <u>X</u> |
|---------------------------------|----------------------|----------|
| fenilo                          | Me                   | (S)-CHF  |
| 4-(SO <sub>2</sub> Me)-fenilo   | Me                   | (S)-CHF  |
| 3-(SO <sub>2</sub> Me)-fenilo   | Me                   | (S)-CHF  |
| pirazin-5-ilo                   | Me                   | (S)-CHF  |
| 3-cloropiridin-4-ilo            | Me                   | (S)-CHF  |
| 2,4-difluorofenilo              | Me                   | (S)-CHF  |
| 3,4-difluorofenilo              | Me                   | (S)-CHF  |
| 2,5-difluorofenilo              | Me                   | (S)-CHF  |
| 3,5-difluorofenilo              | Me                   | (S)-CHF  |
| 3-(etoxicarbonil)fenilo         | Me                   | (S)-CHF  |
| 4-(etoxicarbonil)fenilo         | Me                   | (S)-CHF  |
| 3-(NHSO <sub>2</sub> Me)-fenil  | Me                   | (S)-CHF  |
| 4-(NHSO <sub>2</sub> Me)-fenilo | Me                   | (S)-CHF  |
| 4-CO <sub>2</sub> H-fenilo      | Me                   | (S)-CHF  |
| piridin-3-ilo                   | Me                   | (S)-CHF  |

|                                                           |                        |         |
|-----------------------------------------------------------|------------------------|---------|
| 6-OMe-piridin-3-ilo                                       | Me                     | (S)-CHF |
| 2-Cl-fenilo                                               | Me                     | (S)-CHF |
| 2-F-fenilo                                                | Me                     | (S)-CHF |
| 3-CN-fenilo                                               | Me                     | (S)-CHF |
| piridin-4-ilo                                             | Me                     | (S)-CHF |
| piridin-2-ilo                                             | Me                     | (S)-CHF |
| 2,4-difluorofenilo                                        | Ciclopropil-<br>metilo | (S)-CHF |
| 3-(MeSO <sub>2</sub> )fenil                               | Ciclopropil-<br>metil  | (S)-CHF |
| 4-fluoro-(3-tetrazol-5-il)fenilo                          | Me                     | (S)-CHF |
| 3-(aminosulfonil)fenilo                                   | Me                     | (S)-CHF |
| 2-fluoro-(5-tetrazol-5-il)fenilo                          | Me                     | (S)-CHF |
| 3-hidroxifenilo                                           | Me                     | (S)-CHF |
| 6-fluoropiridin-3-ilo                                     | Me                     | (S)-CHF |
| 3-(aminocarbonil)fenilo                                   | Me                     | (S)-CHF |
| 3-(fenilaminocarbonil)fenilo                              | Me                     | (S)-CHF |
| 4-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo | Me                     | (S)-CHF |
| 3-[(tiazol-2-il)aminocarbonil]fenilo                      | Me                     | (S)-CHF |
| 3-[(tetrazol-5-il)aminocarbonil]fenilo                    | Me                     | (S)-CHF |
| imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo                               | Me                     | (S)-CHF |
| 2-metoxifenilo                                            | Me                     | (S)-CHF |
| 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-                               | Me                     | (S)-CHF |

|                                                                |                   |                  |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|
| oxadiazol-2-il)fenilo                                          |                   |                  |
| 3-(5-etoxi-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenilo               | Me                | ( <i>S</i> )-CHF |
| 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                          | Me                | ( <i>S</i> )-CHF |
| quinolin-6-ilo                                                 | Me                | ( <i>S</i> )-CHF |
| 3-(2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenilo          | Me                | ( <i>S</i> )-CHF |
| 2-metilfenilo                                                  | Me                | ( <i>S</i> )-CHF |
| 2-(trifluorometil)fenilo                                       | Me                | ( <i>S</i> )-CHF |
| 3-[5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]fenilo    | Me                | ( <i>S</i> )-CHF |
| 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo                              | Me                | ( <i>S</i> )-CHF |
| 4-fluorofenilo                                                 | CONHEt            | ( <i>S</i> )-CHF |
| 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                         | Et                | ( <i>S</i> )-CHF |
| 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                                 | Et                | ( <i>S</i> )-CHF |
| 3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | Me                | ( <i>S</i> )-CHF |
| 4-fluorofenilo                                                 | CONH <sub>2</sub> | ( <i>S</i> )-CHF |
| 3-oxo-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]piridin-6-ilo  | Me                | ( <i>S</i> )-CHF |
| 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                         | Me                | CF <sub>2</sub>  |
| 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                                 | Me                | CF <sub>2</sub>  |
| 4-aminoquinazolin-6-ilo                                        | Me                | ( <i>S</i> )-CHF |
| 5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-                                     | Me                | ( <i>S</i> )-CHF |

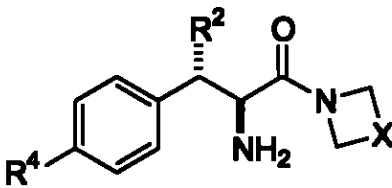
|                                                                       |                                 |                 |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| dihidropiridin-3-ilo                                                  |                                 |                 |
| 4-fluorofenilo                                                        | (pirrolidin-1-il)carbonilo      | (S)-CHF         |
| 4-fluorofenilo                                                        | (azetidin-1-il)carbonilo        | (S)-CHF         |
| 2-(acetilamino)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-6-ilo                   | Me                              | (S)-CHF         |
| 2-metil-3-oxo-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | Me                              | (S)-CHF         |
| 3-aminoimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-6-ilo                           | Me                              | (S)-CHF         |
| 4-fluorofenilo                                                        | [(tetrazol-5-il)amino]carbonilo | (S)-CHF         |
| 4-fluorofenilo                                                        | CONHMe                          | (S)-CHF         |
| 4-fluorofenilo                                                        | CONEt <sub>2</sub>              | (S)-CHF         |
| 4-fluorofenilo                                                        | COOMe                           | (S)-CHF         |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo                          | Me                              | (S)-CHF         |
| 4-fluorofenilo                                                        | COOH                            | CH <sub>2</sub> |
| 4-fluorofenilo                                                        | COOH                            | CF <sub>2</sub> |
| 4-fluorofenil                                                         | CONMe <sub>2</sub>              | CH <sub>2</sub> |
| 3-carboxipirazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-ilo                        | Me                              | (S)-CHF         |
| 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                                        | Me                              | CH <sub>2</sub> |
| 4-fluorofenilo                                                        | Me                              | (S)-CHF         |
| 3-carboxifenil                                                        | Me                              | (S)-CHF         |
| 3-(tetrazol-5-il)fenilo                                               | Me                              | (S)-CHF         |

|                                                  |                                    |                 |
|--------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo | Me                                 | (S)-CHF         |
| 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                   | Me                                 | (S)-CHF         |
| 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo           | Ciclopropil-metilo                 | (S)-CHF         |
| 5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo           | Me                                 | (S)-CHF         |
| 3-[( <i>terc</i> -butilamino)carbonil]fenilo     | Me                                 | (S)-CHF         |
| 3-[[[(trifluorometil)sulfonyl]amino]fenilo       | Me                                 | (S)-CHF         |
| [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]piridin-6-ilo     | Me                                 | (S)-CHF         |
| 4-fluorofenilo                                   | COOH                               | (S)-CHF         |
| 4-fluorofenilo                                   | CONMe <sub>2</sub>                 | (S)-CHF         |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo     | CONMe <sub>2</sub>                 | (S)-CHF         |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-ilo     | CONMe <sub>2</sub>                 | (S)-CHF         |
| pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-5-ilo          | CONMe <sub>2</sub>                 | (S)-CHF         |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo     | CONMe <sub>2</sub>                 | CF <sub>2</sub> |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-ilo     | CONMe <sub>2</sub>                 | CF <sub>2</sub> |
| pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-5-ilo          | CONMe <sub>2</sub>                 | CF <sub>2</sub> |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo     | CONMe <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo     | (3-fluoro-azetindin-1-il)carbonilo | CH <sub>2</sub> |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo     | (pirrolidina-1-il)carbonilo        | CF <sub>2</sub> |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo     | CONMeCH <sub>2</sub> Ph            | CF <sub>2</sub> |

|                                              |                          |                 |
|----------------------------------------------|--------------------------|-----------------|
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | (morfolin-1-il)carbonilo | CF <sub>2</sub> |
|----------------------------------------------|--------------------------|-----------------|

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

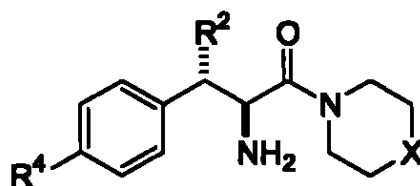
20. El compuesto de la reivindicación 16 de la fórmula estructural seleccionada del grupo que consta de:



| R <sup>4</sup>                               | R <sup>2</sup>     | X   |
|----------------------------------------------|--------------------|-----|
| 4-fluorofenilo                               | Me                 | CHF |
| 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo       | Me                 | CHF |
| [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | Me                 | CHF |
| imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-6-ilo         | Me                 | CHF |
| 4-fluorofenilo                               | COOH               | CHF |
| 4-fluorofenilo                               | CONMe <sub>2</sub> | CHF |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | CONMe <sub>2</sub> | CHF |

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

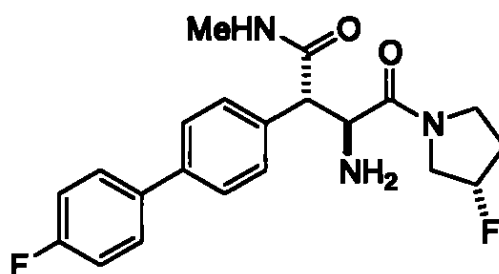
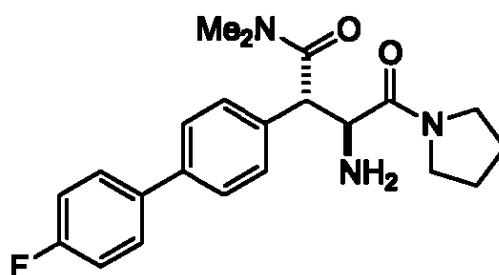
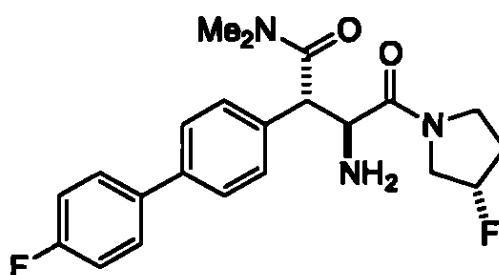
21. El compuesto de la reivindicación 16 de la fórmula estructural seleccionada del grupo que consta de:

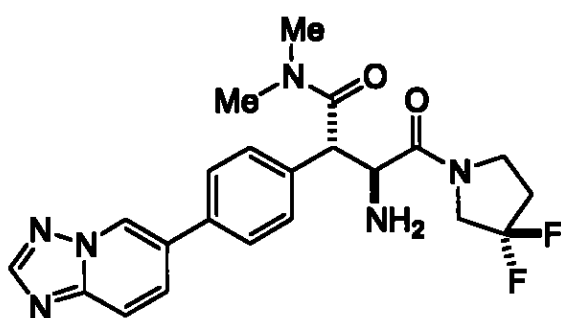
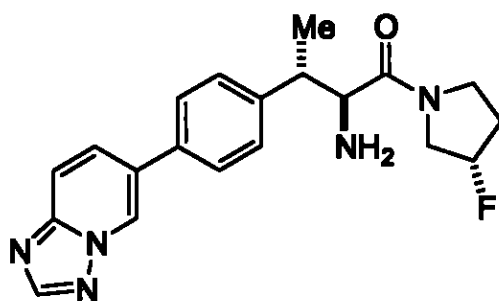
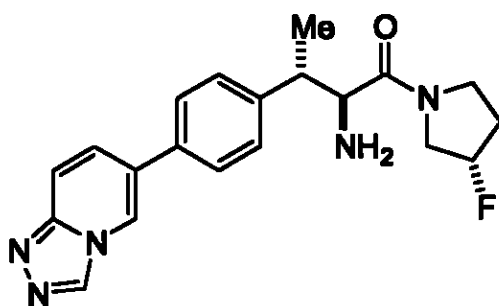
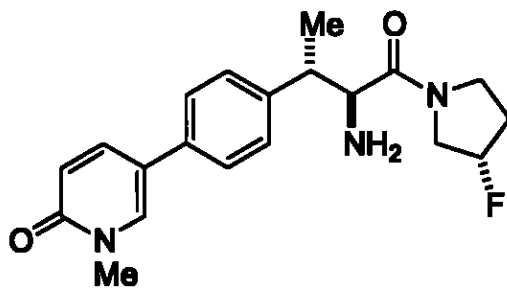
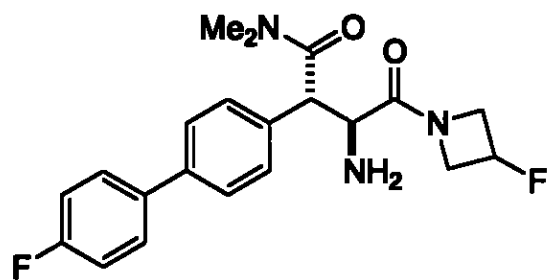


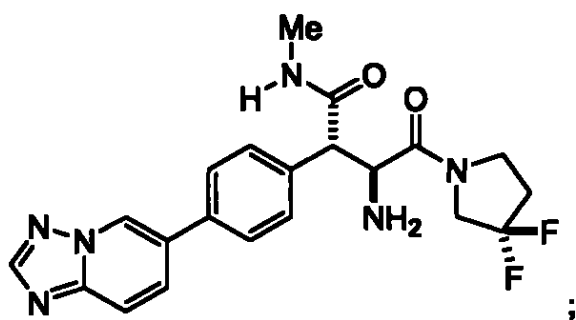
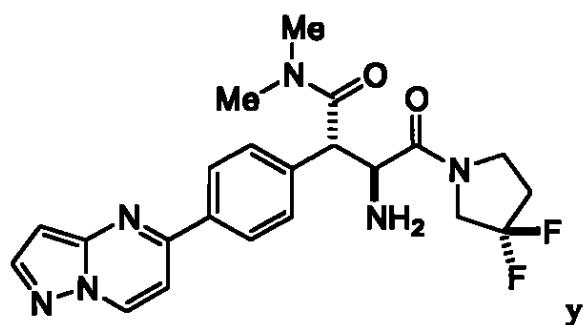
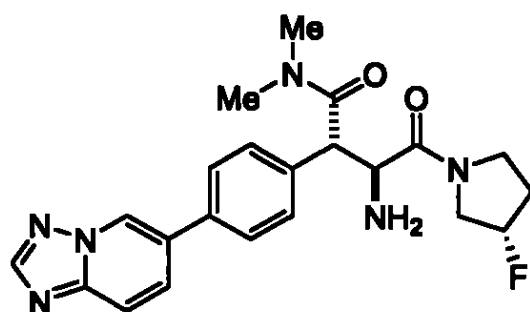
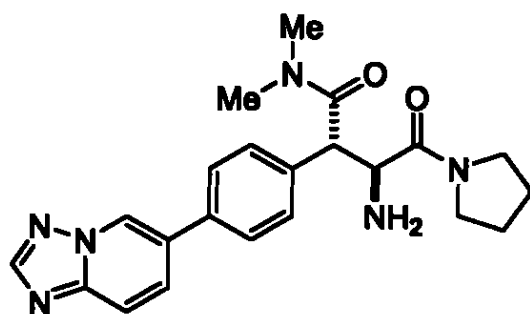
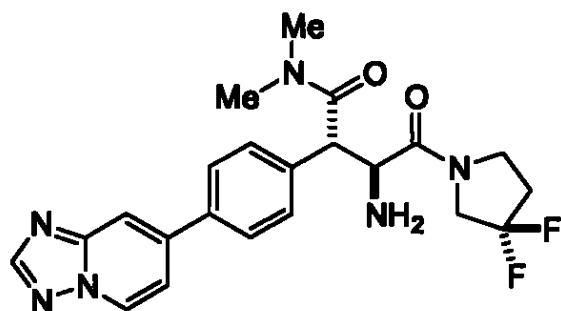
| $R^4$                                        | $R^2$ | X   |
|----------------------------------------------|-------|-----|
| 4-fluorofenilo                               | Me    | CHF |
| 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo       | Me    | CHF |
| [1,2,4]triazolo[4,3- $\alpha$ ]piridin-6-ilo | Me    | CHF |
| imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridin-6-ilo         | Me    | CHF |

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de la reivindicación 16 seleccionado del grupo que consta de

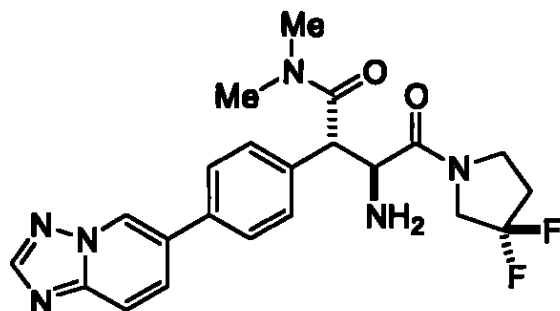






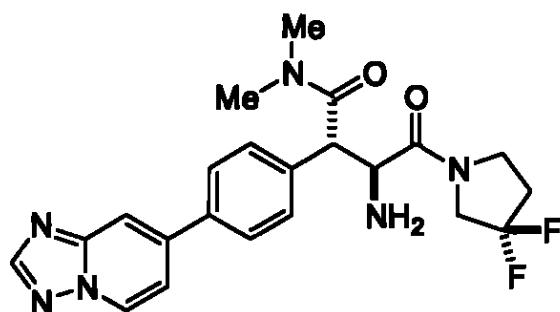
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto de la reivindicación 22 el cual es



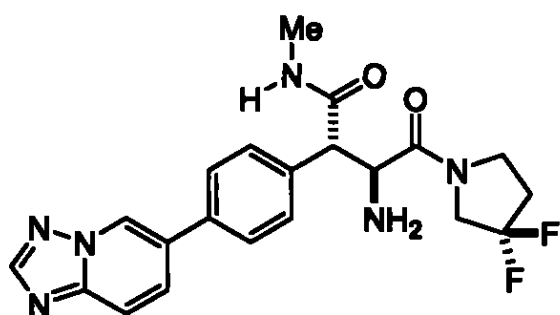
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de la reivindicación 22 el cual es



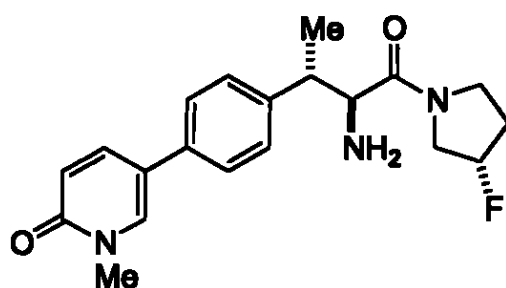
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. El compuesto de la reivindicación 22 el cual es



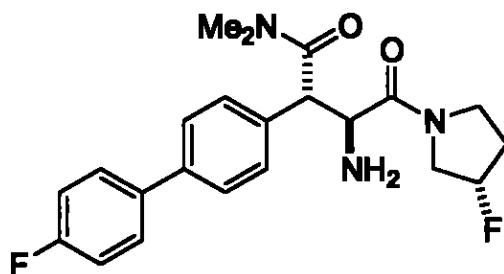
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. El compuesto de la reivindicación 22 el cual es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El compuesto de la reivindicación 22 el cual es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. Una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

29. Un procedimiento para tratar la diabetes en un mamífero en necesidad del mismo el cual comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

30. Un procedimiento para tratar la diabetes no insulino dependiente (tipo 2) en un mamífero en necesidad del mismo el cual comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

31. Un procedimiento para tratar hiperglucemia en un mamífero en necesidad del mismo el cual comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

32. Un procedimiento para tratar obesidad en un mamífero en necesidad del mismo el cual comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

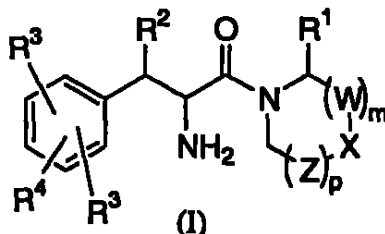
33. Un procedimiento para tratar diabetes en un mamífero en necesidad del mismo que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con el agonista dual de PPAR KRP-297.

34. Un procedimiento para tratar diabetes en un mamífero en necesidad del mismo que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con metformina.

44

## WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of structural formula I:



- 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein  
each n is independently 0, 1, or 2;  
m and p are each independently 0 or 1;

X is CH<sub>2</sub>, S, CHF, or CF<sub>2</sub>;

- 10 W and Z are each independently CH<sub>2</sub>, CHF, or CF<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> is hydrogen or cyano;

each R<sup>3</sup> is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, and hydroxy;

15

R<sup>4</sup> is aryl, heteroaryl, or heterocyclyl, wherein aryl, heteroaryl, and heterocyclyl are unsubstituted or substituted with one to five R<sup>5</sup> substituents;

R<sup>2</sup> is selected from the group consisting of

20

hydrogen,

C<sub>1-10</sub> alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with one to five substituents independently selected from halogen or hydroxy,

C<sub>2-10</sub> alkenyl, wherein alkenyl is unsubstituted or substituted with one to five substituents independently selected from halogen or hydroxy,

25

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, wherein aryl is unsubstituted or substituted with one to five substituents independently selected hydroxy, halogen, CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub> alkyloxycarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are unsubstituted or substituted with one to five halogens,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroaryl, wherein heteroaryl is unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from hydroxy, halogen, CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub>

30

48

45

alkyloxycarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are unsubstituted or substituted with one to five halogens,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterocyclyl, wherein heterocyclyl is unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from oxo, hydroxy, halogen, CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub> alkyloxycarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are unsubstituted or substituted with one to five halogens,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub> alkyloxycarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are unsubstituted or substituted with one to five halogens,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOC<sub>1-6</sub> alkyl,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, wherein R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are independently selected from the group consisting of hydrogen, tetrazolyl, thiazolyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, and C<sub>1-6</sub> alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with one to five substituents independently selected from halogen and hydroxy and wherein phenyl and cycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to five substituents independently selected from halogen, hydroxy, C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are unsubstituted or substituted with one to five halogens;  
or wherein R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring selected from azetidine, pyrrolidine, piperidine, piperazine, and morpholine wherein said heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy, C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are unsubstituted or substituted with one to five halogens; and  
wherein any methylene (CH<sub>2</sub>) carbon atom in R<sup>2</sup> is unsubstituted or substituted with one to two groups independently selected from halogen, hydroxy, and C<sub>1-4</sub> alkyl unsubstituted or substituted with one to five halogens;  
each R<sup>5</sup> is independently selected from the group consisting of  
halogen,  
cyano,  
oxo,  
hydroxy,

49

46

C<sub>1-6</sub> alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with one to five halogens,  
 C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkoxy is unsubstituted or substituted with one to five halogens,  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>COR<sup>8</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOC<sub>1-6</sub> alkyl,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, wherein aryl is unsubstituted or substituted with one to five substituents  
 independently selected from halogen, hydroxy, CO<sub>2</sub>H,

C<sub>1-6</sub> alkyloxycarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein  
 alkyl and alkoxy are unsubstituted or substituted with one to five halogens,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroaryl, wherein heteroaryl is unsubstituted or substituted with one to three  
 substituents independently selected from hydroxy, halogen, CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub>

alkyloxycarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl  
 and alkoxy are unsubstituted or substituted with one to five halogens,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterocyclyl, wherein heterocyclyl is unsubstituted or substituted with one to  
 three substituents independently selected from oxo, hydroxy, halogen, CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub>  
 alkyloxycarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl  
 and alkoxy are unsubstituted or substituted with one to five halogens,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one to  
 three substituents independently selected from halogen, hydroxy, C<sub>1-6</sub> alkyl, and  
 C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are unsubstituted or substituted with one  
 to five halogens,

wherein any methylene (CH<sub>2</sub>) carbon atom in R<sup>5</sup> is unsubstituted or substituted with one  
 to two groups independently selected from halogen, hydroxy, and C<sub>1-4</sub> alkyl  
 unsubstituted or substituted with one to five halogens;

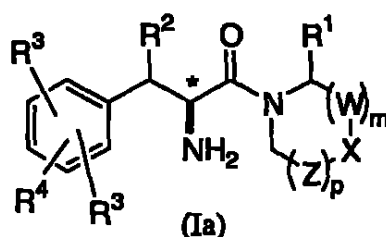
each R<sup>9</sup> is independently selected from the group consisting of tetrazolyl, thiazolyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, and C<sub>1-6</sub> alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted

50

with one to five halogens and wherein phenyl and cycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to five substituents independently selected from halogen, hydroxy, C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are unsubstituted or substituted with one to five halogens, and wherein any methylene (CH<sub>2</sub>) carbon atom in R<sup>8</sup> is unsubstituted or substituted with one to two groups independently selected from halogen, hydroxy, and C<sub>1-4</sub> alkyl unsubstituted or substituted with one to five halogens; and

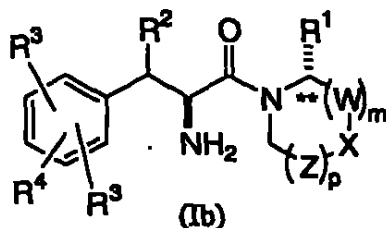
each R<sup>8</sup> is hydrogen or R<sup>9</sup>.

- 10                    2.        The compound of Claim 1 wherein the carbon atom marked with an \* has the stereochemical configuration as depicted in formula Ia:

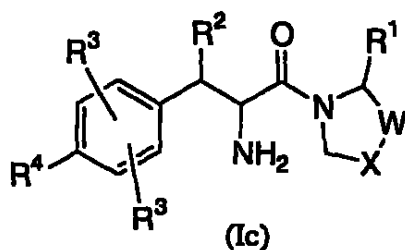


and R<sup>3</sup> is hydrogen or fluorine.

- 15                    3.        The compound of Claim 2 wherein the carbon atom attached to R<sup>1</sup> marked with an \*\* has the stereochemical configuration as depicted in formula Ib:

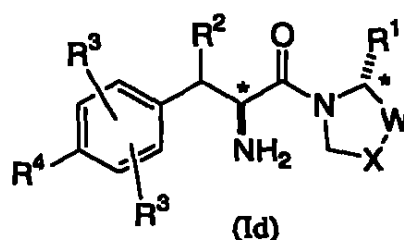


4.        The compound of Claim 1 of the structural formula Ic:



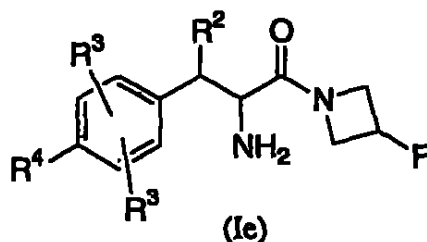
wherein R<sup>3</sup> is hydrogen or fluorine.

5. The compound of Claim 4 wherein the carbon atoms marked with an \* have the stereochemical configuration as depicted in structural formula Id:



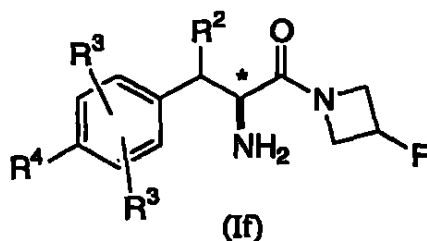
6. The compound of Claim 5 wherein R<sup>1</sup> is hydrogen, W is CH<sub>2</sub>, and X is CH<sub>2</sub>, CHF or CF<sub>2</sub>.

7. The compound of Claim 1 of the structural formula Ic:

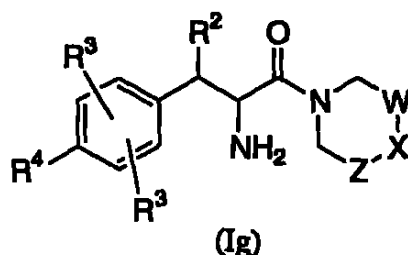


wherein R<sup>3</sup> is hydrogen or fluorine.

8. The compound of Claim 7 wherein the carbon atom marked with an \* has the stereochemical configuration as depicted in structural formula If:

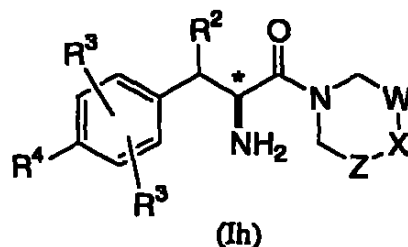


9. The compound of Claim 1 of the structural formula Ig:



wherein  $R^3$  is hydrogen or fluorine.

10. The compound of Claim 9 wherein the carbon atom marked with an \* has the stereochemical configuration as depicted in structural formula Ih:



11. The compound of Claim 10 wherein W and Z are  $\text{CH}_2$  and X is  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CHF}$  or  $\text{CF}_2$ .

12. The compound of Claim 1 wherein  $R^2$  is selected from the group consisting of
- $\text{C}_{1-6}$  alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with one to five substituents independently selected from halogen or hydroxy,
  - $\text{C}_{2-6}$  alkenyl, wherein alkenyl is unsubstituted or substituted with one to five substituents independently selected from halogen or hydroxy,
  - $(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$  cycloalkyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from halogen, hydroxy,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  alkyloxycarbonyl,  $\text{C}_{1-6}$  alkyl, and  $\text{C}_{1-6}$  alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are unsubstituted or substituted with one to five halogens,
  - $(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ,
  - $(\text{CH}_2)_n\text{COOC}_{1-6}$  alkyl,
  - $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^6\text{R}^7$ , wherein  $\text{R}^6$  and  $\text{R}^7$  are independently selected from the group consisting of hydrogen, tetrazolyl, thiazolyl,  $(\text{CH}_2)_n\text{-phenyl}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{-C}_{3-6}$  cycloalkyl, and  $\text{C}_{1-6}$  alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with one

50

to five substituents independently selected from halogen and hydroxy and wherein phenyl and cycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to five substituents independently selected from halogen, hydroxy, C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are unsubstituted or substituted with one to five halogens;

or wherein R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring selected from azetidine, pyrrolidine, piperidine, piperazine, and morpholine wherein said heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with one to five substituents independently selected from halogen, hydroxy, C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are unsubstituted or substituted with one to five halogens; and

wherein any methylene (CH<sub>2</sub>) carbon atom in R<sup>2</sup> is unsubstituted or substituted with one to two groups independently selected from halogen, hydroxy, and C<sub>1-4</sub> alkyl unsubstituted or substituted with one to five halogens.

13. The compound of Claim 12 wherein R<sup>2</sup> is selected from the group consisting of

C<sub>1-3</sub> alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with one to five substituents independently selected from halogen or hydroxy,

CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub> cycloalkyl,

COOH,

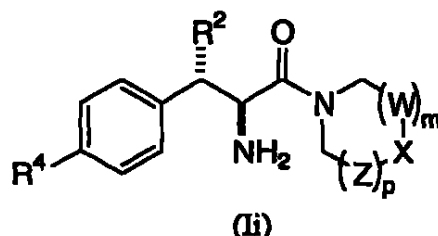
COOC<sub>1-6</sub> alkyl,

CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, wherein R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are independently selected from the group consisting of hydrogen, tetrazolyl, thiazolyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, and C<sub>1-6</sub> alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with one to five substituents independently selected from halogen and hydroxy and wherein phenyl and cycloalkyl are unsubstituted or substituted with one to five substituents independently selected from halogen, hydroxy, C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are unsubstituted or substituted with one to five halogens;

or wherein R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> together with the nitrogen atom to which they are attached form a heterocyclic ring selected from azetidine, pyrrolidine, piperidine, piperazine, and morpholine wherein said heterocyclic ring is unsubstituted or substituted with one to five substituents independently selected from halogen,

hydroxy, C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are unsubstituted or substituted with one to five halogens.

14. The compound of Claim 1 of the structural formula II:



wherein X is CH<sub>2</sub>, S, CHF, or CF<sub>2</sub>;

W and Z are each independently CH<sub>2</sub>, CHF, or CF<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> is phenyl, heteroaryl, or heterocyclyl, wherein phenyl, heteroaryl, and heterocyclyl are unsubstituted or substituted with one to three R<sup>5</sup> substituents;

R<sup>2</sup> is selected from the group consisting of:

methyl,  
 ethyl,  
 CH<sub>2</sub>-cyclopropyl,  
 COOH,  
 COOMe,  
 COOEt,  
 CONHMe,  
 CONMe<sub>2</sub>,  
 CONH<sub>2</sub>,  
 CONHEt,  
 CONMeCH<sub>2</sub>Ph,  
 pyrrolidin-1-ylcarbonyl,  
 azetidin-1-ylcarbonyl,  
 3-fluoroazetidin-1-ylcarbonyl,  
 morpholin-4-ylcarbonyl, and  
 [(tetrazol-5-yl)amino]carbonyl; and

each R<sup>5</sup> is independently selected from the group consisting of:

halogen,

52

cyano,

oxo,

hydroxy,

C<sub>1-6</sub> alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with one to five halogens,C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkoxy is unsubstituted or substituted with one to five halogens,NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,NR<sup>8</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,NR<sup>8</sup>COR<sup>8</sup>,NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,

COOH,

COOC<sub>1-6</sub> alkyl,

aryl, wherein aryl is unsubstituted or substituted with one to five substituents

independently selected from halogen, hydroxy, CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub> alkyloxycarbonyl,C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are unsubstituted or

substituted with one to five halogens,

heteroaryl, wherein heteroaryl is unsubstituted or substituted with one to three

substituents independently selected from hydroxy, halogen, CO<sub>2</sub>H,C<sub>1-6</sub> alkyloxycarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy

are unsubstituted or substituted with one to five halogens,

heterocyclyl, wherein heterocyclyl is unsubstituted or substituted with one to three

substituents independently selected from oxo, hydroxy, halogen, CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub>alkyloxycarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are

unsubstituted or substituted with one to five halogens, and

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, wherein cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one tothree substituents independently selected from halogen, hydroxy, C<sub>1-6</sub> alkyl, andC<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are unsubstituted or substituted with one

to five halogens.

15. The compound of Claim 14 wherein each R<sup>5</sup> is independently selected from the group consisting of:

56

53

halogen,

cyano,

oxo,

C<sub>1-6</sub> alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with one to five halogens,

C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkoxy is unsubstituted or substituted with one to five halogens,

CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

NR<sup>8</sup>COR<sup>8</sup>,

SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,

NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,

COOH,

COOC<sub>1-6</sub> alkyl,

heteroaryl, wherein heteroaryl is unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from hydroxy, halogen, CO<sub>2</sub>H,

C<sub>1-6</sub> alkyloxycarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are unsubstituted or substituted with one to five halogens, and

heterocyclyl, wherein heterocyclyl is unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from oxo, hydroxy, halogen, CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub> alkyloxycarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are unsubstituted or substituted with one to five halogens.

16. The compound of Claim 14 wherein R<sup>4</sup> is selected from the group

consisting of:

4-fluorophenyl,

2,4-difluorophenyl,

3,4-difluorophenyl,

2-chlorophenyl,

2-fluorophenyl,

3-(methylsulfonyl)phenyl,

3-(ethoxycarbonyl)phenyl,

3-carboxyphenyl,

3-(aminocarbonyl)phenyl,

3-[(*tert*-butylamino)carbonyl]phenyl,

3-[(phenylamino)carbonyl]phenyl,

3-[(thiazol-2-ylamino)carbonyl]phenyl,

3-[(tetrazol-5-ylamino)carbonyl]phenyl,

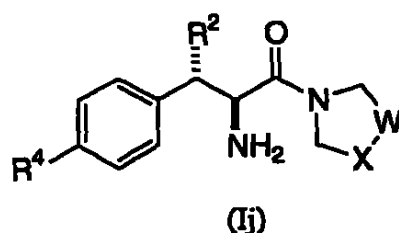
57

54

- 3-[[trifluoromethyl)sulfonyl]amino]phenyl,  
3-(tetrazol-5-yl)phenyl,  
4-fluoro-3-(tetrazol-5-yl)phenyl,  
2-fluoro-5-(tetrazol-5-yl)phenyl,  
5 3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl,  
4-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl,  
3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl,  
3-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl,  
3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl,  
10 3-(1,2,4-triazol-3-yl)phenyl,  
3-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl,  
3-(5-ethoxy-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl,  
pyridin-3-yl,  
6-fluoro-pyridin-3-yl,  
15 6-methoxypyridin-3-yl,  
6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl,  
1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl,  
1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl,  
5-bromo-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl,  
20 imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl,  
[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yl,  
3-(trifluoromethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yl,  
3-oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yl,  
2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yl,  
25 4-aminoquinazolin-6-yl,  
2-(acetylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl,  
3-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl,  
3-carboxypyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl,  
5-bromo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl,  
30 [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl,  
[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl, and  
pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5-yl.

17. The compound of Claim 14 of the structural formula Ij:

58



wherein R<sup>2</sup> is selected from the group consisting of:

methyl,  
 ethyl,  
 5 CH<sub>2</sub>-cyclopropyl,  
 COOH,  
 COOMe,  
 COOEt,  
 CONHMe,  
 10 CONMe<sub>2</sub>,  
 CONH<sub>2</sub>,  
 CONHEt,  
 CONMeCH<sub>2</sub>Ph,  
 pyrrolidin-1-ylcarbonyl,  
 15 azetidin-1-ylcarbonyl,  
 3-fluoroazetidin-1-ylcarbonyl,  
 morpholin-4-ylcarbonyl, and  
 [(tetrazol-5-yl)amino]carbonyl; and

20 R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of

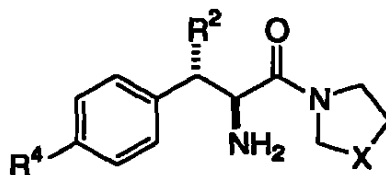
4-fluorophenyl,  
 2,4-difluorophenyl,  
 3,4-difluorophenyl,  
 2-chlorophenyl,  
 25 2-fluorophenyl,  
 3-(methylsulfonyl)phenyl,  
 3-(ethoxycarbonyl)phenyl,  
 3-carboxyphenyl,  
 3-(aminocarbonyl)phenyl,  
 30 3-[(*tert*-butylamino)carbonyl]phenyl,

- 3-[(phenylamino)carbonyl]phenyl,  
3-[(thiazol-2-ylamino)carbonyl]phenyl,  
3-[(tetrazol-5-ylamino)carbonyl]phenyl,  
3-[[[(trifluoromethyl)sulfonyl]amino]phenyl],  
5 3-(tetrazol-5-yl)phenyl,  
4-fluoro-3-(tetrazol-5-yl)phenyl,  
2-fluoro-5-(tetrazol-5-yl)phenyl,  
3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl,  
4-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl,  
10 3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl,  
3-(5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl,  
3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl,  
3-(1,2,4-triazol-3-yl)phenyl,  
3-[5-(trifluoromethyl)-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl,  
15 3-(5-ethoxy-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl,  
pyridin-3-yl,  
6-fluoro-pyridin-3-yl,  
6-methoxypyridin-3-yl,  
6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl,  
20 1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl,  
1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl,  
5-bromo-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl,  
imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl,  
[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yl,  
25 3-(trifluoromethyl)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yl,  
3-oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yl,  
2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-6-yl,  
4-aminoquinazolin-6-yl,  
2-(acetylamino)imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl,  
30 3-aminoimidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl,  
3-carboxypyrazolo[1,5-*a*]pyridin-5-yl,  
5-bromo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl,  
[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-6-yl,  
[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yl, and  
35 pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-5-yl.

51

18. The compound of Claim 17 wherein W is CH<sub>2</sub> and X is CHF or CF<sub>2</sub>.

19. The compound of Claim 17 of the structural formula selected from the  
5 group consisting of:



| <u>R<sup>4</sup></u>            | <u>R<sup>2</sup></u> | <u>X</u> |
|---------------------------------|----------------------|----------|
| phenyl                          | Me                   | (S)-CHF  |
| 4-(SO <sub>2</sub> Me)-phenyl   | Me                   | (S)-CHF  |
| 3-(SO <sub>2</sub> Me)-phenyl   | Me                   | (S)-CHF  |
| pyrazin-5-yl                    | Me                   | (S)-CHF  |
| 3-chloropyridin-4-yl            | Me                   | (S)-CHF  |
| 2,4-difluorophenyl              | Me                   | (S)-CHF  |
| 3,4-difluorophenyl              | Me                   | (S)-CHF  |
| 2,5-difluorophenyl              | Me                   | (S)-CHF  |
| 3,5-difluorophenyl              | Me                   | (S)-CHF  |
| 3-(ethoxycarbonyl)phenyl        | Me                   | (S)-CHF  |
| 4-(ethoxycarbonyl)phenyl        | Me                   | (S)-CHF  |
| 3-(NHSO <sub>2</sub> Me)-phenyl | Me                   | (S)-CHF  |
| 4-(NHSO <sub>2</sub> Me)-phenyl | Me                   | (S)-CHF  |
| 4-CO <sub>2</sub> H-phenyl      | Me                   | (S)-CHF  |

61

58

|                                                               |                        |         |
|---------------------------------------------------------------|------------------------|---------|
| pyridin-3-yl                                                  | Me                     | (S)-CHF |
| 6-OMe-pyridin-3-yl                                            | Me                     | (S)-CHF |
| 2-Cl-phenyl                                                   | Me                     | (S)-CHF |
| 2-F-phenyl                                                    | Me                     | (S)-CHF |
| 3-CN-phenyl                                                   | Me                     | (S)-CHF |
| pyridin-4-yl                                                  | Me                     | (S)-CHF |
| pyridin-2-yl                                                  | Me                     | (S)-CHF |
| 2,4-difluorophenyl                                            | Cyclopropyl-<br>methyl | (S)-CHF |
| 3-(MeSO <sub>2</sub> )phenyl                                  | Cyclopropyl-<br>methyl | (S)-CHF |
| 4-fluoro-(3-tetrazol-5-yl)phenyl                              | Me                     | (S)-CHF |
| 3-(aminosulfonyl)phenyl                                       | Me                     | (S)-CHF |
| 2-fluoro-(5-tetrazol-5-yl)phenyl                              | Me                     | (S)-CHF |
| 3-hydroxyphenyl                                               | Me                     | (S)-CHF |
| 6-fluoropyridin-3-yl                                          | Me                     | (S)-CHF |
| 3-(aminocarbonyl)phenyl                                       | Me                     | (S)-CHF |
| 3-(phenylaminocarbonyl)phenyl                                 | Me                     | (S)-CHF |
| 4-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihydro-<br>1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl | Me                     | (S)-CHF |
| 3-[(thiazol-2-<br>yl)aminocarbonyl]phenyl                     | Me                     | (S)-CHF |

62

|                                                     |        |         |
|-----------------------------------------------------|--------|---------|
| 3-[(tetrazol-5-yl)aminocarbonyl]phenyl              | Me     | (S)-CHF |
| imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl                          | Me     | (S)-CHF |
| 2-methoxyphenyl                                     | Me     | (S)-CHF |
| 3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl    | Me     | (S)-CHF |
| 3-(5-ethoxy-1H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl            | Me     | (S)-CHF |
| 1-ethyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl               | Me     | (S)-CHF |
| quinolin-6-yl                                       | Me     | (S)-CHF |
| 3-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl)phenyl        | Me     | (S)-CHF |
| 2-methylphenyl                                      | Me     | (S)-CHF |
| 2-(trifluoromethyl)phenyl                           | Me     | (S)-CHF |
| 3-[5-(trifluoromethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]phenyl | Me     | (S)-CHF |
| 4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-6-yl                    | Me     | (S)-CHF |
| 4-fluorophenyl                                      | CONHEt | (S)-CHF |
| 1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl              | Et     | (S)-CHF |
| 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl                       | Et     | (S)-CHF |
| 3-(trifluoromethyl)[1,2,4]triazolo[4,3              | Me     | (S)-CHF |

|                                                              |                                |                 |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| -a]pyridin-6-yl                                              |                                |                 |
| 4-fluorophenyl                                               | CONH <sub>2</sub>              | (S)-CHF         |
| 3-oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl          | Me                             | (S)-CHF         |
| 1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl                       | Me                             | CF <sub>2</sub> |
| 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl                                | Me                             | CF <sub>2</sub> |
| 4-aminoquinazolin-6-yl                                       | Me                             | (S)-CHF         |
| 5-bromo-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl               | Me                             | (S)-CHF         |
| 4-fluorophenyl                                               | (pyrrolidin-1-yl)carbonyl      | (S)-CHF         |
| 4-fluorophenyl                                               | (azetidin-1-yl)carbonyl        | (S)-CHF         |
| 2-(acetylamino)imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl                    | Me                             | (S)-CHF         |
| 2-methyl-3-oxo-2,3-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl | Me                             | (S)-CHF         |
| 3-aminoimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl                            | Me                             | (S)-CHF         |
| 4-fluorophenyl                                               | [(tetrazol-5-yl)amino]carbonyl | (S)-CHF         |
| 4-fluorophenyl                                               | CONHMe                         | (S)-CHF         |

61

|                                                  |                    |                 |
|--------------------------------------------------|--------------------|-----------------|
| 4-fluorophenyl                                   | CONEt <sub>2</sub> | (S)-CHF         |
| 4-fluorophenyl                                   | COOMe              | (S)-CHF         |
| [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-6-yl               | Me                 | (S)-CHF         |
| 4-fluorophenyl                                   | COOH               | CH <sub>2</sub> |
| 4-fluorophenyl                                   | COOH               | CF <sub>2</sub> |
| 4-fluorophenyl                                   | CONMe <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> |
| 3-carboxypyrazolo[1,5-a]pyridin-5-yl             | Me                 | (S)-CHF         |
| 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl                    | Me                 | CH <sub>2</sub> |
| 4-fluorophenyl                                   | Me                 | (S)-CHF         |
| 3-carboxyphenyl                                  | Me                 | (S)-CHF         |
| 3-(tetrazol-5-yl)phenyl                          | Me                 | (S)-CHF         |
| 3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl | Me                 | (S)-CHF         |
| 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl                    | Me                 | (S)-CHF         |
| 1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl           | Cyclopropyl-methyl | (S)-CHF         |
| 5-bromo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl            | Me                 | (S)-CHF         |
| 3-[( <i>tert</i> -butylamino)carbonyl]phenyl     | Me                 | (S)-CHF         |
| 3-[[[(trifluoromethyl)sulfonyl]amino]            | Me                 | (S)-CHF         |

65

62

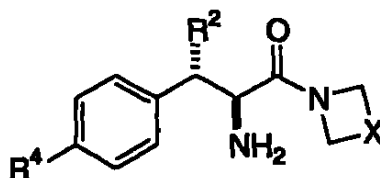
|                                             |                                   |                  |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| phenyl                                      |                                   |                  |
| [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pyridin-6-yl | Me                                | ( <i>S</i> )-CHF |
| 4-fluorophenyl                              | COOH                              | ( <i>S</i> )-CHF |
| 4-fluorophenyl                              | CONMe <sub>2</sub>                | ( <i>S</i> )-CHF |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridin-6-yl | CONMe <sub>2</sub>                | ( <i>S</i> )-CHF |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridin-7-yl | CONMe <sub>2</sub>                | ( <i>S</i> )-CHF |
| pyrazolo[1,5- <i>a</i> ]pyrimidin-5-yl      | CONMe <sub>2</sub>                | ( <i>S</i> )-CHF |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridin-6-yl | CONMe <sub>2</sub>                | CF <sub>2</sub>  |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridin-7-yl | CONMe <sub>2</sub>                | CF <sub>2</sub>  |
| pyrazolo[1,5- <i>a</i> ]pyrimidin-5-yl      | CONMe <sub>2</sub>                | CF <sub>2</sub>  |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridin-6-yl | CONMe <sub>2</sub>                | CH <sub>2</sub>  |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridin-6-yl | (3-fluoro-azetindin-1-yl)carbonyl | CH <sub>2</sub>  |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridin-6-yl | (pyrrolidine-1-yl)carbonyl        | CF <sub>2</sub>  |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridin-6-yl | CONMeCH <sub>2</sub><br>Ph        | CF <sub>2</sub>  |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridin-6-yl | (morpholin-1-yl)carbonyl          | CF <sub>2</sub>  |

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

66

63

20. The compound of Claim 16 of the structural formula selected from the group consisting of:



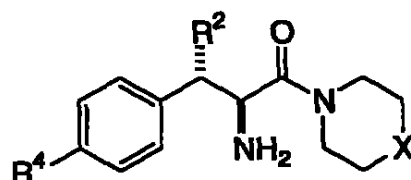
| $R^4$                                       | $R^2$              | X   |
|---------------------------------------------|--------------------|-----|
| 4-fluorophenyl                              | Me                 | CHF |
| 1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl      | Me                 | CHF |
| [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]pyridin-6-yl | Me                 | CHF |
| imidazo[1,2- <i>a</i> ]pyridin-6-yl         | Me                 | CHF |
| 4-fluorophenyl                              | COOH               | CHF |
| 4-fluorophenyl                              | CONMe <sub>2</sub> | CHF |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]pyridin-6-yl | CONMe <sub>2</sub> | CHF |

5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. The compound of Claim 16 of the structural formula selected from the group consisting of:

6A

64

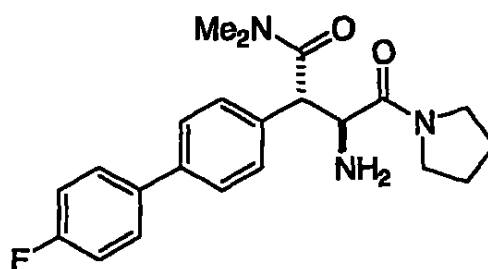
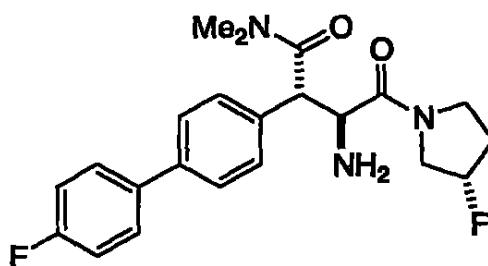


| $R^4$                                  | $R^2$ | X   |
|----------------------------------------|-------|-----|
| 4-fluorophenyl                         | Me    | CHF |
| 1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl | Me    | CHF |
| [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-6-yl     | Me    | CHF |
| imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl             | Me    | CHF |

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

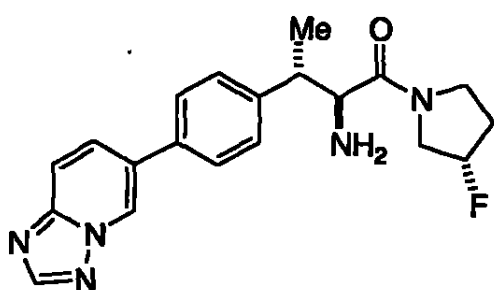
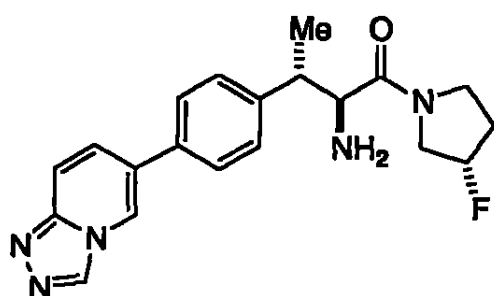
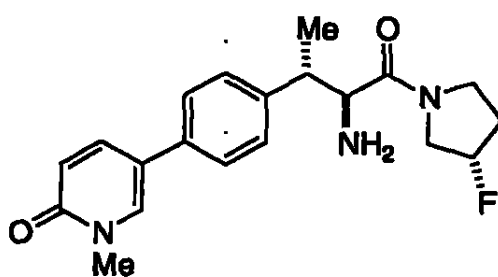
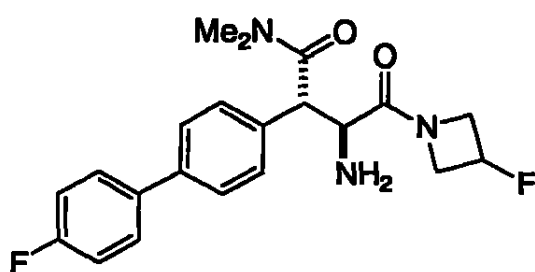
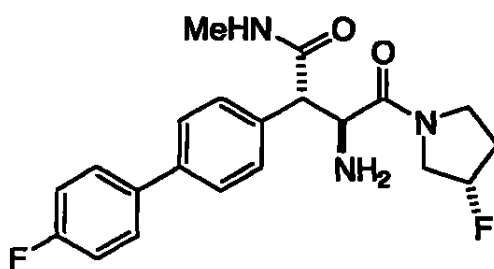
5

22. The compound of Claim 16 selected from the group consisting of



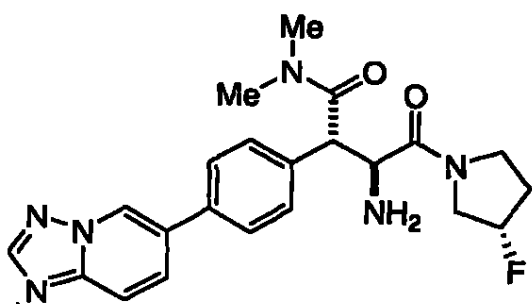
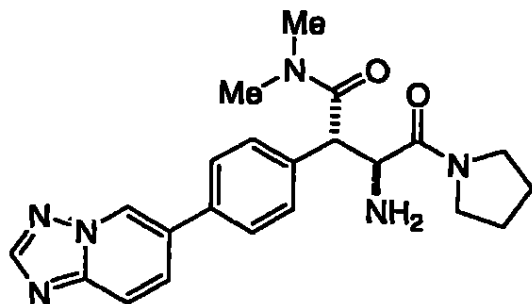
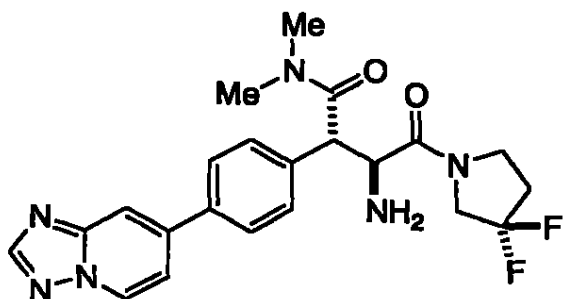
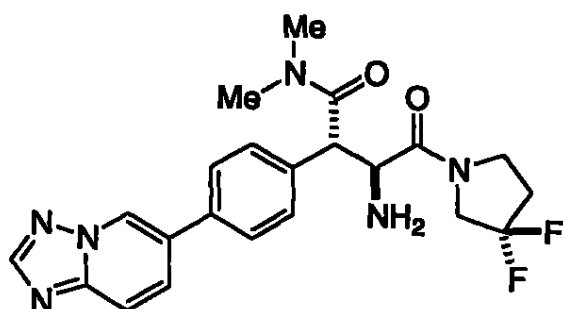
68

65



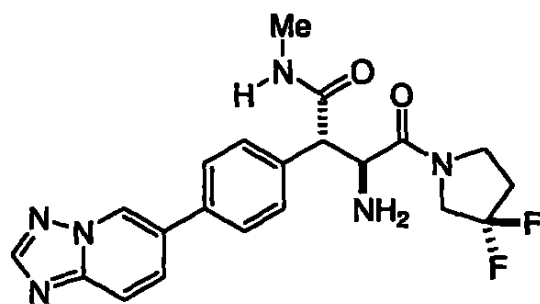
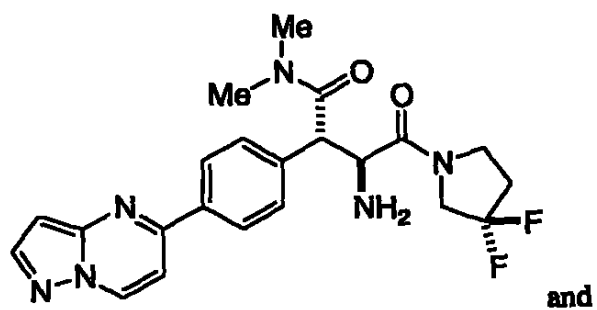
69

66



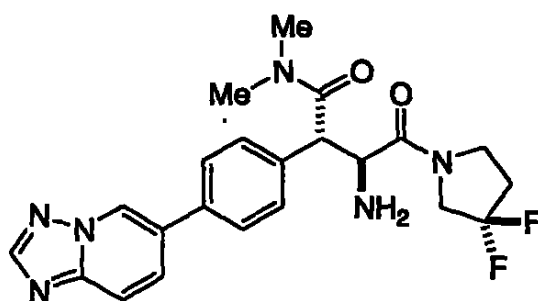
70

67



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5                    23.    The compound of Claim 22 which is

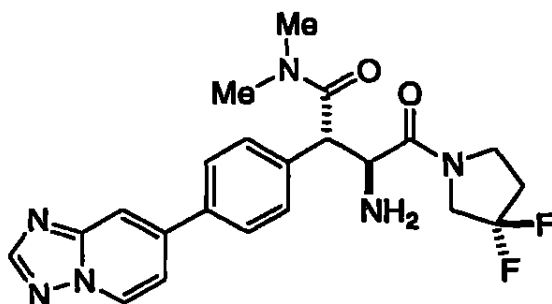


or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24.    The compound of Claim 22 which is

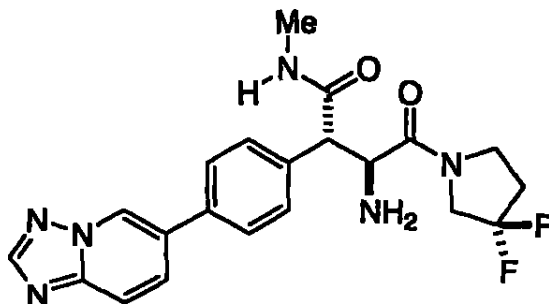
71

68



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

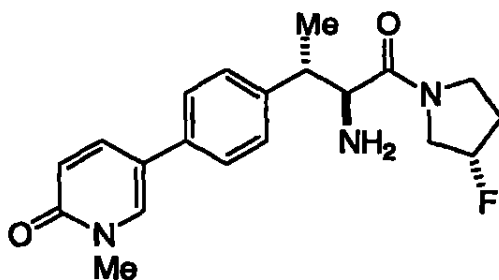
25. The compound of Claim 22 which is



5

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

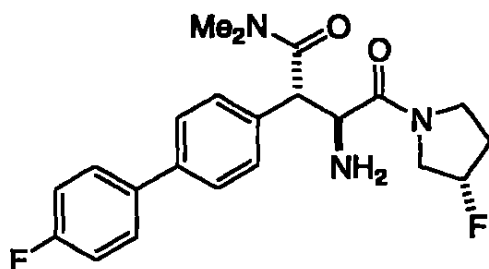
26. The compound of Claim 22 which is



10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

27. The compound of Claim 22 which is

92



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

28. A pharmaceutical composition which comprises a compound of Claim 1  
5 and a pharmaceutically acceptable carrier.

29. A method for treating diabetes in a mammal in need thereof which  
comprises the administration to the mammal of a therapeutically effective amount of a compound  
of Claim 1.

30. A method for treating non-insulin dependent (Type 2) diabetes in a  
mammal in need thereof which comprises the administration to the mammal of a therapeutically  
effective amount of a compound of Claim 1.

31. A method for treating hyperglycemia in a mammal in need thereof which  
comprises the administration to the mammal of a therapeutically effective amount of a compound  
of Claim 1.

32. A method for treating obesity in a mammal in need thereof which  
comprises the administration to the mammal of a therapeutically effective amount of a compound  
of Claim 1.

33. A method of treating diabetes in a mammal in need thereof comprising  
administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 in  
combination with the PPAR $\alpha/\gamma$  dual agonist KRP-297.

34. A method of treating diabetes in a mammal in need thereof comprising  
administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 in  
combination with metformin.

70

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES**  
**PCT**  
**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**  
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                    |                                                                                                                                                                                    |   |                                     |                   |    |                          |           |     |                                     |                                                                                              |    |                          |                              |   |                                     |                                                                                                                                                                                    |    |                          |                            |     |                          |                                                |      |                          |                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------|----|--------------------------|-----------|-----|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------|------------------------------|---|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------|----------------------------|-----|--------------------------|------------------------------------------------|------|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Referencia Solicitantes o agentes</b><br>PCT 21249Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR</b>                             | Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)                                                                               |   |                                     |                   |    |                          |           |     |                                     |                                                                                              |    |                          |                              |   |                                     |                                                                                                                                                                                    |    |                          |                            |     |                          |                                                |      |                          |                                                        |
| <b>Solicitud Internacional No.</b><br>PCT/US 03/34924                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Fecha de registro internacional (día/mes/año)</b><br>03.11.2003 | <b>Fecha de prioridad (día/mes/año)</b><br>07.11.2002                                                                                                                              |   |                                     |                   |    |                          |           |     |                                     |                                                                                              |    |                          |                              |   |                                     |                                                                                                                                                                                    |    |                          |                            |     |                          |                                                |      |                          |                                                        |
| <b>Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7</b><br>C07D295/18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                    |                                                                                                                                                                                    |   |                                     |                   |    |                          |           |     |                                     |                                                                                              |    |                          |                              |   |                                     |                                                                                                                                                                                    |    |                          |                            |     |                          |                                                |      |                          |                                                        |
| <b>Solicitante</b><br>MERCK & CO., INC y sus col.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                    |                                                                                                                                                                                    |   |                                     |                   |    |                          |           |     |                                     |                                                                                              |    |                          |                              |   |                                     |                                                                                                                                                                                    |    |                          |                            |     |                          |                                                |      |                          |                                                        |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula.</li> </ol> <p style="margin-left: 40px;"> <input checked="" type="checkbox"/> 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). </p> <p style="margin-left: 40px;">Estos anexos constan de un total 1 de páginas.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                    |                                                                                                                                                                                    |   |                                     |                   |    |                          |           |     |                                     |                                                                                              |    |                          |                              |   |                                     |                                                                                                                                                                                    |    |                          |                            |     |                          |                                                |      |                          |                                                        |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 5%;">I</td> <td style="width: 5%;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> </li> </ol> |                                                                    |                                                                                                                                                                                    | I | <input checked="" type="checkbox"/> | Bases del reporte | II | <input type="checkbox"/> | Prioridad | III | <input checked="" type="checkbox"/> | No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial | IV | <input type="checkbox"/> | Falta de unidad de invención | V | <input checked="" type="checkbox"/> | Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación | VI | <input type="checkbox"/> | Ciertos documentos citados | VII | <input type="checkbox"/> | Ciertos defectos en la solicitud internacional | VIII | <input type="checkbox"/> | Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional |
| I                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input checked="" type="checkbox"/>                                | Bases del reporte                                                                                                                                                                  |   |                                     |                   |    |                          |           |     |                                     |                                                                                              |    |                          |                              |   |                                     |                                                                                                                                                                                    |    |                          |                            |     |                          |                                                |      |                          |                                                        |
| II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/>                                           | Prioridad                                                                                                                                                                          |   |                                     |                   |    |                          |           |     |                                     |                                                                                              |    |                          |                              |   |                                     |                                                                                                                                                                                    |    |                          |                            |     |                          |                                                |      |                          |                                                        |
| III                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input checked="" type="checkbox"/>                                | No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial                                                                                       |   |                                     |                   |    |                          |           |     |                                     |                                                                                              |    |                          |                              |   |                                     |                                                                                                                                                                                    |    |                          |                            |     |                          |                                                |      |                          |                                                        |
| IV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/>                                           | Falta de unidad de invención                                                                                                                                                       |   |                                     |                   |    |                          |           |     |                                     |                                                                                              |    |                          |                              |   |                                     |                                                                                                                                                                                    |    |                          |                            |     |                          |                                                |      |                          |                                                        |
| V                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input checked="" type="checkbox"/>                                | Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación |   |                                     |                   |    |                          |           |     |                                     |                                                                                              |    |                          |                              |   |                                     |                                                                                                                                                                                    |    |                          |                            |     |                          |                                                |      |                          |                                                        |
| VI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/>                                           | Ciertos documentos citados                                                                                                                                                         |   |                                     |                   |    |                          |           |     |                                     |                                                                                              |    |                          |                              |   |                                     |                                                                                                                                                                                    |    |                          |                            |     |                          |                                                |      |                          |                                                        |
| VII                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                           | Ciertos defectos en la solicitud internacional                                                                                                                                     |   |                                     |                   |    |                          |           |     |                                     |                                                                                              |    |                          |                              |   |                                     |                                                                                                                                                                                    |    |                          |                            |     |                          |                                                |      |                          |                                                        |
| VIII                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/>                                           | Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional                                                                                                                             |   |                                     |                   |    |                          |           |     |                                     |                                                                                              |    |                          |                              |   |                                     |                                                                                                                                                                                    |    |                          |                            |     |                          |                                                |      |                          |                                                        |
| <b>Fecha de presentación de la demanda</b><br>02.06.2004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Fecha de terminación de este reporte</b><br>24.09.2004          |                                                                                                                                                                                    |   |                                     |                   |    |                          |           |     |                                     |                                                                                              |    |                          |                              |   |                                     |                                                                                                                                                                                    |    |                          |                            |     |                          |                                                |      |                          |                                                        |
| <b>Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar</b><br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas<br>Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax No. (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                    | <b>Funcionario autorizado</b><br><br>Pitz, W<br><br>Teléfono No. +31 70 340-4359                                                                                                   |   |                                     |                   |    |                          |           |     |                                     |                                                                                              |    |                          |                              |   |                                     |                                                                                                                                                                                    |    |                          |                            |     |                          |                                                |      |                          |                                                        |

**I. Bases del Reporte**

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

**Descripción, Páginas:**

1-93 como se presentaron originalmente

**Reivindicaciones, No.:**

1 (parte), 2-34 como se presentaron originalmente

1 (parte) recibidas sobre 24.08.2004 con carta de 24.08.2004

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

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción,                      páginas:  
☐ las reivindicaciones,            Nos.:  
☐ los dibujos,                        Hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

71

95

72

**III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial**

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, involucrar un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ las reivindicaciones Nos. 29-34 con respecto a la aplicabilidad industrial

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos.        se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano, esto es, se refiere al siguiente asunto materia que no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos.        son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos.        están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo 'C' de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.

**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)                   | Si: | Reivindicaciones 1-34 |
|                               | No: | Reivindicaciones -    |
| Nivel inventivo (IS)          | Si: | Reivindicaciones 1-34 |
|                               | No: | Reivindicaciones -    |
| Aplicabilidad industrial (IA) | Si: | Reivindicaciones 1-28 |
|                               | No: | Reivindicaciones      |

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

76

73

**Re Item IV**

**V. Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones que sustenten dicha declaración.**

**D1: EP-A-1 245 566 (SERVIER LAB) 2 de octubre de 2002 (2002-10-02)**

Este documento D1 es considerado como la técnica anterior más cercana al objeto materia de la Reivindicación 1 y revela sulfonil-derivados de amidas de amino ácido inhibitorios de DPP-IV. Los compuestos son útiles para el tratamiento de diabetes tipo 2. Entre otros compuestos, D1 revela (cp. Ejemplo 8) un derivado de fenilalanina donde el medio de fenilo es sustituido con un grupo metilsulfonil-guanidino.

Por lo tanto, el objeto materia de la reivindicación 1 se difiere principalmente de este conocido compuesto en que el medio de fenilo es sustituido con un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo. Además, los compuestos de la Reivindicación 1 tienen un sustituyente beta ( $R^2$ ) que es diferente de hidrógeno.

Por lo tanto, el objeto materia de la Reivindicación 1 se considera nuevo.

Por lo tanto, el problema que la presente invención pretende solucionar puede considerarse como la provisión de otros inhibidores DPP IV para el tratamiento de diabetes tipo 2.

Ni el D1 solo, ni el D1 en combinación con otro documento de la técnica anterior, dirigiría a una persona versada en la técnica hacia los derivados de fenilalanina de la Reivindicación 1, donde el medio de fenilo es sustituido con un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo y que tenga un sustituyente-beta ( $R^2$ ) que sea diferente de hidrógeno.

77

Así, el objeto materia de la Reivindicación 1 es considerado como que implica un paso inventivo.

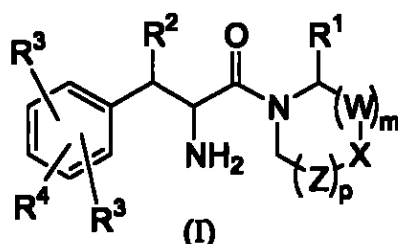
El mismo razonamiento aplica, *mutatis mutandis*, al objeto materia de las correspondientes reivindicaciones independientes 28 a 34, que por lo tanto, también deben considerarse como novedosas e inventivas.

Las Reivindicaciones 2 a 27 son dependientes de la Reivindicación 1 y como tales, también cumplen los requisitos de PCT con respecto a la novedad y paso inventivo.

El objeto materia de las Reivindicaciones 1 a 28 se considera como industrialmente aplicable puesto que los compuestos son útiles para fines farmacéuticos. Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 29-34 sobre si ellas son industrialmente aplicables, en los Estados Contratantes de PCT no existe un criterio unificado. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto materia de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero sí puede permitir reivindicaciones de un compuesto conocido para primer uso en tratamiento médico y el uso de este tipo de compuesto para la manufactura de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

# HOJA ENMENDADA

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que

cada n es independientemente 0, 1, o 2;

m y p son cada uno de ellos independientemente 0 ó 1;

X es CH<sub>2</sub>, S, CHF, o CF<sub>2</sub>;

W y Z son cada uno de ellos independientemente CH<sub>2</sub>, CHF, o CF<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o ciano;

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-4, alcoxi C<sub>1</sub>-4, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, e hidrox;

R<sup>4</sup> es arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en el que arilo, heteroarilo, y heterociclilo no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco sustituyentes R<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consta de

alquilo C<sub>1</sub>-10, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidrox,

alquenilo C<sub>2</sub>-10, en el que alquenilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidrox,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, en el que arilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de hidrox, halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquilocarbonilo C<sub>1</sub>-6, alquilo C<sub>1</sub>-6, y alcoxi C<sub>1</sub>-6, en el que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo, en el que el heteroarilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidrox, halógeno, CO<sub>2</sub>H,

# F TENT COOPERATION TREA !

51  
76

ccc  
p/d

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

10/04/04 PCT

To:

MERCK & CO., INC.  
126 East Lincoln Avenue  
Rahway, NJ 07065-0907  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PAT. REG. COORD  
DOCKET  
ATTORNEY  
MAINTENANCE  
CASE REFERENCE CLERK  
OTHER

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT  
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing  
(day/month/year) 24.09.2004

Applicant's or agent's file reference  
PCT 21249Y

**IMPORTANT NOTIFICATION**

International application No.  
PCT/US 03/4924

International filing date (day/month/year)  
03.11.2003

Priority date (day/month/year)  
07.11.2002

Applicant  
MERCK & CO., INC. et al

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.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

**Folder Pulled**  
RJW Oct 01 2004

Name and mailing address of the International  
preliminary examining authority:

European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas  
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl  
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Lafitte-de Jong, S  
Tel. +31 70 340-4127

**DOCKETED**

OCT - 1 2004

GABRIELE B. CROWLEY

80

# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                          |                                                                                                                                                                 |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Applicant's or agent's file reference<br>PCT 21249Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                          | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/18)                                     |  |
| International application No.<br>PCT/US 03/34924                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | International filing date (day/month/year)<br>03.11.2003 | Priority date (day/month/year)<br>07.11.2002                                                                                                                    |  |
| International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC<br>C07D295/18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                          |                                                                                                                                                                 |  |
| Applicant<br>MERCK & CO., INC. et al                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                          |                                                                                                                                                                 |  |
| <p>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.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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 807 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of 1 sheets.</p>                                                                                                                                                                                                                      |                                                          |                                                                                                                                                                 |  |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the opinion</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priority</li> <li>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</li> <li>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</li> </ul> |                                                          |                                                                                                                                                                 |  |
| Date of submission of the demand<br><br>02.06.2004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                          | Date of completion of this report<br><br>24.09.2004                                                                                                             |  |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br> European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas<br>Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 851 epo nl<br>Fax: +31 70 340 - 3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                          | Authorized Officer<br><br>Fitz, W<br><br>Telephone No. +31 70 340-4359<br> |  |

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/US 03/4924

## 1. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*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)*):

### Description, Pages

1-93 as originally filed

### Claims, Numbers

1 (part), 2-34 as originally filed

1 (part) received on 24.08.2004 with letter of 24.08.2004

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

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 (Rule 70.2(c)).

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

6. Additional observations, if necessary:

11

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/34924**

**III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 29-34 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

**see separate sheet**

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

|                               |             |      |
|-------------------------------|-------------|------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | 1-34 |
|                               | No: Claims  | -    |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | 1-34 |
|                               | No: Claims  | -    |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-28 |
|                               | No: Claims  |      |

2. Citations and explanations

**see separate sheet**

82.

**Re Item III**

**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

Claims 29-34 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

**Re Item V**

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

D1: EP-A-1 245 568 (SERVIER LAB) 2 October 2002 (2002-10-02)

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1, and discloses DPP IV-inhibitory sulfonyl derivatives of amino acid amides. The compounds are useful for the treatment of diabetes type 2. Among other compounds, D1 discloses (cp. example 8) a phenylalanine derivative wherein the phenyl moiety is substituted with a methylsulfonyl-guanidino group.

The subject-matter of claim 1 therefore mainly differs from this known compound in that the phenyl moiety is substituted with an aryl, heteroaryl or heterocyclyl group. Furthermore the compounds of claim 1 have a beta-substituent ( $R^2$ ) that is different from hydrogen.

Thus the subject-matter of claim 1 is considered as new.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of further DPP IV inhibitors for the treatment of diabetes type 2.

Neither D1 alone, nor D1 in combination with another document of the prior art, would direct the skilled person towards the phenylalanine derivatives of claim 1 wherein the phenyl moiety is substituted with an aryl, heteroaryl or heterocyclyl group and which have a beta-substituent ( $R^2$ ) that is different from hydrogen.

Thus the subject-matter of claim 1 is considered as involving an inventive step.

The same reasoning applies, mutatis mutandis, to the subject-matter of the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

---

International application No. PCT/US 03/34924

corresponding independent claims 28-34, which therefore are also considered novel and inventive.

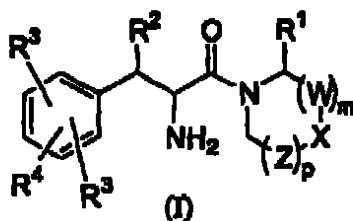
Claims 2-27 are dependent on claim 1 and as such also meet the requirements of the PCT with respect to novelty and inventive step.

The subject-matter of claims 1-28 is considered as industrially applicable because the compounds are useful for pharmaceutical purposes. For the assessment of the present claims 29-34 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

82

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of structural formula I:



- 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each n is independently 0, 1, or 2; m and p are each independently 0 or 1;

X is CH<sub>2</sub>, S, CHF, or CF<sub>2</sub>;

- 10 W and Z are each independently CH<sub>2</sub>, CHF, or CF<sub>2</sub>; R<sup>1</sup> is hydrogen or cyano;

each R<sup>3</sup> is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, C<sub>1-4</sub> alkyl, C<sub>1-4</sub> alkoxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, and hydroxy;

- 15 R<sup>4</sup> is aryl, heteroaryl, or heterocyclyl, wherein aryl, heteroaryl, and heterocyclyl are unsubstituted or substituted with one to five R<sup>5</sup> substituents;

R<sup>2</sup> is selected from the group consisting of

- 20 C<sub>1-10</sub> alkyl, wherein alkyl is unsubstituted or substituted with one to five substituents independently selected from halogen or hydroxy,  
C<sub>2-10</sub> alkenyl, wherein alkenyl is unsubstituted or substituted with one to five substituents independently selected from halogen or hydroxy,  
25 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-aryl, wherein aryl is unsubstituted or substituted with one to five substituents independently selected hydroxy, halogen, CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub> alkyloxycarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkyl, and C<sub>1-6</sub> alkoxy, wherein alkyl and alkoxy are unsubstituted or substituted with one to five halogens,  
30 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroaryl, wherein heteroaryl is unsubstituted or substituted with one to three substituents independently selected from hydroxy, halogen, CO<sub>2</sub>H, C<sub>1-6</sub>

## **ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES**

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

**TÍTULO DE LA INVENCION****DERIVADOS DE FENILALANINA COMO INHIBIDORES DE  
DIPEPTIDILPEPTIDASA PARA EL TRATAMIENTO O  
PREVENCIÓN DE DIABETES**

5

**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

La invención actual se refiere a derivados de fenilalanina los cuales son  
10 inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV ("inhibidores de DP-IV") y los cuales son útiles  
en el tratamiento o prevención de enfermedades en las cuales está implicada la enzima  
dipeptidilpeptidasa-IV, tal como diabetes y en particular diabetes de tipo 2. La invención se  
refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de  
15 estos compuestos y composiciones en la prevención o tratamiento de tales enfermedades en las  
cuales está implicada la dipeptidilpeptidasa-IV.

**TÍTULO DE LA INVENCION**  
**DERIVADOS DE FENILALANINA COMO INHIBIDORES DE**  
**DIPEPTIDILPEPTIDASA PARA EL TRATAMIENTO O**  
**PREVENCIÓN DE DIABETES**

5

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La diabetes se refiere a un proceso morbozo derivado de múltiples factores causantes y se caracteriza por niveles elevados de glucosa en plasma o hiperglucemia en estado de ayuno o después de la administración de glucosa durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La hiperglucemia persistente o incontrolada se asocia con morbilidad y mortalidad incrementadas y prematuras. A menudo la homeostasis anormal de glucosa esta asociada tanto directa como indirectamente con alteraciones del metabolismo de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas y otra enfermedad hemodinámica y metabólica. Por lo tanto los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 están especialmente en riesgo incrementado de complicaciones macrovasculares y microvasculares, incluyendo enfermedad cardiaca coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía, y retinopatía. Por lo tanto, el control terapéutico de homeostasis de la glucosa, metabolismo de lípidos e hipertensión es críticamente importante en el manejo clínico y tratamiento de la diabetes mellitus.

Hay dos formas generalmente reconocidas de diabetes. En la diabetes tipo 1, o diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM), los pacientes producen poca o ninguna insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. En la diabetes de tipo 2, o diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), los pacientes tienen a menudo 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 en el metabolismo de glucosa y lípidos en los principales tejidos sensibles a insulina, los cuales son músculo, hígado y tejidos adiposos, y los niveles de insulina en plasma, aunque elevados, son insuficientes para superar la resistencia a insulina pronunciada.

La resistencia a insulina no se debe principalmente a un número bajo de receptores de insulina sino a un defecto tras la unión de insulina al receptor que aún no se comprende. Esta respuesta de resistencia a la insulina da como resultado insuficiente activación por insulina del consumo, oxidación y almacenamiento en músculo de glucosa y represión mediante insulina inadecuada de lipólisis en tejido adiposo y producción y secreción de glucosa en el hígado.

Los tratamientos disponibles para la diabetes de tipo 2, los cuales no han cambiado sustancialmente en muchos años, tienen limitaciones reconocidas. Mientras el ejercicio físico y las reducciones en el consumo en la dieta de calorías incrementarán dramáticamente la afección

diabética, la conformidad con este tratamiento es muy pobre debido a estilos de vida sedentarios bien afianzados y a consumo de comida en exceso, especialmente de comidas que contienen altas cantidades de grasa saturada. Incrementar el nivel en plasma de insulina mediante administración de sulfonilureas (por ejemplo tolbutamida y glipizida) o meglitinida, las cuales estimulan a las células  $\beta$  pancreáticas a segregar más insulina, y/o mediante inyección de insulina cuando las sulfonilureas o la meglitinida llega a ser inefectiva, puede dar como resultado concentraciones suficientemente altas para estimular los tejidos muy resistentes a insulina. Sin embargo, pueden resultar niveles peligrosamente bajos de glucosa en plasma de la administración de insulina o secretagogos de insulina (sulfonilureas o meglitinida), y puede darse un nivel incrementado de resistencia a insulina debido a niveles de insulina en plasma incluso mayores. Las biguanidas incrementan la sensibilidad a insulina lo que resulta en alguna corrección de la hiperglucemia. Sin embargo, las dos biguanidas, fenformina y metformina, pueden inducir acidosis láctica y náuseas/diarrea. La metformina tiene menos efectos secundarios que la fenformina y a menudo se prescribe para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Las glitazonas (es decir 5-benciltiazolidina-2,4-dionas) son una clase de compuestos más recientemente descrita con potencial para mejorar muchos síntomas de diabetes tipo 2. Estos agentes incrementan la sensibilidad a insulina en músculo, hígado y tejido adiposo en varios modelos animales de diabetes de tipo 2 que dan como resultado una corrección parcial o completa de los niveles elevados en plasma de glucosa sin aparición de hipoglucemia. Las glitazonas que se comercializan actualmente son agonistas del receptor activo del estimulador de la proliferación de los peroxisomas (PPAR), principalmente el subtipo PPAR-gamma. Generalmente se cree que el agonismo de PPAR-gamma es responsable de la sensibilización a insulina incrementada que se observa con las glutazonas. Los agonistas de PPAR más nuevos que se prueban para el tratamiento de la diabetes tipo 2 son agonistas del subtipo alfa, gamma o delta, o una combinación de éstos, y en muchos casos son diferentes químicamente de las glutazonas (es decir, no son tiazolidinadionas). Han ocurrido efectos secundarios serios (por ejemplo toxicidad hepática) con algunas de las glutazonas, tales como troglutazona.

Los procedimientos adicionales de tratar la enfermedad siguen bajo investigación. Las nuevas aproximaciones bioquímicas que se han introducido recientemente o que continúan en desarrollo incluyen tratamiento con inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo acarbosa) e inhibidores de la proteín tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B).

Compuestos que son inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV ("DP-IV" o "DPP-IV") están también bajo investigación como fármacos que pueden ser útiles en el tratamiento de diabetes, y particularmente de la diabetes tipo 2 diabetes. Véase por ejemplo documento WO 97/40832, documento WO 98/19998, patente de los Estados Unidos N°. 5.939.560, documento

87

Bioorg. Med. Chem. Lett., 6: 1163-1166 (1996); y documento Bioorg. Med. Chem. Lett., 6: 2745-2748 (1996). La utilidad de los inhibidores DP-IV en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 se basa en el hecho de que DP-IV *in vivo* inactiva fácilmente el péptido-1 similar a glucagón (GLP-1) y el péptido inhibitorio gástrico (GIP). GLP-1 y GIP son incretinas y se producen cuando se consume comida. Las incretinas estimulan la producción de insulina. La inhibición de DP-IV conduce a una inactivación disminuida de las incretinas, y esto en cambio da como resultado efectividad incrementada de las incretinas para estimular la producción de insulina por el páncreas. La inhibición de DP-IV por lo tanto da como resultado un nivel de suero incrementado de insulina sérica. Ventajosamente, dado que las incretinas se producen por el cuerpo solo cuando se consume comida, no se espera que la inhibición de DP-IV incremente el nivel de insulina en momentos inapropiados, tales como entre comidas, lo cual puede conducir a azúcar en la sangre excesivamente bajo (hipoglucemia). Se espera por lo tanto que la inhibición de DP-IV incremente la insulina sin incrementar el riesgo de hipoglucemia, lo cual es un peligroso efecto secundario asociado con el uso de secretagogos de insulina.

Los inhibidores de DP-IV también tienen otras utilidades terapéuticas, como se discute en el presente documento. Los inhibidores de DP-IV no se han estudiado exhaustivamente hasta la fecha, especialmente para utilidades diferentes de la diabetes. Se necesitan nuevos compuestos tales que se puedan encontrar DP-IV inhibidores mejorados para el tratamiento de la diabetes y potencialmente otras enfermedades y afecciones.

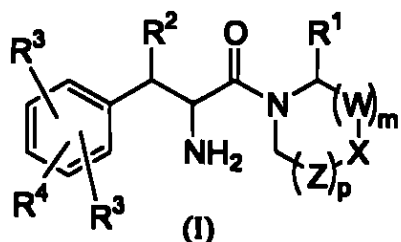
## SUMARIO DE LA INVENCION

La invención actual se refiere a derivados de fenilalanina los cuales son inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV ("DP-IV inhibidores") y los cuales son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades en las cuales está implicada la enzima dipeptidilpeptidasa-IV, tales como diabetes y en particular diabetes de tipo 2. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o tratamiento de tales enfermedades en las cuales está implicada la enzima dipeptidilpeptidasa-IV.

## DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La invención actual se refiere a derivados de fenilalanina útiles como inhibidores de dipeptidilpeptidasa-IV. Los compuestos de la invención actual se describen mediante la fórmula estructural I:

91



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que  
 cada n es independientemente 0, 1, o 2;  
 m y p son cada uno de ellos independientemente 0 ó 1;

5

X es CH<sub>2</sub>, S, CHF, o CF<sub>2</sub>;  
 W y Z son cada uno de ellos independientemente CH<sub>2</sub>, CHF, o CF<sub>2</sub>;  
 R<sup>1</sup> es hidrógeno o ciano;

10

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, e hidrox;

R<sup>4</sup> es arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en el que arilo, heteroarilo, y heterociclilo no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco sustituyentes R<sup>5</sup>;

15

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consta de  
 hidrógeno,

alquilo C<sub>1-10</sub>, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidrox,

20

alquenilo C<sub>2-10</sub>, en el que alquenilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidrox,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, en el que arilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de hidrox, halógeno, CO<sub>2</sub>H,

alquilocarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

25

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo, en el que el heteroarilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidrox, halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquilocarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo, en el que heterociclilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxí, halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en el que cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, CO<sub>2</sub>H, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO-alquilo C<sub>1-6</sub>.

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, tetrazolilo, tiazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquil-C<sub>3-6</sub>, y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxí y en los que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos;

o en los que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están anclados forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, y morfolina en las que dicho anillo heterocíclico no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos; y

en los que cualquier átomo de carbono de metileno (CH<sub>2</sub>) en R<sup>2</sup> no está sustituido o está sustituido con de uno a dos grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, y alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido con de uno a cinco halógenos;

cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consta de halógeno,

ciano,

oxo,

hidroxi,

alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco halógenos,

alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alcoxi no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco halógenos,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>COR<sup>8</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COO-alquilo C<sub>1-6</sub>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, en el que arilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco

sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, CO<sub>2</sub>H,

alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los

que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco

halógenos,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo, en el que heteroarilo no está sustituido o está sustituido con de uno a

tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, halógeno, CO<sub>2</sub>H,

alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los

que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco

halógenos,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo, en el que heterociclilo no está sustituido o está sustituido con de

uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxi,

halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y

alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos

con de uno a cinco halógenos,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en el que cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con

de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,

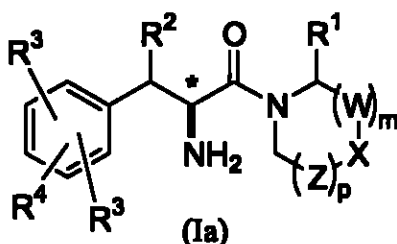
hidroxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están

sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

en los que cualquier átomo de carbono de metileno (CH<sub>2</sub>) en R<sup>5</sup> no está sustituido o está sustituido con de uno a dos grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido con de uno a cinco halógenos;

- 5 cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consta de tetrazolilo, tiazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco halógenos y en los que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o
- 10 están sustituidos con de uno a cinco halógenos, y en el que cualquier átomo de carbono de metileno (CH<sub>2</sub>) en R<sup>8</sup> no está sustituido o está sustituido con de uno a dos grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, y alquilo C<sub>1-4</sub> insustituido o sustituido con de uno a cinco halógenos; y
- 15 cada R<sup>8</sup> es hidrógeno o R<sup>9</sup>.

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

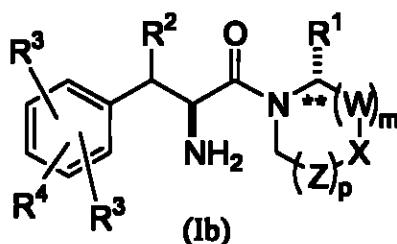


en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor; y

20

W, X, Z, m, p, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente.

En una clase de esta realización de los compuestos de la invención actual, el átomo de carbono anclado a R<sup>1</sup> marcado con un \*\* tiene la configuración estereoquímica como se describe en la fórmula Ib:



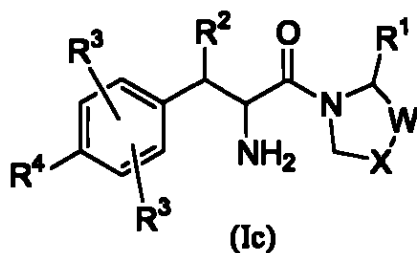
25

92

en la que  $R^3$  es hidrógeno o flúor, y

$W$ ,  $X$ ,  $Z$ ,  $m$ ,  $p$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^4$  son como se define anteriormente.

En una segunda realización de los compuestos de la invención actual,  $m$  es 1 y  $p$  es 0 como se representan en la fórmula Ic:



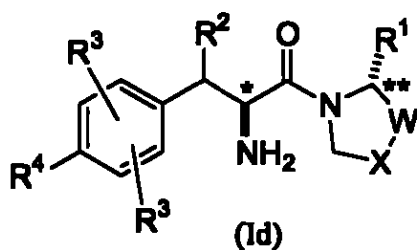
5

en la que  $R^3$  es hidrógeno o flúor, y

$W$ ,  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^4$  son como se definen anteriormente.

Una clase de esta realización comprende compuestos en los que el átomo de carbono marcado con un \* y el átomo de carbono marcado con un \*\* tienen las configuraciones estereoquímicas como se representan en la fórmula Id:

10

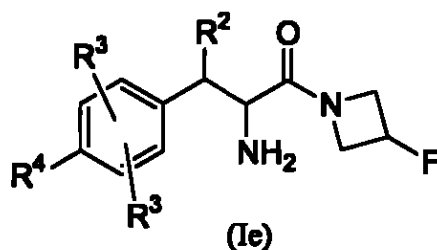


en la que  $R^3$  es hidrógeno o flúor, y  $W$ ,  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^4$  son como se definen anteriormente.

En una subclase de estas clases de los compuestos de la invención actual,  $R^1$  es hidrógeno,  $W$  es  $CH_2$ , y  $X$  es  $CH_2$ ,  $CHF$  o  $CF_2$ .

15

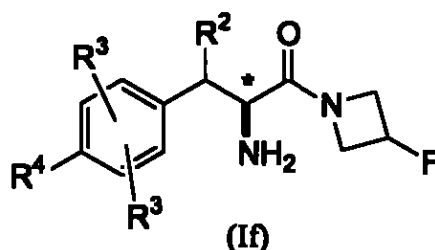
En una tercera realización de los compuestos de la invención actual,  $R^1$  es hidrógeno,  $X$  es  $CHF$ , y  $m$  y  $p$  son 0 como se describe en la fórmula Ie:



en la que  $R^3$  es hidrógeno o flúor, y  $R^2$  y  $R^4$  son como se define anteriormente.

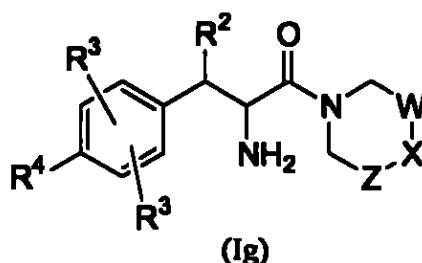
96

Una clase de esta realización comprende compuestos en los que el átomo de carbono marcado con un \* tiene la configuración estereoquímica como se describe en la fórmula If:



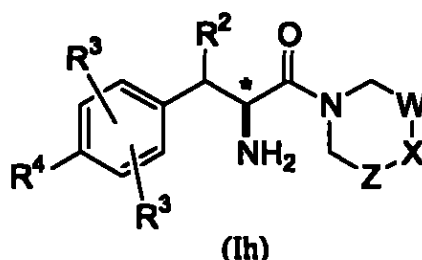
en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor, y R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente.

- 5 En una cuarta realización de los compuestos de la invención actual, R<sup>1</sup> es hidrógeno, y m y p son 1 como se describe en la fórmula Ig:



en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor, y  
W, X, Z, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente.

- 10 Una clase de esta realización comprende compuestos en los que el átomo de carbono marcado con un \* tiene la configuración estereoquímica como se describe en la fórmula Ih:



en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor, y W, X, Z, R<sup>2</sup>, y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente.

En una subclase de esta clase, W y Z son CH<sub>2</sub> y X es CHF o CF<sub>2</sub>.

- 15 En una quinta realización de los compuestos de la invención actual, R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consta de  
alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco  
sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidroxilo,

alquenilo C<sub>2-6</sub>, en el que alquenilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidroxilo,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en el que cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, CO<sub>2</sub>H, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO-alquilo C<sub>1-6</sub>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, tetrazolilo, tiazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquil C<sub>3-6</sub>, y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que el alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo y en los que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos;

o en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están anclados forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, y morfolina en las que dicho anillo heterocíclico no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos; y

en el que cualquier átomo de carbono de metileno (CH<sub>2</sub>) en R<sup>2</sup> no está sustituido o está sustituido con de uno a dos grupos independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, y alquilo C<sub>1-4</sub> no están sustituido o están sustituido con de uno a cinco halógenos.

En una clase de esta realización de los compuestos de la invención actual, R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consta de

alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidroxilo,

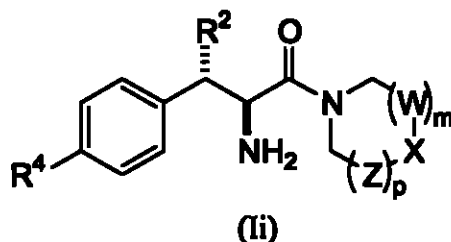
CH<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

COOH,

COO-alquil C<sub>1-6</sub>.

CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, tetrazolilo, tiazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo y en los que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub> alcoxi, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos; o en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están anclados forman un anillo heterocíclico seleccionado de acetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, y morfolina en las que dicho anillo heterocíclico no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos.

Una sexta realización de la invención actual comprende compuestos de fórmula estructural II:



en los que X es CH<sub>2</sub>, S, CHF, o CF<sub>2</sub>;

W y Z son cada uno de ellos independientemente CH<sub>2</sub>, CHF, o CF<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> es fenilo, heteroarilo, o heterociclilo, en los que fenilo, heteroarilo, y heterociclilo no están sustituidos o están sustituidos con de uno a tres sustituyentes R<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consta de:

metilo,

etilo,

CH<sub>2</sub>-ciclopropilo,

COOH,

COOMe,

COOEt,

CONHMe,

- CONMe<sub>2</sub>,  
 CONH<sub>2</sub>,  
 CONHEt,  
 CONMeCH<sub>2</sub>Ph,  
 5    pirrolidin-1-ilcarbonilo,  
       azetidin-1- ilcarbonilo,  
       3-fluoroazetidin-1- ilcarbonilo,  
       morfolin-4- ilcarbonil, y  
       [(tetrazol-5-il)amino]carbonilo; y  
 10    cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consta de:  
       halógeno,  
       ciano,  
       oxo,  
 15    hidroxil,  
       alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco  
           halógenos,  
       alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alcoxi no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco  
           halógenos,  
 20    NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
       CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
       OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
       SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
       SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,  
 25    NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,  
       NR<sup>8</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
       NR<sup>8</sup>COR<sup>8</sup>,  
       NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,  
       COOH,  
 30    COO-alquil C<sub>1-6</sub>,  
       arilo, en el que arilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes  
           seleccionados independientemente de halógeno, hidroxil, CO<sub>2</sub>H,  
           alquiloalcoxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi  
           no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

heteroarilo, en el que heteroarilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquiloalcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

- 5 heterociclilo, en el que heterociclilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxilo, halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquiloalcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos, y
- 10 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en el que cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos.

En una clase de esta realización, cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consta de:

- 15 halógeno,  
ciano,  
oxo,  
alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco halógenos,

- 20 alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alcoxi no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco halógenos,

- CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
NR<sup>8</sup>COR<sup>8</sup>,  
SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,

- 25 NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,  
COOH,  
COO-alquil C<sub>1-6</sub>.

- heteroarilo, en el que heteroaril no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquiloalcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos, y
- 30 heterociclilo, en el que heterociclilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxilo, halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquiloalcarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi están insustituidos o sustituidos con de uno a cinco halógenos.
- 35

98

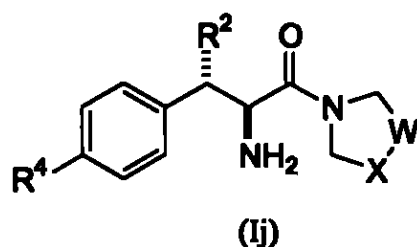
En una subclase de esta clase, R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consta de:

- 4-fluorofenilo,
- 2,4-difluorofenilo,
- 3,4-difluorofenilo,
- 5      2-clorofenilo,
- 2-fluorofenilo,
- 3-(metilsulfonil)fenilo,
- 3-(etoxicarbonil)fenilo,
- 3-carboxifenilo,
- 10      3-(aminocarbonil)fenilo,
- 3-[(*tert*-butilamino)carbonil]fenilo,
- 3-[(fenilamino)carbonil]fenilo,
- 3-[(tiazol-2-ilamino)carbonil]fenilo,
- 3-[(tetrazol-5-ilamino)carbonil]fenilo,
- 15      3-[[trifluorometil)sulfonil]amino]fenilo,
- 3-(tetrazol-5-il)fenilo,
- 4-fluoro-3-(tetrazol-5-il)fenilo,
- 2-fluoro-5-(tetrazol-5-il)fenilo,
- 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo,
- 20      4-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo,
- 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo,
- 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenilo,
- 3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo
- 3-(1,2,4-triazol-3-il)fenilo,
- 25      3-[5-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-3-il]fenilo,
- 3-(5-etoxi-1,2,4-triazol-3-il)fenilo,
- piridin-3-ilo,
- 6-fluoro-piridin-3-ilo,
- 6-metoxipiridin-3-ilo,
- 30      6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,
- 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,
- 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,
- 5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,
- imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo,
- 35      [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,

109~

3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6- ilo,  
 3-oxo-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6- ilo,  
 2-metil-3-oxo-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,  
 4-aminoquinazolin-6-ilo,  
 5 2-(acetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo,  
 3-aminoimidazo[1,2-*a*]piridin-6- ilo,  
 3-carboxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilo,  
 5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3- ilo,  
 [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6- ilo,  
 10 [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7- ilo, y  
 pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5- ilo.

Otra clase de esta realización comprende compuestos de la Ij estructural:



R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consta de:

- 15 metilo,  
 etilo,  
 CH<sub>2</sub>-ciclopropilo,  
 COOH,  
 COOMe,  
 20 COOEt,  
 CONHMe,  
 CONMe<sub>2</sub>,  
 CONH<sub>2</sub>,  
 CONHEt,  
 25 CONMeCH<sub>2</sub>Ph,  
 pirrolidin-1-ilcarbonilo,  
 azetidin-1-ilcarbonilo,  
 3-fluoroazetidin-1-ilcarbonilo,  
 morfolin-4-ilcarbonilo, y  
 30 [(tetrazol-5-il)amino]carbonilo; y

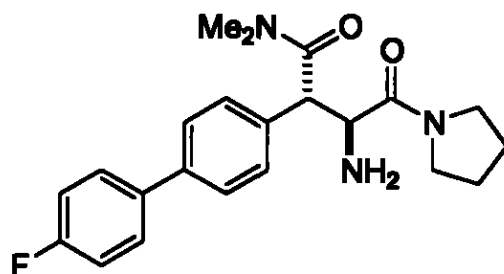
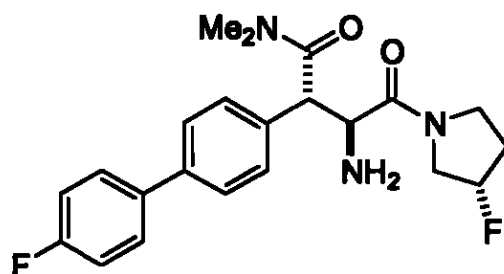
R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consta de

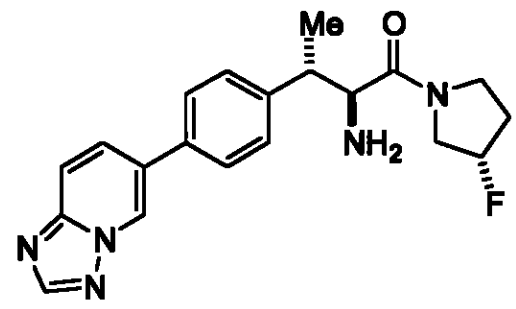
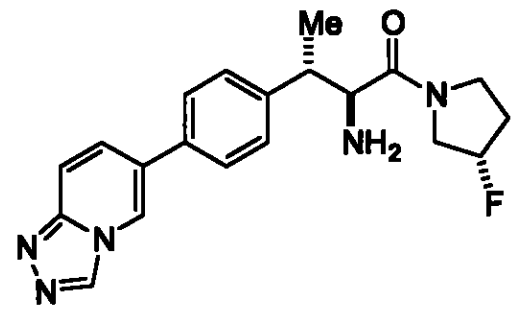
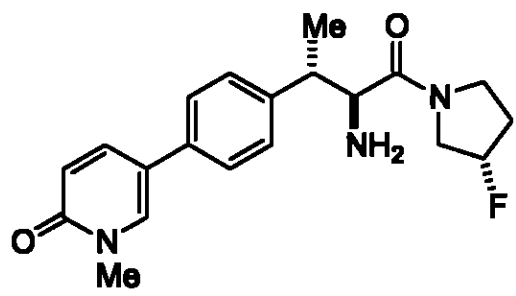
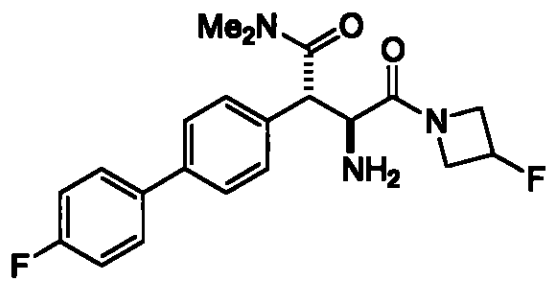
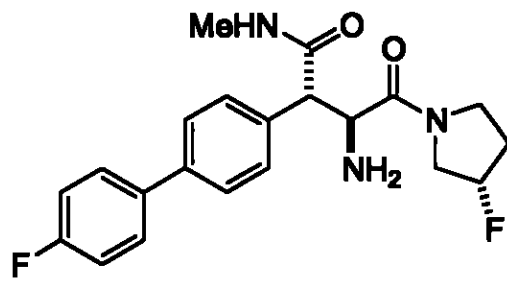
- 4-fluorofenilo,
- 2,4-difluorofenilo,
- 5 3,4-difluorofenilo,
- 2-clorofenilo,
- 2-fluorofenilo,
- 3-(metilsulfonil)fenilo,
- 3-(etoxicarbonil)fenilo,
- 10 3-carboxifenilo,
- 3-(aminocarbonil)fenilo,
- 3-[(*tert*-butilamino)carbonil]fenilo,
- 3-[(fenilamino)carbonil]fenilo,
- 3-[(tiazol-2-ilamino)carbonil]fenilo,
- 15 3-[(tetrazol-5-ilamino)carbonil]fenilo,
- 3-[[trifluorometil)sulfonil]amino]fenilo,
- 3-(tetrazol-5-il)fenilo,
- 4-fluoro-3-(tetrazol-5-il)fenilo,
- 2-fluoro-5-(tetrazol-5-il)fenilo,
- 20 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo,
- 4-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo,
- 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo,
- 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenilo,
- 3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo,
- 25 3-(1,2,4-triazol-3-il)fenilo,
- 3-[5-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-3-il]fenilo,
- 3-(5-etoxi-1,2,4-triazol-3-il)fenilo,
- piridin-3-ilo,
- 6-fluoro-piridin-3-ilo,
- 30 6-metoxipiridin-3-ilo,
- 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,
- 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,
- 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,
- 5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,
- 35 imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo,

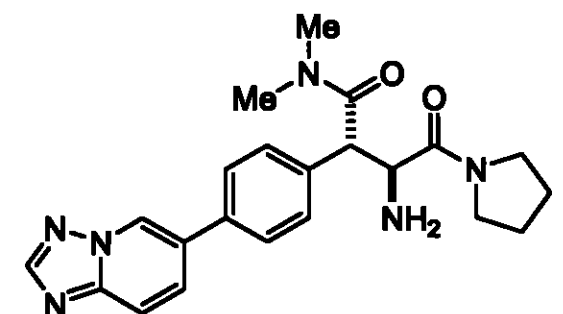
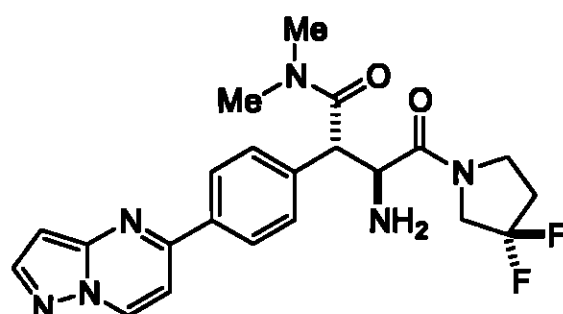
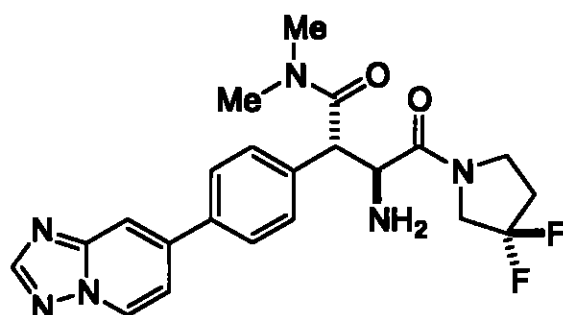
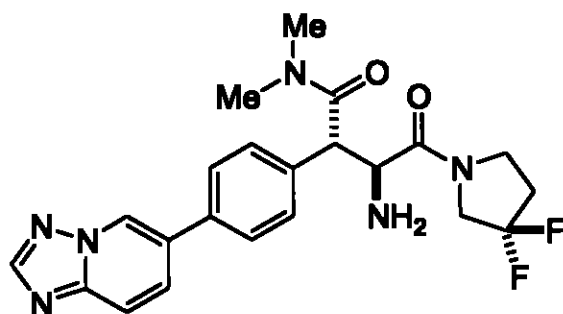
- [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,  
 3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,  
 3-oxo-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,  
 2-metil-3-oxo-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,  
 5  
 4-aminoquinazolin-6-ilo,  
 2-(acetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo,  
 3-aminoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo,  
 3-carboxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilo,  
 5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,  
 10  
 [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilo,  
 [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilo, y  
 pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-ilo.

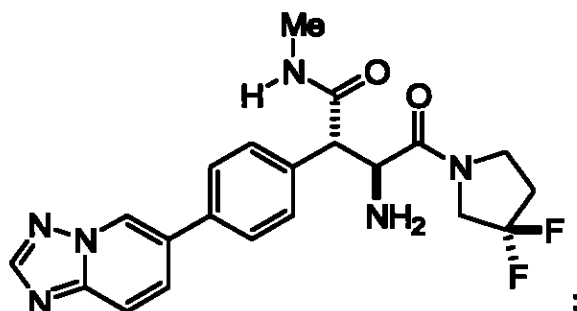
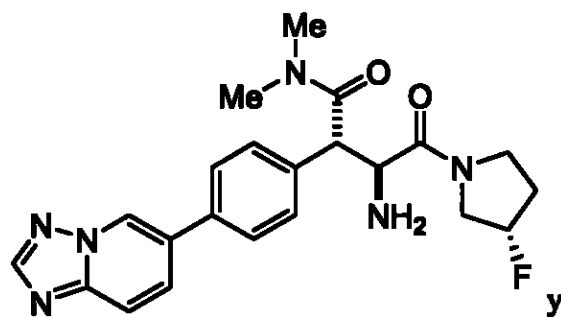
En una subclase de esta clase, W es CH<sub>2</sub> y X es CHF o CF<sub>2</sub>.

- 15 Ejemplos ilustrativos, pero no limitantes, de compuestos de la invención actual que son  
 útiles como inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-IV son los siguientes:









o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las siguientes definiciones son aplicables como se usan en el presente documento.

- 5 "Alquilo", igual que otros grupos que tienen el prefijo "alc", tales como alcoxi y alcanoilo, significa cadenas de carbono las cuales pueden ser lineales o ramificadas, y combinaciones de las mismas, a menos que la cadena de carbono se defina de otra manera. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, y similares. Donde el número especificado de átomos de carbono lo permite, por ejemplo, de C3-10, el término alquilo incluye también grupos
- 10 cicloalquilo, y combinaciones de cadenas de alquilo lineales o ramificadas combinadas con estructuras cicloalquilo. Cuando no se especifica ningún número de átomos de carbono, se quiere indicar C1-6.

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

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

El término "alquiltio" se refiere a alquilsulfuros de cadena lineal o ramificada del número especificado de átomos de carbono (por ejemplo, alquiltio C<sub>1-6</sub>), o cualquier número con este intervalo [es decir, metiltio (MeS-), etiltio, isopropiltio, etc.].

5 El término "alquilamino" se refiere a alquilaminas de cadena lineal o ramificada del número especificado de átomos de carbono (por ejemplo, alquilamino C<sub>1-6</sub>), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metilamino, etilamino, isopropilamino, t-butilamino, etc.].

10 El término "alquilsulfonilo" se refiere a alquilsulfonas de cadena lineal o ramificada del número especificado de átomos de carbono (por ejemplo, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metilsulfonilo (MeSO<sub>2</sub>-), etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, etc.].

El término "alquiloxycarbonilo" se refiere a ésteres de cadena lineal o ramificada de un ácido carboxílico derivado de la invención actual del número especificado de átomos de carbono (por ejemplo, alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metiloxycarbonilo (MeOCO-), etiloxycarbonilo, o butiloxycarbonilo].

15 "Ariilo" significa un sistema de anillo aromático mono- o policíclico que contiene átomos en anillo de carbono. Los ariilos preferidos son sistemas de anillo aromático monocíclicos o bicíclicos de 6-10 miembros. Fenilo y naftilo son los ariilos preferidos. El ariilo más preferido es fenilo.

20 "Heterociclo" y "heterociclilo" se refieren a anillos no aromáticos saturados o insaturados o a sistemas de anillo que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, que incluyen adicionalmente las formas oxidadas de azufre, concretamente SO y SO<sub>2</sub>. Ejemplos de heterociclos incluyen tetrahydrofurano (THF), dihydrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imizazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, 25 tiomorfolina, y similares.

"Heteroarilo" significa un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de O, S y N. Los heteroarilos incluyen también heteroarilos fusionados a otras clases de anillos, tales como ariilos, cicloalquilos y heterociclos que no son aromáticos. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, isoxazolilo, 30 isotiazolilo, pirazolilo, piridinilo, 2-oxo-(1*H*)-piridinilo (2-hidroxi-piridinilo), oxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, triazinilo, tienilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoindolilo, dihidrobenzotienilo, indolizinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, 35 benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, isobencilfuranilo, benzimidazolilo,

benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, [1,2,4-triazolo][4,3-*a*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]piridinilo, [1,2,4-triazolo][1,5-*a*]piridinilo, 2-oxo-1,3-benzoxazolilo, 4-oxo-3*H*-quinazolinilo, 3-oxo-[1,2,4]-triazolo[4,3-*a*]-2*H*-piridinilo, 5-oxo-[1,2,4]-4*H*-oxadiazolilo, 2-oxo-[1,3,4]-3*H*-oxadiazolilo, 2-oxo-1,3-dihidro-2*H*-imidazolilo, 3-oxo-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazolilo, y similares. Para grupos heterociclilo y heteroarilo, están incluidos anillos y sistemas de anillo que contienen de 3 a 15 átomos, que forman de 1 a 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 en un grupo alquilo o alcoxi (por ejemplo CF<sub>3</sub>O y CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O).

Los compuestos de la invención actual pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden así aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros simples, mezclas diastereómeras y diastereómeros individuales. Los compuestos de la invención actual tienen un centro asimétrico en el átomo de carbono marcado con un \* en la fórmula Ia. Los centros asimétricos adicionales pueden estar presentes dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de tales centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se desea que todos los isómeros ópticos y diastereómeros posibles en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos dentro del ámbito de esta invención. La invención actual tiene la intención de comprender todas las formas isoméricas tales de estos compuestos.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos, y a menos que se especifique otra cosa, se tiene la intención de incluir tanto los isómeros geométricos E como los Z.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como tautómeros, los cuales tienen diferentes puntos de anclaje de hidrógeno acompañados de uno o más cambios de doble enlace. Por ejemplo, una cetona y su forma enol son tautómeros cetoenólicos. Los tautómeros individuales igual que las mezclas de los mismos están comprendidos con los compuestos de la invención actual.

La fórmula I muestra las estructuras de la clase de compuestos sin estereoquímica preferida. La fórmula Ia muestra la estereoquímica preferida en el átomo de carbono al cual se ancla el grupo amino del aminoácido beta a partir del cual se preparan estos compuestos.

Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden lograr como se conoce en la técnica mediante modificación apropiada de la metodología descrita en el presente documento. Su estereoquímica absoluta se puede determinar mediante la cristalografía de rayos x de productos cristalinos o intermedios cristalinos los cuales

se derivan, 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 tal forma que los enantiómeros individuales se aíslan. La separación se puede llevar a cabo mediante procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereómera, seguida por separación de los diastereómeros individuales mediante procedimientos estándar, tales como cristalización fraccional o cromatografía. Las reacción de acoplamiento es a menudo la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Los derivados diastereoméricos se pueden convertir después en enantiómeros puros mediante escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos se puede separar también directamente mediante procedimientos cromatográficos que utilizan fases quirales estacionarias, procedimientos los cuales son bien conocidos en la técnica.

Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto se puede obtener mediante síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Se entenderá que, como se usan en el presente documento, las referencias a los compuestos de formula estructural I tienen la intención de incluir las sales farmacéuticamente aceptables, y también las sales que no son farmacéuticamente aceptables cuando se usan como precursoras de los compuestos libres o sus sales farmacéuticamente aceptables o en otras manipulaciones de síntesis.

Los compuestos de la invención actual se pueden administrar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Compuestos sales de bases comprendidos dentro del término "sal farmacéuticamente aceptable" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención los cuales se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas de compuestos básicos de la invención actual incluyen, pero no se militan a, las siguientes: sales acefato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal N-metilglucamina de amonio, oleato, oxalato,

pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teocato, tosilato, trietioduro y valerato. Además, donde los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales derivadas de bases

5 inorgánicas que incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganeso, potasio, sodio, cinc, y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio magnesio, potasio, y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N-dibenciletilenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenediamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, pureza, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

15 Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH) o grupo alcohol grupo que está presente en los compuestos de la invención actual, se pueden emplear ésteres farmacéuticamente aceptables de derivados de ácidos carboxílicos, tales como metilo, etilo, o pivaloiloximetilo, o derivados acilo de alcoholes, tales como acetato o maleato. Están incluidos aquellos grupos ésteres y acilos conocidos en la técnica por modificar la solubilidad o hidrólisis características para usar como formulaciones de liberación sostenida o formulaciones de profármaco.

20 Solvatos, y en particular, los hidratos de los compuestos de fórmula estructural I se incluyen en la invención actual igual.

Ejemplificar la invención es el uso de los compuestos descritos en los ejemplos y en el presente documento.

25 Los compuestos sujeto son útiles en un procedimiento de inhibir la enzima dipeptidilpeptidasa-IV en un paciente tal como un mamífero en necesidad de tal inhibición que comprende la administración de una cantidad efectiva del compuesto. La invención actual se refiere al uso de los compuestos descritos en el presente documento como inhibidores de la actividad de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV.

30 Además de primates, tales como humanos, se puede tratar de acuerdo con el procedimiento de la invención actual una diversidad de otros mamíferos. Por ejemplo, se pueden tratar los mamíferos que incluyen, pero no se limitan a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejillos de indias, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, roedoras o murinas. Sin embargo, el procedimiento se puede practicar también en otras especies, 35 tales como especies aviares (por ejemplo, pollos).

La invención actual se refiere adicionalmente a un procedimiento para la elaboración de un medicamento para inhibir la actividad de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV en humanos y animales que comprenden combinar un compuesto de la invención actual con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 El sujeto tratado en los procedimientos presentes generalmente es un mamífero, preferiblemente un ser humano, masculino o femenino, en el que se desea la inhibición de la actividad de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad del compuesto sujeto que facilitará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que se está examinando por el investigador, veterinario, doctor  
10 en medicina u otro clínico.

El término "composición" como se usa en el presente documento se desea que incluya un producto que comprenda los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, igual que cualquier producto el cual resulte, directa o indirectamente, de combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Tal término en relación con la  
15 composición farmacéutica, se desea que incluya un producto que comprenda el/los ingrediente(s) activo(s), y el/los ingrediente(s) inerte(s) que prepara(n) el vehículo, igual que cualquier producto el cual resulte, directa o indirectamente, de combinación, complejación o agregación de cualesquiera dos o más de los ingredientes, o a partir 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  
20 acuerdo con ello, las composiciones farmacéuticas de la invención actual comprenden cualquier composición hecha mezclando un compuesto de la invención actual y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Mediante "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no nocivo para el receptor del mismo.

25 Los términos "administración de" y/o "administrar un" compuesto debería entenderse que significa 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 invención actual como inhibidores de la actividad de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV se puede demostrar mediante metodología conocida en la técnica. Las constantes de inhibición se determinan como sigue. Un ensayo  
30 fluorométrico continuo se emplea con el sustrato Gly-Pro-AMC, el cual se escinde mediante DP-IV para liberar el grupo saliente AMC fluorescente. Los parámetros cinéticos que describen esta reacción son como sigue:  $K_m = 50 \mu M$ ;  $k_{cat} = 75 s^{-1}$ ;  $k_{cat}/K_m = 1,5 \times 10^6 M^{-1} s^{-1}$ . Una reacción típica contiene aproximadamente enzima 50 pM, Gly-Pro-AMC 50  $\mu M$ , y tampón (100 mM  
35 HEPES, pH 7,5, 0,1 mg/ml BSA) en un volumen de reacción total de 100  $\mu l$ . La liberación de

AMC se controla continuamente en un fluorómetro de placa de 96 pocillos que usa una longitud de onda de reacción de 360 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm. Bajo estas condiciones, se produce aproximadamente AMC 0,8  $\mu$ M en 30 minutos a 25 grados C. La enzima usada en estos estudios era proteína humana soluble (excluidos el dominio

transmembrana y la extensión citoplásmica) producida en un sistema de expresión de baculovirus (Bac-To-Bac, Gibco BRL). Las constantes cinéticas para hidrólisis de Gly-Pro-AMC y GLP-1 se encontró que estaban de acuerdo con los valores de la literatura para la enzima nativa. Para medir las constantes de disociación para compuestos, se añadieron disoluciones del inhibidor en DMSO a 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 estándar anteriormente descritas. Para determinar las constantes de disociación ( $K_i$ ), las tasas de reacción se ajustaron mediante regresión no lineal a la ecuación de Michaelis-Menton para la inhibición competitiva. Los errores en la reproducción de las constantes de disociación son típicamente menos del doble.

En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos tienen actividad en inhibir la enzima dipeptidilpeptidasa-IV en los ensayos mencionados anteriormente, generalmente con una  $CI_{50}$  de menos de aproximadamente 1  $\mu$ M. Un resultado tal 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 (DP-IV) es una proteína de la superficie celular que se ha implicado en un amplio intervalo de funciones biológicas. Tiene una amplia distribución tisular (intestino, riñón, hígado, páncreas, placenta, timo, bazo, células epiteliales, endotelio vascular, células linfoides y mieloides, suero), y distintos niveles de expresión en tipos celulares y tisulares. La DP-IV es idéntica al marcador de actividad celular CD26, y puede escindir un número de péptidos inmunorregulatorios, endocrino, y neurologicos *in vitro*. Esto ha sugerido un papel potencial para esta peptidasa en una diversidad de procesos morbosos en humanos u otras especies.

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

**Diabetes de Tipo 2 Diabetes y Trastornos Relacionados:** está bien establecido que las incretinas GLP-1 y GIP se inactivan rápidamente *in vivo* mediante DP-IV. Estudios con ratones deficientes en DP-IV<sup>(-/-)</sup> y pruebas clínicas preliminares indican que la inhibición de DP-IV incrementa las concentraciones en el estado estacionario de GLP-1 y GIP, dado como resultado tolerancia a glucosa incrementada. Por analogía con GLP-1 y GIP, es probable que otros péptidos de la

111

familia del glucagón implicados en la regulación de glucosa se inactiven también mediante DP-IV (por ejemplo, PACAP). La inactivación de estos péptidos mediante DP-IV puede también jugar un papel en la homeostasis de glucosa.

Los inhibidores DP-IV de la invención actual por lo tanto tienen utilidad en el tratamiento de la diabetes tipo 2 diabetes y en el tratamiento y prevención de las numerosas afecciones que a menudo acompañan a la diabetes tipo 2, incluyendo el síndrome metabólico X, la hipoglucemia reactiva, y la dislipidemia diabética. La obesidad, discutida más adelante, es otra afección que se encuentra a menudo con diabetes tipo 2 que puede responder a tratamiento con los compuestos de esta invención.

Las siguientes enfermedades, trastornos y afecciones están relacionados con 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) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a insulina, (4) obesidad, (5) alteraciones de lípidos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles altos de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) síndrome del intestino irritable, (15) enfermedad inflamatoria del intestino, que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, (16) otras afecciones inflamatorias, (17) pancreatitis, (18) obesidad abdominal, (19) enfermedad neurodegenerativa, (20) retinopatía, (21) nefropatía, (22) neuropatía, (23) hipertensión (24) síndrome X, (25) hiperandrogenismo ovárico (síndrome ovárico poliquístico), y otros trastornos donde la resistencia a insulina es un componente.

**Obesidad:** los inhibidores DP-IV pueden ser útiles en el tratamiento de obesidad. Esto se basa en los efectos inhibitorios observados en absorción de comida y vaciado gástrico de GLP-1 y GLP-2. La administración exógena de GLP-1 en humanos disminuye significativamente la absorción de comida y retarda el vaciado gástrico (Am. J. Physiol., 277: R910-R916 (1999)). La administración ICV de GLP-1 en ratas y ratones tiene también profundos efectos en la absorción de comida (Nature Medicine, 2: 1254-1258 (1996)). Esta inhibición de la alimentación no se observa en ratones GLP-1R<sup>(-/-)</sup>, lo que indica que estos efectos se median a través de los receptores del cerebro GLP-1. Por analogía con GLP-1, es probable que GLP-2 también se regule mediante DP-IV. La administración ICV de GLP-2 inhibe también el consumo de comida, de forma análoga a los efectos observados con GLP-1 (Nature Medicine, 6: 802-807 (2000)). Además, estudios con ratones deficientes en DP-IV sugieren que estos animales son resistentes a la obesidad inducida por dieta y a patologías asociadas (por ejemplo hiperinsulinemia).

**Deficiencia en la Hormona del Crecimiento:** la inhibición de DP-IV puede ser útil para el tratamiento de deficiencia en la hormona del crecimiento, basado en la hipótesis de que el factor de liberación de la hormona del crecimiento (GRF), un péptido que estimula la liberación de hormona del crecimiento de la pituitaria anterior, se escinde mediante la enzima DP-IV *in vivo* (documento WO 00/56297). Los siguientes datos proporcionan evidencia de que GRF es un sustrato endógeno: (1) GRF se escinde eficientemente *in vitro* para generar el producto inactivo GRF[3-44] (BBA 1122: 147-153 (1992)); (2) GRF se degrada rápidamente en plasma a GRF[3-44]; esto se previene mediante el inhibidor de DP-IV diprotina A; y (3) GRF[3-44] se halla en el plasma de un cerdo transgénico con GRF humano (J. Clin. Invest., 83: 1533-1540 (1989)).

Así los inhibidores DP-IV pueden ser útiles para el mismo espectro de indicaciones que se han considerado para los secretagogos de la hormona del crecimiento.

**Daño Intestinal:** el potencial para usar inhibidores de DP-IV para el tratamiento del daño intestinal se sugiere por los resultados de estudios que indican que el péptido similar a glucagón 2 /GLP-2) un sustrato de DP-VI probablemente endógeno, puede mostrar efectos tróficos en el epitelio intestinal (Regulatory Peptides, 90: 27-32 (2000)). La administración de GLP-2 dio como resultado un incremento de la masa del intestino delgado en roedores y atenuó el daño intestinal en modelos de roedores de colitis y enteritis.

**Inmunosupresión:** la inhibición de DP-IV puede ser útil en la modulación de la respuesta inmune, en base a estudios que implican a la enzima DP-IV en activación de las células T y en el procesamiento de quimioquinas, y la eficacia de inhibidores DP-IV en modelos de enfermedad *in vivo*. DP-IV ha mostrado ser idéntica a CD26, un marcador celular de superficie para células inmunes activadas. La expresión de CD26 se regula mediante el estatus de diferenciación y activación de las células inmunes. Se acepta generalmente que CD26 funciona como una molécula coestimuladora en modelos *in vitro* de activación de células T. Un número de quimioquinas contienen prolina en la penúltima posición, presumiblemente para protegerlo de la degradación por aminopeptidasas no específicas. Muchas de estas han mostrado procesarse *in vitro* por DP-IV. En varios casos (RANTES, LD78-beta, MDC, eotaxina, SDF-1 alfa), la escisión resultó en una actividad alterada de quimiotaxis y ensayos de señalización. La selectividad del receptor parece también modificarse en algunos casos (RANTES). Múltiples formas truncadas en la parte N-terminal de un número de quimioquinas se han identificado en sistemas de cultivo de células *in vitro*, incluyendo los productos predecidos de hidrólisis de DP-IV.

Inhibidores de DP-IV han mostrado ser inmunosupresores eficaces en modelos animales de trasplante y artritis. Prodiptina (Pro-Pro-difenil-fosfonato), un inhibidor irreversible de DP-IV, mostró doblar supervivencia en ratas con alotransplante cardíaco del día 7 al día 14 (Transplantation, 63: 1495-1500 (1997)). Los inhibidores DP-IV se han probado en colágeno y artritis inducida por alquilidiamina en ratas y mostraron una atenuación estadísticamente significativa de hinchazón de la zarpa de la pata trasera en este modelo [Int. J. Immunopharmacology, 19:15-24 (1997) e Immunopharmacology, 40: 21-26 (1998)]. La DP-IV está sobrerregulada en un número de enfermedades autoinmunes incluyendo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves, y tiroiditis de Hashimoto (Immunology Today, 20: 367-375 (1999)).

Infección con VIH: la inhibición de DP-IV puede ser útil para el tratamiento o prevención de infección con VIH o SIDA debido a que un número de quimioquinas las cuales inhiben la entrada del VIH en células son sustratos potenciales para 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)). Así, se esperaría que la estabilización de SDF-1 alfa a través de la inhibición de DP-IV disminuiría la infectividad con VIH.

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

Trastornos Neuronales: la inhibición de DP-IV puede ser útil para el tratamiento o prevención de diversos trastornos neuronales o psiquiátricos debido a que un número de péptidos implicados en una diversidad de procedimientos neuronales se escinden *in vitro* por DP-IV. Así, un inhibidor de DP-IV puede tener un beneficio terapéutico en el tratamiento de trastornos neuronales. Endomorfina-2, beta-casomorfina, y sustancia P han mostrado ser sustratos *in vitro* para DP-IV. En todos los casos, la escisión *in vitro* es altamente eficiente, con  $k_{cat}/K_m$   $10^6 M^{-1}s^{-1}$  o mayor. En un modelo de prueba de salto de choque eléctrico de analgesia en ratas, un inhibidor de DP-IV mostró un efecto significativo que fue independiente de la presencia de endomorfina-2 exógena (Brain Research, 815: 278-286 (1999)).

Efectos neuroprotectores y neuroregenerativos de inhibidores DP-IV se evidenciaron también por la capacidad de los inhibidores para proteger las neuronas motoras de la muerte celular excitotóxica, para proteger la innervación estriada de las neuronas dopaminérgicas cuando se

administran concurrentemente con MPTP, y para promover la recuperación de la densidad de la inervación estriada cuando se da en una forma terapéutica tras el tratamiento con MPTP [véase Yong-Q. Wu, y col., "Neuroprotective Effects of Inhibitors of Dipeptidilpeptidase-IV In Vitro and In Vivo," Int. Conf. On Dipeptidil Aminopeptidases: Basic Science and Clinical Applications, septiembre 26-29, 2002 (Berlín, Alemania)].

#### Ansiedad

Ratas deficientes por naturaleza en DP-IV tienen un fenotipo ansiolítico (documento WO 02/34243; Karl y col., Physiol. Behav. 2003). Ratones deficientes en DP-IV tienen también un fenotipo ansiolítico usando los modelos de la prueba de Porsolt y de luz/oscuridad. Así, los inhibidores DP-IV pueden probar ser útiles para tratar ansiedad y trastornos relacionados.

#### Memoria y Cognición

Los agonistas de GLP-1 son activos en modelos de aprendizaje (evitación pasiva, laberinto de agua de Morris) y daño neuronal (apoptosis neuronal inducida por kainato) como se ha demostrado mediante During y col. (Nature Med. 9: 1173-1179 (2003)). Los resultados sugieren un papel fisiológico para GLP-1 en aprendizaje y neuroprotección. Se espera que la estabilización de GLP-1 por inhibidores de DP-IV muestre efectos similares.

Invasión por Tumores y Metástasis: la inhibición de DP-IV puede ser útil para el tratamiento o prevención de invasión y metástasis de tumores debido a que se ha observado un incremento o decremento en la expresión de varias ectopeptidasas incluyendo DP-IV durante la transformación de células normales a un fenotipo maligno (J. Exp. Med., 190: 301-305 (1999)). La sobre o infrarregulación de estas proteínas parece ser específicas de tipo de tejido y tipo de célula. Por ejemplo, la expresión incrementada de CD26/DP-IV se ha observado en el linfoma de células T, la leucemia linfoblástica aguda de células T, carcinomas derivados de células del tiroides, carcinomas de células basales, y carcinomas de mama. Así, los inhibidores de DP-IV pueden tener utilidad en el tratamiento de tales carcinomas.

Hipertrofia Prostática Benigna: la inhibición de DP-IV puede ser útil para el tratamiento de hipertrofia prostática benigna porque se notó actividad DP-IV incrementada en el tejido prostático de pacientes con BPH (Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 30: 333-338 (1992)).

Movilidad del espermatozoides/concentración masculina: la inhibición de DP-IV puede ser útil para alterar la movilidad del espermatozoides y para la contracepción masculina porque en líquido seminal,

prostatosomas, orgánulos derivados de próstata importantes para la movilidad del espermatozoide, poseen niveles muy altos de actividad DP-IV (Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 30: 333-338 (1992)).

- 5 Gingivitis: la inhibición de DP-IV puede ser útil para el tratamiento de gingivitis porque la actividad DP-IV se halló en el fluido gingival crevicular y en algunos estudios correlacionó con la gravedad de la enfermedad periodontal (Arch. Oral Biol., 37: 167-173 (1992)).

- 10 Osteoporosis: la inhibición de DP-IV puede ser útil para el tratamiento o prevención de osteoporosis porque hay receptores GIP presentes en osteoblastos.

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

Los compuestos sujetos son adicionalmente útiles en un procedimiento para la prevención 25 o tratamiento de las enfermedades, trastornos y afecciones anteriormente mencionados en combinación con otros agentes.

Los compuestos de la invención actual se pueden usar en combinación con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de enfermedades o afecciones para las cuales pueden tener utilidad compuestos de fórmula I o los otros fármacos, 30 donde la combinación conjunta de los fármacos juntos es más segura o más efectiva que cada fármaco solo. Otro(s) fármaco(s) tal(es) se puede(n) administrar, mediante una vía y en una cantidad comúnmente usada para ello, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de fórmula I. Cuando un compuesto de fórmula I se usa contemporáneamente con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica en una unidad de forma 35 de dosificación que contiene tales fármacos distintos y el compuesto de fórmula I. Sin embargo,

la terapia de combinación puede incluir también terapias en las cuales el compuesto de fórmula I y uno o más fármacos distintos se administraron en diferentes programas solapantes. Se contempla también que cuando se usan en combinación con uno o más ingredientes activos distintos, los compuestos de la invención actual y los otros ingredientes activos se pueden usar en dosis menores que cuando se usa cada uno en singular. De acuerdo con ello, las composiciones farmacéuticas de la invención actual incluyen aquellas que contienen uno o más ingredientes activos distintos, además de un compuesto de fórmula I.

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

- (a) otros inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DP-IV);
- (b) sensibilizadores a insulina incluyendo (i) agonistas PPAR $\gamma$  tales como las glutazonas (por ejemplo troglutazona, pioglutazona, englutazona, MCC-555, rosiglutazona, y similares) y otros ligandos de PPAR, incluyendo agonistas duales PPAR $\alpha/\gamma$ s, tales como KRP-297, y agonistas de PPAR $\alpha$  tales como derivados de ácidos fenofíbricos (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (ii) biguanidas tales como metformina y fenformina, e (iii) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B);
- (c) insulina o imitadores de insulina;
- (d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina, tales como tolbutamida glyburide, glipizida, glimepirida, y meglitinidas, tales como repaglinida;
- (e) inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (tales como acarbosa y miglitol);
- (f) antagonistas del receptor de glucagón tales como aquellos descritos en los documentos WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088, y WO 00/69810;
- (g) GLP-1, imitadores de GLP-1, y agonistas del receptor de GLP-1 tales como aquellos descritos en los documentos WO00/42026 y WO00/59887;
- (h) GIP e imitadores de GIP tales como aquellos descritos en el documento WO00/58360, y agonistas del receptor de GIP;
- (i) PACAP, imitadores de PACAP, y agonistas del receptor de PACAP tales como aquellos descritos en el documento WO 01/23420;
- (j) agentes que bajan el colesterol tales como (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, y rosuvastatina, y otras estatinas), (ii) secuestrantes (colestiramina, colestipol, y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano entrecruzado), (iii) nicotinilalcohol, ácido nicotínico o una sal de los mismos, (iv) agonistas PPAR $\alpha$  tales como derivados del ácido fenofíbrico (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (v) agonistas duales PPAR $\alpha/\gamma$ ,

tales como KRP-297, (vi) inhibidores de absorción del colesterol, tales como beta-sitosterol y ezetimibe, (vii) inhibidores de acil CoA:aciltransferasa de colesterol, tales como avasimibe, y (viii) anti-oxidantes, tales como probucol;

(k) agonistas de PPAR $\delta$ , tales como aquellos descritos en el documento

5 WO97/28149;

(l) compuestos antiobesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, antagonistas de neuropeptido Y<sub>1</sub> o Y<sub>5</sub>, agonistas y antagonistas inversos del receptor CB<sub>1</sub>, agonistas del receptor  $\beta_3$  adrenérgico, agonistas del receptor de melanocortina, en particular agonistas del receptor de melanocortina-4, antagonistas de ghrelin, y

10 antagonistas del receptor de la hormona de concentración de melanina (MCH);

(m) inhibidores del transportador de ácido biliar ileal;

(n) agentes desecados para usar en afecciones inflamatorias tales como aspirinas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, glucocorticoides, azulfidina, e inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2; y

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

Inhibidores de dipeptidilpeptidasa-IV que se pueden combinar con compuestos de fórmula estructural I incluyen aquellos descritos en el documento WO 03/004498 (16 de enero de 2003); documento WO 03/004496 (16 de enero de 2003); documento EP 1 258 476 (20 de noviembre de 2002); documento WO 02/083128 (24 de octubre de 2002); documento WO 02/062764 (15 de agosto de 2002); documento WO 03/000250 (3 de enero de 2003); documento WO 03/002530 (9 de enero de 2003); documento WO 03/002531 (9 de enero de 2003);

25 documento WO 03/002553 (9 de enero de 2003); documento WO 03/002593 (9 de enero de 2003); documento WO 03/000180 (3 de enero de 2003); y documento WO 03/000181 (3 de enero de 2003). Los compuestos inhibidores específicos de DP-IV incluyen isoleucina tiazolidida; NVP-DPP728; P32/98; y LAF 237.

Los compuestos antiobesidad que se pueden combinar con compuestos de fórmula I estructural incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, antagonistas del neuropeptido Y<sub>1</sub> o Y<sub>5</sub>, antagonistas o agonistas inversos del receptor de cannabinoides CB<sub>1</sub>, agonistas del receptor de melanocortina, en particular, agonistas del receptor de melanocortina-4 receptor, antagonistas de ghrelin, y antagonistas del receptor de la hormona de concentración de melanina (MCH). Para una revisión de compuestos antiobesidad que se

35 pueden combinar con compuestos de fórmula estructural I, véase S. Chaki y col., "Recent

advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity," Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001) y D. Spanswick y K. Lee, "Emerging antiobesity drugs," Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217-237 (2003).

Antagonistas del neuropéptido Y5 que se pueden combinar con compuestos de fórmula estructural I incluyen aquellos descritos en la patente de los Estados Unidos N°. 6.335.345 (1 de enero de 2002) y el documento WO 01/14376 (1 de marzo de 2001); y compuestos específicos identificados como GW 59884A; GW 569180A; LY366377; y CGP-71683A.

Los antagonistas del receptor de cannabinoides CB1 que se pueden combinar con compuestos de fórmula I incluyen aquellos discutidos en la publicación PCT WO 03/007887; la patente de los Estados Unidos N°. 5.624.941, tal como rimonabant; la publicación PCT WO 02/076949, tal como SLV-319; la patente de los Estados Unidos N°. 6.028.084; la publicación PCT WO 98/41519; la publicación PCT WO 00/10968; la publicación PCT WO 99/02499; la patente de los Estados Unidos N°. 5.532.237; y la patente de los Estados Unidos N°. 5.292.736.

Agonistas del receptor de melanocortina que se pueden combinar con compuestos de fórmula estructural I incluyen aquellos descritos en el documento WO 03/009847 (6 de febrero de 2003); el documento WO 02/068388 (6 de septiembre de 2002); WO 99/64002 (16 de diciembre de 1999); el documento WO 00/74679 (14 de diciembre de 2000); el documento WO 01/70708 (27 de septiembre de 2001); y el documento WO 01/70337 (27 de septiembre de 2001) igual que aquellos descritos en J.D. Speake y col., "Recent advances in the development of melanocortin-4 receptor agonists," Expert Opin. Ther. Patents, 12: 1631-1638 (2002).

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

Asimismo, compuestos de la invención actual 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 cuales son útiles los compuestos de la invención actual. Tales fármacos diferentes se pueden administrar, mediante una vía y en una cantidad usada comúnmente para ello, al mismo tiempo o secuencialmente con un compuesto de la invención actual. Cuando un compuesto de la invención actual se usa al mismo tiempo y con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica que contiene tales fármacos diferentes además del compuesto de la invención actual. De acuerdo con ello, las composiciones farmacéuticas de la

invención actual incluyen aquellas que también contienen uno o más ingredientes activos diferentes, además de un compuesto de la invención actual.

La relación de peso del compuesto de la invención actual al segundo ingrediente activo se puede variar y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. Generalmente, una dosis efectiva de cada uno se usará. Así, por ejemplo, cuando un compuesto de la invención actual se combina con otro agente, la relación de peso del compuesto de la invención actual al otro agente oscilará generalmente desde aproximadamente 1000:1 hasta aproximadamente 1:1000, preferiblemente aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Combinaciones de un compuesto de la invención actual y otros ingredientes activos estarán generalmente también dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, se usará una dosis efectiva de cada ingrediente activo.

En tales combinaciones el compuesto de la invención actual y otros agentes activos se pueden administrar separadamente o en conjunción. Además, la administración de un elemento puede ser anterior a, concurrente con, o subsiguiente a la administración de otro(s) agente(s).

Los compuestos de la invención actual se pueden administrar mediante vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), mediante pulverizador de inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica y se puede formular sola o conjuntamente con coadyuvantes y vehículos apropiados para cada vía de administración, en formulaciones de unidad de dosificación adecuadas que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. 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 usar en humanos.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden presentar convenientemente en unidad de forma de dosificación y se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de llevar el ingrediente activo en asociación con el vehículo el cual constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan llevando el ingrediente activo uniformemente e íntimamente en asociación con un vehículo o un vehículo sólido finamente dividido, y después, si es necesario, dar forma al 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 procedimiento para producir el efecto deseado en el proceso o afección de enfermedades. Como se usa en el presente documento, el término "composición" se desea que comprenda un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, igual que

cualquier producto el cual resulte, 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 de adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Se pueden preparar composiciones deseadas para uso oral de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consta de agentes endulzantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son adecuados para la elaboración de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación o disgregación, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes de unión, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábica, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar al descubierto o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las patentes de los Estados Unidos 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para controlar la liberación.

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

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; los agentes humectantes y dispersantes o agentes humidificadores pueden ser una fosfatida que de da en la naturaleza, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de

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

Las suspensiones aceitosas se pueden formular resuspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes endulzantes tal como aquellos expuestos anteriormente, y los agentes aromatizantes se pueden añadir para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones se pueden preservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se dan en la naturaleza, por ejemplo goma arábiga o goma de tragacanto, fosfatidas que se dan en la naturaleza, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de los citados ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y aromatizantes.

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

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión oleaginosa o acuosa estéril inyectable. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica

conocida usando esos agentes adecuados de dispersión o humedecedores o de suspensión los cuales se han mencionado anteriormente. La preparación estéril inyectable pueden ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los

5 vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro sódico isotónica. Además, los aceites fijados, estériles, se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijado suavemente se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como ácido oléico encuentran uso en la preparación de inyectables.

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

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

La composición farmacéutica y el procedimiento de la invención actual puede comprender adicionalmente otros compuestos activos como se destaca en el presente los cuales

20 se aplican generalmente en el tratamiento de las afecciones patológicas las cuales se aplican usualmente en el tratamiento de las afecciones patológicas anteriormente mencionadas .

En el tratamiento o prevención de afecciones el cual requiere inhibición de actividad de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV un nivel de dosificación apropiado será generalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal del paciente el cual

25 se puede administrar en dosis única o múltiples dosis. Preferiblemente, el nivel de dosificación será d aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg por día. De este intervalo la

30 dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en la forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 mg del ingrediente activo, en particular 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 al tratarse. Los

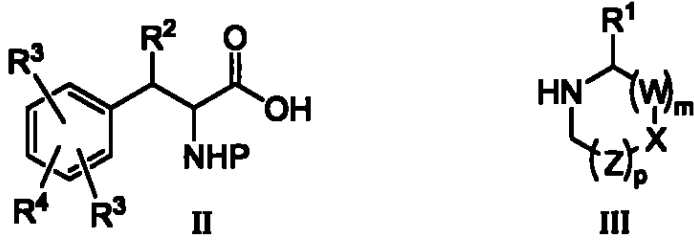
compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

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

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular se puede variar y dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo y modo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la severidad de la afección particular, y la terapia que sufre el hospedador.

Varios procedimientos para preparar los compuestos de esta invención se ilustran en los siguientes Esquemas y Ejemplos. Los materiales de partida están hechos de acuerdo con los procedimientos en la técnica o como se ilustra en el presente documento.

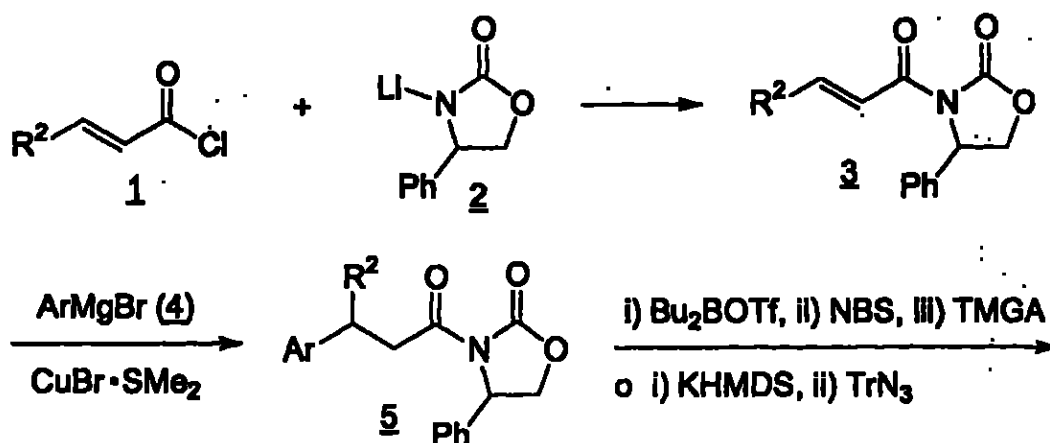
Los compuestos de la invención actual se pueden preparar a partir de intermedios alfa-aminoácidos tales como aquellos de fórmula II e intermedios heterocíclicos sustituidos tales como aquellos de fórmula III, usando condiciones de acoplamiento peptídico estándar seguidas por desprotección,



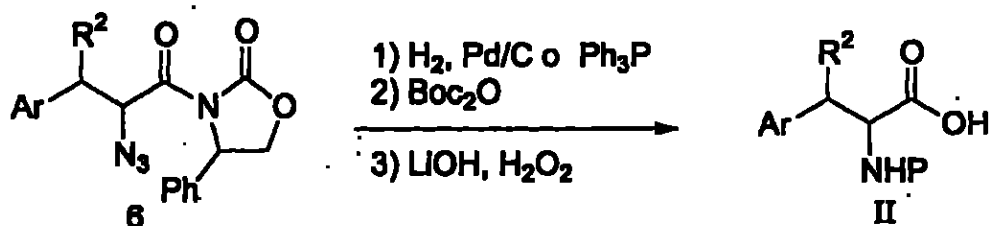
donde m, p, W, X, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son como se definen anteriormente y P es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como terc-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (Cbz), o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc).

La preparación de estos intermedios se describe en los siguientes Esquemas.

ESQUEMA 1



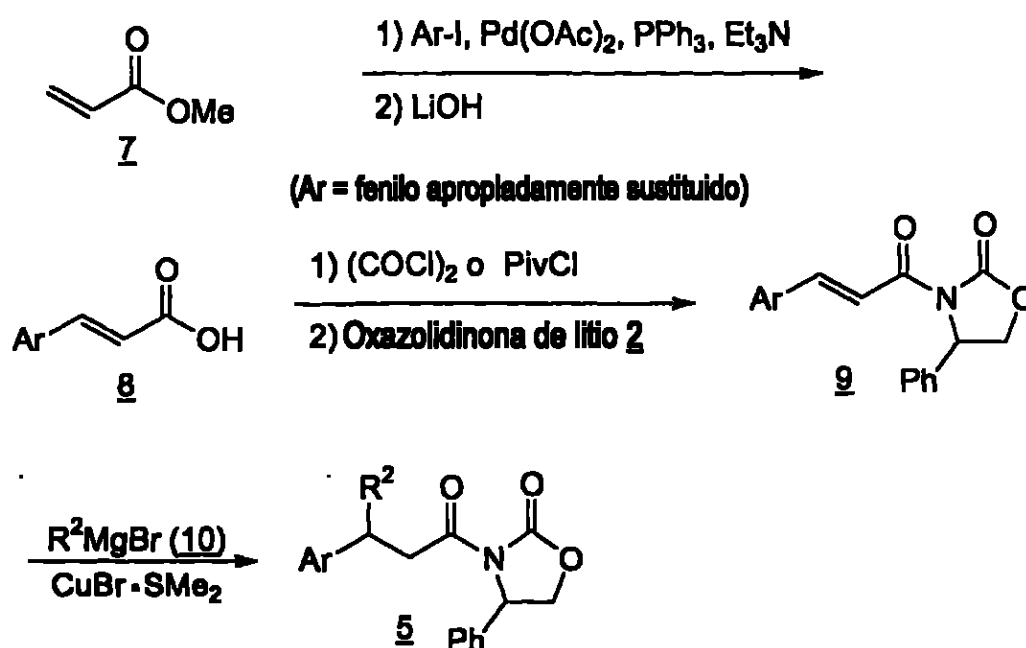
(Ar = fenilo apropiadamente sustituido)



- 5 Los compuestos de fórmula II están disponibles comercialmente, se conocen en la literatura o se pueden preparar convenientemente preparados mediante una diversidad de procedimientos familiares para aquellos expertos en la técnica. Una vía conveniente descrita en la literatura (X. Qian y col., *Tetrahedron* 1995, 51, 1033-1054) se ilustra en el Esquema 1. Un derivado ácido activo, tal como cloruro ácido 1, el cual puede estar comercialmente disponible o prepararse fácilmente a partir del ácido correspondiente, por ejemplo, mediante tratamiento con
- 10 cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, se trata el anión litio de feniloxazolidinona 2 para proporcionar acil oxazolidinona 3. La adición conjugada del reactivo de Grignard arilo 4 apropiado a oxazolidinona 3 proporciona intermedio 5. Un resto alfa-azido se puede introducir en una o dos rutas convenientes. Primero, el enolato de boro generado de oxazolidinona de acilo
- 15 5 mediante tratamiento con triflato de boro y una base tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina está bromada mediante la reacción con *N*-bromosuccinimida. El bromuro

resultante se desplaza con azida, por ejemplo, mediante tratamiento con azida de tetrametilguanidio para proporcionar azida 6. Alternativamente, el enolato de potasio de acil oxazolidinona 5, generado por ejemplo con hexametildisilazano de potasio, se puede hacer reaccionar con 2,4,6-triisopropilbencenosulfonil azida (trisil azida) para proporcionar azida 6 directamente. La azida se reduce mediante hidrogenación catalítica o mediante tratamiento con trifenilfosfina y la amina resultante protegida con un grupo apropiado, por ejemplo, como su *N*-terc-butiloxycarbonilo (Boc) derivado mediante tratamiento con di-*terc*-butildicarbonato. La oxazolidinona se hidroliza, convenientemente mediante tratamiento con hidróperóxido de litio, para proporcionar el intermedio ácido II deseado. Como será fácilmente patente para aquellos expertos en la técnica, todos los cuatro diastereómeros de ácido II están disponibles en forma enantioméricamente pura por medio de esta vía, a través de la selección apropiada de bien el enantiómero (*R*) bien el enantiómero (*S*) de oxazolidinona 2 y empleando en procedimiento apropiado para conversión del ácido 5 a azida 6.

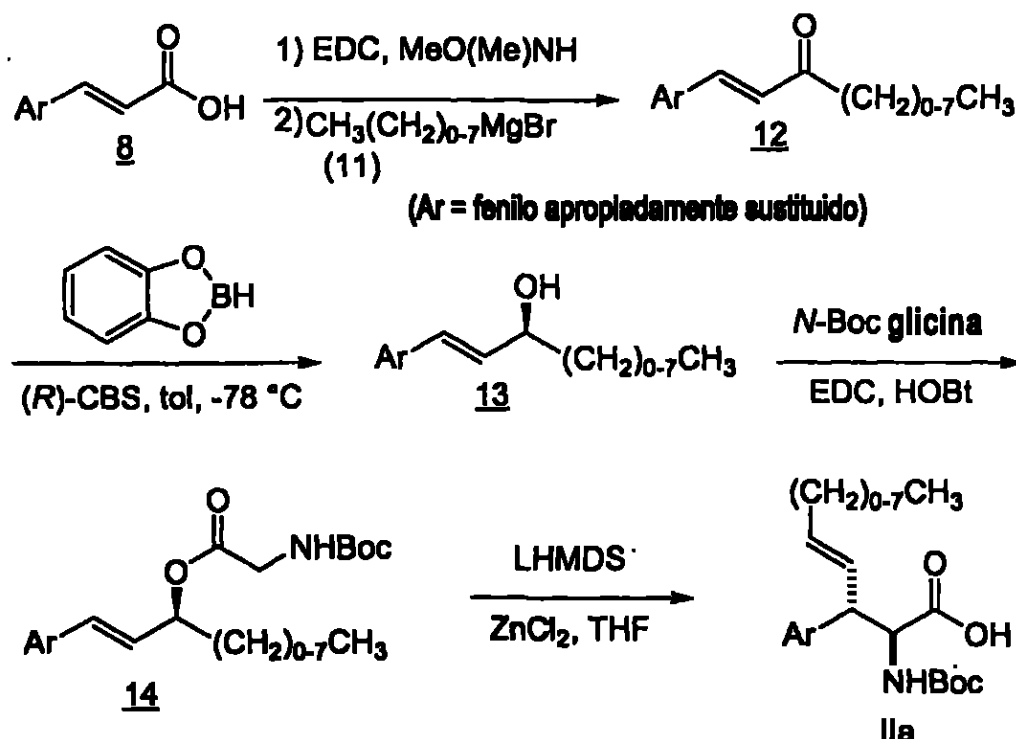
### ESQUEMA 2



El arilo y el sustituyente  $\text{R}^2$  en el intermedio 5 se pueden introducir en el orden inverso, como se ilustra en el Esquema 2. El ácido 8 está comercialmente disponible o se prepara fácilmente mediante una diversidad de procedimientos conocidos por aquellos expertos en la técnica. En un procedimiento tal, el acrilato de metilo (7) se trata con un yodobenceno apropiadamente sustituido (ArI) bajo condiciones de acoplamiento de Stille para proporcionar ácido 8 después de la hidrólisis del éster. La activación del ácido, por ejemplo como su cloruro

ácido mediante tratamiento con cloruro de oxalilo o como un anhídrido mezclado mediante reacción con cloruro de pivaloilo (PivCl), seguida por tratamiento con oxazolidinona de litio 2 proporciona acil oxazolidinona 9. La adición catalizada por cobre del reactivo de Grignard apropiado 10 proporciona el intermedio 5 deseado. La conversión a intermedio II se puede llevar a cabo como se describe en el Esquema 1.

### ESQUEMA 3

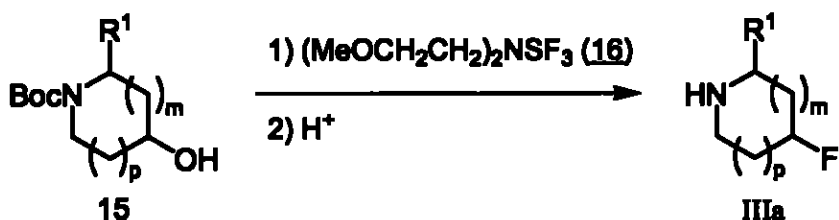


Un procedimiento alternativo para la preparación del intermedio II en el que R<sup>2</sup> contiene un grupo alqueno opcionalmente sustituido, y R<sup>2</sup> y la amina protegida está opuestos el uno al otro se muestra en el Esquema 3. El ácido 8 puede sufrir acoplamiento mediado por EDC a *N,O*-dimetilhidroxilamina seguida mediante tratamiento con el reactivo de Grignard apropiado 11 para proporcionar cetona 12. La reducción a alcohol 13 se puede lograr en una forma asimétrica mediante tratamiento con catecolborano en la presencia de, por ejemplo, el isómero (*R*) del catalizador CBS como se describe por E. J. Corey en *Tetrahedron Lett.* 36: 9153-9156 (1995). El alcohol está acoplado a *N*-Boc glicina para proporcionar éster 14. El reordenamiento

127

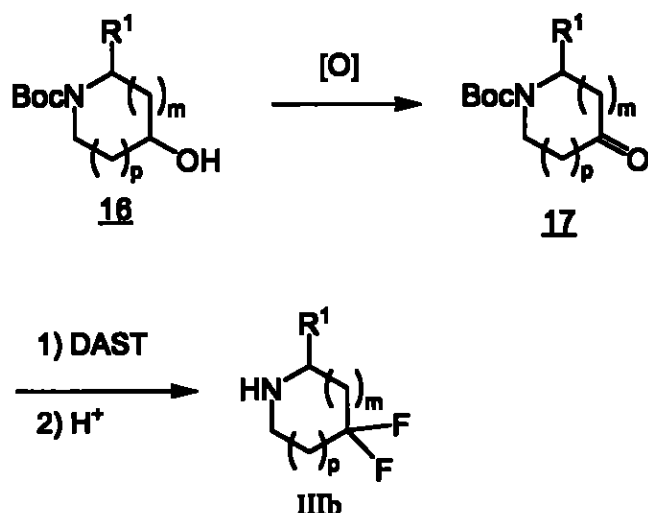
sigmatrópico [3,3]-Sigmatrópico del enolato del éster 14 se puede lograr como se describe por U. Kazmaier in Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 33: 998-999 (1994) para proporcionar intermedio IIa.

#### ESQUEMA 4



Los compuestos de fórmula III están comercialmente disponibles, se conocen en la literatura o se pueden preparar convenientemente mediante una diversidad de procedimientos familiares a aquellos expertos en la técnica. Un procedimiento conveniente para la preparación de intermedio III en el que X es CHF y W y Z son CH<sub>2</sub> se muestra en el Esquema 4. Un alcohol 15 protegido apropiadamente, el cual es conocido por sí mismo en la literatura o se puede preparar convenientemente mediante una diversidad de procedimientos familiares a aquellos expertos en la técnica, se trató con un reactivo fluorado tal como trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) o trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (16) para proporcionar, después de la desprotección, el intermedio fluoro intermedio IIIa.

#### ESQUEMA 5

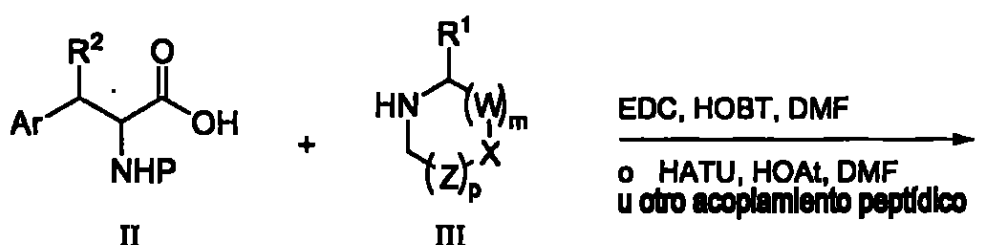


Un procedimiento para la preparación del intermedio III en el que X es CF<sub>2</sub> y W y Z son CH<sub>2</sub> se muestra en el Esquema 5. Un alcohol apropiadamente protegido 16 se oxidó a la cetona correspondiente 17 mediante una diversidad de procedimientos conocidos por aquellos expertos

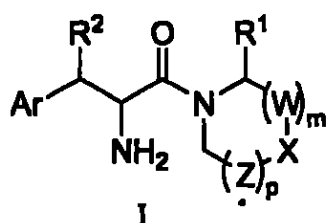
131

en la técnica. La cetona 17 se trata con un agente de fluorinación, tal como DAST, para proporcionar, después de la desprotección, el intermedio fluoro IIIb.

#### ESQUEMA 6



(Ar = fenilo apropiadamente sustituido)



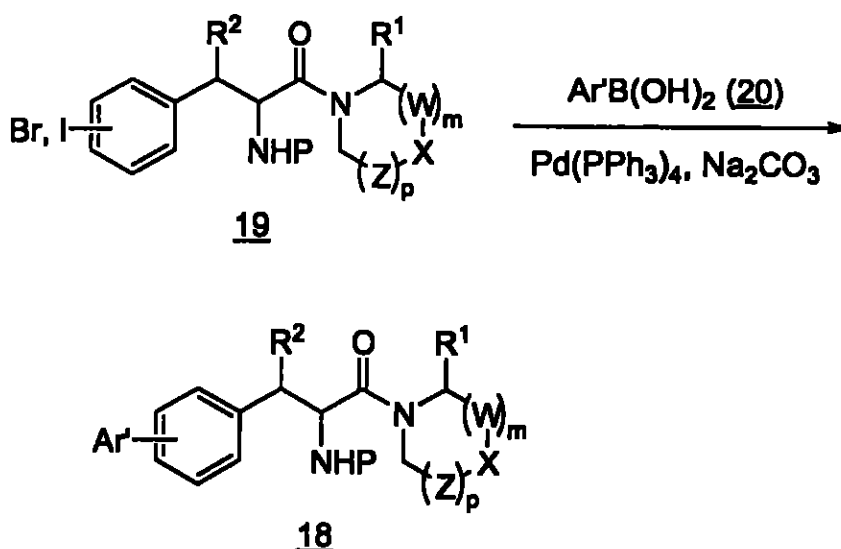
- 5 Los intermedios II y III se acoplaron bajo condiciones de acoplamiento de péptido, por ejemplo, usando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol (EDC/HOBT) o hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio y 1-hidrox-7-azabenzotriazol (HATU/HOAT) en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF) o diclorometano durante 3 a 48 horas a temperatura ambiente para proporcionar
- 10 Intermedio 18 como se muestra en el Esquema 6. En algunos casos, el Intermedio III puede ser una sal, tal como una sal ácida clorhidrato o del ácido trifluoroacético, y en estos casos es conveniente añadir una base, generalmente *N,N*-diisopropiletilamina, a la reacción de acoplamiento. El grupo protector se elimina después con, por ejemplo, ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno metanólico en el caso de Boc para dar la amina I deseada. El producto se
- 15 purificó a partir de productos secundarios indeseados, si es necesario, mediante recristalización, trituración, cromatografía en capa fina, cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, tal como con

un aparato Biotage®, o HPLC. Los compuestos que se purifican mediante HPLC se pueden aislar como la sal correspondiente. La purificación de intermedios se logra de la misma manera.

En algunos casos el producto I, preparado como se describe en el Esquema 6, se puede modificar adicionalmente, por ejemplo, mediante manipulación de los sustituyentes de Ar o R<sup>2</sup>.

- 5 Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, reducción, oxidación, alquilación, acilación, y reacciones de hidrólisis las cuales son comúnmente conocidas por aquellos expertos en la técnica.

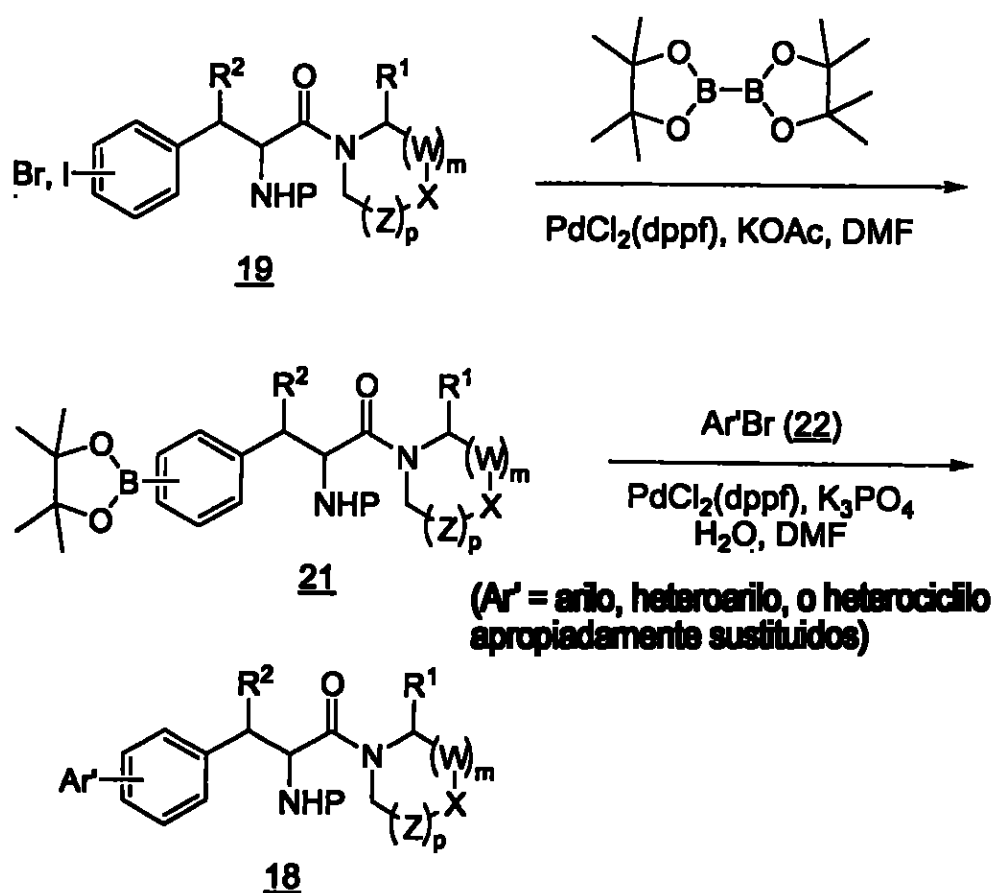
### ESQUEMA 7



(Ar' = apropiadamente anilo, heteroarilo o heterocidilo)

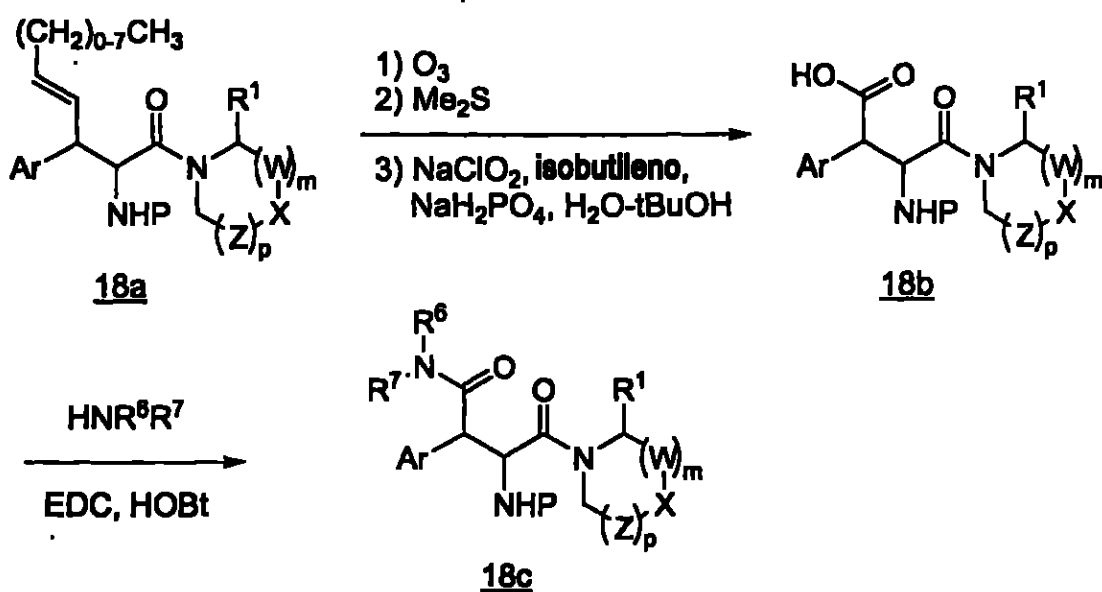
- 10 Un ejemplo tal se ilustra en el Esquema 7. El intermedio 19, en el que el sustituyente fenilo es un halógeno tal como bromuro y yoduro, está disponible siguiendo la ruta descrita anteriormente para la síntesis del intermedio 18. El acoplamiento de bromuro o yoduro 19 y un ácido bórico 20 en la presencia de un catalizador de paladio bajo condiciones de Suzuki proporcionan intermedio 18. Esto se convierte en producto I como se describe en el Esquema 6.

**ESQUEMA 8**



Otro ejemplo tal se ilustra en el Esquema 8. El intermedio **19** se convierte al éster de boronato **21** correspondiente. El boronato **21** puede sufrir el acoplamiento de Suzuki con un haluro apropiado, tal como  $\text{Ar}'\text{Br}$  **22**, en la presencia de una catalizador de paladio para proporcionar el derivado de biarilo **18**. Este se convierte a producto I como se describe en el Esquema 6.

# ESQUEMA 9



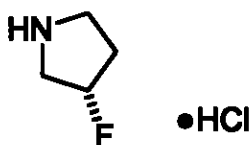
(Ar = fenilo apropiadamente sustituido)

El esquema 9 ilustra un ejemplo en el cual el sustituyente R<sup>2</sup> sufre una reacción adicional. La ozonolisis del intermedio **18a** seguido por la oxidación proporciona ácido **18b**. El ácido se puede acoplar con amina para dar amida **18c**. Los intermedios **18b** y **18c** se pueden convertir a producto I como se ilustra en el Esquema 6.

En algunos casos el orden de llevar a cabo los esquemas de la reacción anterior se puede variar para facilitar la reacción o para evitar los productos de reacción indeseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan de tal forma que la invención puede ser más plenamente entendida.

Estos ejemplos son solo ilustrativos y no se construirían limitando la invención de ninguna manera.

## INTERMEDIO 1



Clorhidrato de (3S)-3-fluoropirrolidina clorhidrato

Etapas A: (3R)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 22 l, equipado con agitador mecánico, termoacoplador, embudo de adición y burbujeador de nitrógeno se cargó con 425 g (4,88 mol) de (3*R*)-3-hidroxi-pirrolidina, 8 l de diclorometano, y 1 l (7,17 mol) de trietilamina. La disolución se enfrió a 5 – 10°C con un baño de hielo y después se añadieron gota a gota 1000 g (5,86 mol) de cloroformato de bencilo durante un periodo de aproximadamente 1,5 h manteniendo la temperatura de reacción <20°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional en baño de hielo, después se eliminó el baño y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla se vertió en un extractor grande que contenía 15 l de disolución de bicarbonato de sodio saturada acuosa. La fase acuosa se retro-extrajo con partes de 2 l de diclorometano. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio para dar un aceite naranja. El material en bruto se llevó en diclorometano, se aplicó a una columna de gel de sílice de 5 kg de gel de sílice aplicado a gel de sílice preempaquetado en acetato de etilo/hexano al 50%, y eluyó secuencialmente con 8 l de acetato de etilo/hexano al 50%, 16 l de acetato de etilo/hexano al 75%, después acetato de etilo/hexano al 100% para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo el cual cristalizó en reposo.

**Etapas B: (3*S*)-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de bencilo**

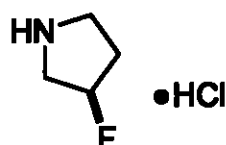
Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 22 l, equipado con agitador mecánico, termoacoplador, embudo de adición y burbujeador de nitrógeno se cargó con 375 ml (2,84 mol) de trifluoruro de (dietilamino)azufre y 400 ml de diclorometano. La disolución se enfrió a –78°C. A esto se añadió por medio de embudo de adición una disolución de 304 g (1,37 mol) de (3*R*)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo en 400 mL de diclorometano durante un periodo de 2 horas manteniendo la temperatura de reacción < –70 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar y calentar lentamente a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió parte a parte con precaución a un extractor grande que contenía hielo, agua, y disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La mezcla se extrajo con 8 l de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera acuosa, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para dar un aceite marrón. La purificación mediante una cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, que eluye con un gradiente 10 - 30% de acetato de etilo/hexano) proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón.

**Etapas C: Sal clorhidrato de (3*S*)-3-fluoropirrolidina**

(3*S*)-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de bencilo (249 g, 1,11 mmol) se disolvió en 2,3 l de etanol y después se añadieron 115 ml de agua, seguidos por 30 g de paladio al 10% sobre carbono. La mezcla se agitó bajo 275790,4 pascales (40 psi) de hidrógeno durante aproximadamente 24 horas. Se añadieron 10 g adicionales y después 5 g de catalizador. La mezcla se agitó bajo 275790,4 pascales (40 psi) de hidrógeno hasta su completación. La mezcla

- se filtró y la torta del filtro se lavó con etanol. El filtrado combinado y los lavados de trataron con 185 ml de ácido clorhídrico concentrado y se concentró a un ácido incoloro. El residuo se azeotropó con tolueno, después se añadieron 2 l de éter dietílico. Se añadió el alcohol isopropílico hasta que el aceite cristalizó. La mezcla se dejó madurar a temperatura ambiente durante todo el fin de semana. Los cristales se recogieron, se lavaron con éter dietílico, y se secaron a vacío para dar el compuesto del título.  $[\alpha]_D = +8,64$  ( $c = 4$ , metanol).

## INTERMEDIO 2



### 10 Clorhidrato de (3R)-3-fluoropirrolidina

#### Etapas A: (3S)-3-acetoxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo

- Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 22 l equipado con agitador mecánico, termoacoplador, embudo de adición y burbujeador de nitrógeno se cargó con 422 g (1,91 mol) de (3R)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato bencilo (Intermedio 1, Etapa A), 12 l de tolueno, 751 g (2,86 mol) de trifenilfosfina, y 164 ml (2,86 mol) de ácido acético glacial. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y después 500 g (2,87 mol) de azodicarboxilato de dietilo se añadieron por medio del embudo de adición durante un periodo de aproximadamente 30 minutos, manteniendo la temperatura interna  $<28$  °C con un baño de agua fría. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se trituró con 6 l de éter dietílico. El sólido se filtró y se lavó bien con éter dietílico. El filtrado y los lavados con éter se combinaron y concentraron a un aceite amarillo espeso con sólidos. La purificación con cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyendo secuencialmente con 5% y un gradiente de acetato de etilo/hexano al 10% a 30%) proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

#### 25 Etapas B: (3S)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo

- A un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 20 l que contenía 427 g (1,62 mol) de (3S)-3-acetoxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo se añadieron 4 l de etanol absoluto seguido por 101 g (1,57 mol) de hidróxido de potasio en aproximadamente 400 ml de agua. Después de aproximadamente 15 minutos, la mezcla de reacción se vertió en 8 l de agua y se extrajo con 8 l de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo después con 4 litros adicionales de acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a un aceite espeso y sólidos.

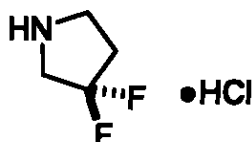
**Etapa C: (3R)-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de bencilo**

Una parte de 366 g (1,62 mol) de (3S)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo se convirtió en el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento destacado en el Intermedio 1, Etapa B.

**5 Etapa D: Sal clorhidrato de (3R)-3-Fluoropirrolidina**

Una parte de 222 g (1,0 mol) de (3R)-3-fluoropirrolidina-1-carboxilato de bencilo se convirtió en el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento destacado en el Intermedio 1, Etapa C.  $[\alpha]_D = -8,61$  ( $c = 4$ , metanol).

10

**INTERMEDIO 3****Clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina****Etapa A: 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de bencilo**

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 12 l, equipado con agitador mecánico, termoacoplador, embudo de adición y burbujeador de nitrógeno se cargó con 351 g (1,61 mol) de (3R)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo (Intermedio 1, Etapa A), 6 l de diclorometano, 500 g de tamices moleculares en polvo, y 400 g (3,41 mol) de *N*-metilmorfolina-*N*-óxido. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente y a esto se añadieron 12,9 g (0,0367 mol) de perrutenato de tetrapropilamonio. La temperatura de reacción se mantuvo a  $\leq$  30 °C con un baño de agua fría. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió sobre un cilindro de 5 kg de gel de sílice y eluyó con acetato de etilo/diclorometano al 10% para dar el compuesto del título como un aceite naranja.

**20 Etapa B: 3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de bencilo**

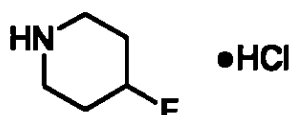
Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 12 l, equipado con agitador mecánico, termoacoplador, embudo de adición y burbujeador de nitrógeno se cargó con 292 g (1,33 mol) de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de bencilo y 3 l de diclorometano. A una disolución en agitación a temperatura ambiente se añadieron gota a gota 530 ml (4,0 mol) de trifluoruro de (dietilamino)azufre durante un periodo de aproximadamente 3 horas, manteniendo la temperatura interna por debajo de 25 °C usando un baño de agua fría. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla se vertió en un extractor largo que contenía hielo y bicarbonato de sodio sólido. Se añadieron después ocho litros de acetato de etilo y la mezcla se hizo básica con bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato

de magnesio y se concentró a 309 g de un aceite marrón. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/hexano del 10 al 20%) proporcionó el compuesto del título.

**Etapa C: Clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina**

5 Una parte de 242 g (1,00 mol) de 3,3-difluoropirrolidina-1-carboxilato de bencilo se convirtió en el compuesto del título esencialmente siguiendo el procedimiento señalado en el Intermedio 1, Etapa C. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 3,7 (t, 2H), 3,6 (t, 2H), 2,55 (m, 2H).

**INTERMEDIO 4**



**Clorhidrato de 4-fluoropiperidina**

**Etapa A: 4-fluoro-1-piperidinacarboxilato de bencilo**

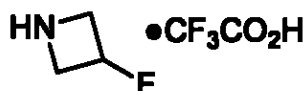
10 Un matraz de fondo redondo de 1 l, se cargó con 12,64 g (51,4 mmol) de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de bencilo y 300 ml de diclorometano. A la disolución en agitación a – 78°C se añadieron 19 ml (102,8 mmol) de trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre por  
15 medio de embudo de adición durante un periodo de aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió gota a gota con precaución a un extractor grande que contenía agua y una disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La mezcla se extrajo con diclorometano (3  
20 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con disolución de bicarbonato de sodio acuosa, dos veces con disolución de ácido clorhídrico acuosa al 10% y salmuera acuosa saturada, secada sobre sulfato de sodio, y concentrada a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en un sistema Biotage® (gradiente, de hexano a acetato de etilo/hexano al 65%) proporcionó el producto deseado. LC/MS 242,1 (M+1).

**Etapa B: Clorhidrato de 4-fluoropiperidina**

25 Se disolvió 4-fluoro-1-piperidinacarboxilato de bencilo (5,5 g, 23,2 mmol) en 80 ml de etanol y 1,0 g de hidróxido de paladio al 20% (base seca) sobre carbono se añadieron a la mezcla. La mezcla se agitó bajo 275790,4 pascales (40 psi) de hidrógeno durante  
30 aproximadamente 12 horas, después se filtró a través de un lecho corto de celite y se lavó con 100 ml de metanol. El filtrado combinado y los lavados se trataron con 60 ml de ácido clorhídrico 1 M en éter dietílico y se concentraron a un sólido blanco céreo. El sólido se secó para dar el compuesto del título como un sólido. El material se uso sin purificación adicional.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,95 (d,  $J = 47,4$  Hz, 1 H), 3,70 (sa, 1 H), 3,34-3,27 (m, 4 H), 2,29 (dt,  $J = 37,1, 12,3$  Hz, 2 H), 2,16 (sa, 2 H),

# INTERMEDIO 5



5

## Sal 3-fluoroacetidina del ácido trifluoroacético

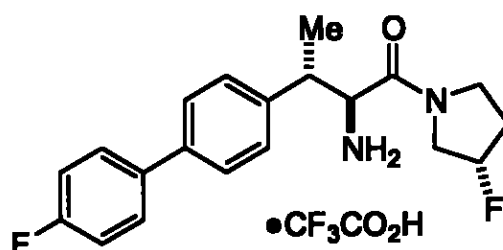
### Etapa A: 1-Benzhidril-3-fluoroacetidina

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 3,0 g (12,5 mmol) de 1-benzhidril-3-fluoroacetidina y 80 ml de diclorometano. A la disolución en agitación a  $-78^\circ\text{C}$  se añadieron 4,6 ml (25 mmol) de trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre por medio del embudo de adición durante un periodo de aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se añadió por partes (con precaución) a un extractor grande que contiene agua y disolución saturada de bicarbonato de sodio acuosa. La mezcla se extrajo tres veces con 80 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturado, agua y salmuera acuosa saturada, secada sobre sulfato de sodio, y concentrada a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida usando un sistema Biotage® (gradiente, de hexano a acetato de etilo/hexano al 80%) proporcionó en producto deseado. LC/MS 242,1 (M+1).

### Etapa B: Sal 3-fluoroacetidina del ácido trifluoroacético

Se disolvió 1-benzhidril-3-fluoroacetidina (1,7 g, 7,04 mmol) en 60 ml de etanol y 500 mg de hidróxido de paladio al 20% (base seca) sobre carbono. La mezcla se agitó bajo 275790,4 pascales (40 psi) de hidrógeno durante aproximadamente 12 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de celite y la torta del filtro se lavó con 100 ml de metanol. Los lavados combinados se trataron con 10 ml de ácido trifluoroacético y se concentraron para dar dos aceites, el más denso del cual es la sal fluoroacetidina deseada. La mezcla no se purificó adicionalmente. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,45-4,30 (dm,  $J = 56,7$  Hz, 1 H), 4,46-4,38 (m, 2 H), 4,24-2,17 (m, 2 H).

## EJEMPLO 1



**Sal (3S)-1-[(2S,3S)-2-Amino-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina del ácido trifluoroacético**

5 **Etapas A:** **(4R)-3-[(2E)-3-(4-bromofenil)prop-2-enil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona**

A una disolución agitada de ácido 4-bromocinnámico (5,79 g, 22,5 mmol) en THF anhidro (250 ml) se añadió trietilamina (4,60 ml, 34,6 mmol) seguido por cloruro de trimetilacetilo (3,54 ml, 24,7 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La suspensión resultante se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos,  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, y después  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos antes de transferirse por medio de una cánula dentro de una suspensión 4(R)-4-fenil-2-oxazolidinona de litio a  $0^{\circ}\text{C}$ , la cual se preparó 15 minutos en avance a  $-78^{\circ}\text{C}$  mediante adición de *n*-butilitio (19,1 ml, 30,5 mmol) a una disolución de 4(R)-4-fenil-2-oxazolidinona (5,0 g, 30,6 mmol) en THF anhidro (150 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La suspensión resultante se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 12 horas. La fase orgánica de la reacción se desactivó con disolución de cloruro de amonio acuosa saturada. La fase orgánica se separó, se concentró a vacío, y el producto en bruto se usó directamente durante la siguiente etapa. LC/MS 372,0 (M+1).

15 **Etapas B:** **(4R)-3-[(3R)-3-(4-bromofenil)butanoil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona**

A una disolución agitada de complejo dimetilsulfuro bromuro de cobre(II) (8,78 g, 42,7 mmol) en THF (60 ml) y dimetilsulfuro (30 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (12,7 ml, 3,0 M en éter dietílico, 38,1 mmol) a  $-40^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó a  $-40^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, calentado después a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Se añadió el producto de la Etapa A (3,53 g, 9,48 mmol) en THF (30 ml) a la mezcla de reacción anterior durante 1 hora a  $-20^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas, después se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se desactivó mediante adición lenta de disolución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con dos partes de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada y concentrada a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo 83:17) proporcionó el producto deseado.

25 **Etapas C:** **(4R)-3-[(2R,3S)-2-bromo-3-(4-bromofenil)butanoil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona**

A una disolución agitada del producto de la Etapa B (2,87 g, 7,39 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió diisopropiletilamina (1,93 mL, 11,1 mmol) y dibutilborontriflato (9,6 mL, disolución 1M en diclorometano, 9,60 mmol) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La disolución amarilla brillante se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos, a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora y se reenfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos. La disolución anterior se transfirió a una suspensión preenfriada de *N*-bromosuccinimida (3,93 g, 22,2 mmol) en diclorometano (40 ml) por medio de una cánula. La mezcla resultante se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora y a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas. La reacción se desactivó por adición de disolución de bisulfito de sodio acuosa 0,5 N. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con dos partes de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo 83:17) proporcionó el producto deseado.

**Etapa D: (4R)-3-[(2S,3S)-2-azido-3-(4-bromofenil)butanoil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona**

A una disolución agitada del producto de la Etapa C (2,71 g, 6,39 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se añadió azida de tetrametilguanidinio (3,51 g, 22,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido se filtró, y el filtrado se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (83:17 hexanos/acetato de etilo) para dar el producto deseado.

**Etapa E: Ácido (2S,3S)-2-azido-3-(4-bromofenil)butanoico**

A una disolución agitada del producto de la Etapa D (2,77 g, 6,23 mmol) en THF (60 ml) se añadió agua (20 ml). La disolución se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos, y después se añadió peróxido de hidrógeno al 30% (6,0 ml, 52,9 mmol) seguido por adición lenta de hidróxido de litio (0,50 g, 21,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 4 horas. La reacción se desactivó mediante adición de disolución de sulfito de sodio acuosa saturado y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La fase acuosa se separó y lavó con tres partes de diclorometano. La fase acuosa se acidificó después a pH 1 con ácido clorhídrico 3N y se extrajo con tres partes de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron a vacío para dar el producto, el cual se usó en la siguiente etapa directamente.

**Etapa F: (3S)-1-[(2S,3S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(4-bromofenil)-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina**

A 1,20 g (4,22 mmol) de ácido disuelto en DMF anhidro (10 ml) se añadieron EDC (2,29 g, 11,9 mmol), HOBt (1,62 g, 11,9 mmol), (3S)-3-fluoropirrolidina clorhidrato (1,50 g, 11,9 mmol) y *N,N'*-diisopropiletilamina (4,2 mL, 23,6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase

orgánica se lavó con salmuera acuosa, clorhidrato ácido 1*N* y disolución de hidróxido de sodio acuosa 1*N*, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó a vacío para producir una espuma de color amarillo. A esta espuma se añadieron 40 ml de dioxano, 4 ml de agua y trifenilfosfina (4,70 g, 17,9 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 12 horas antes de que se enfriara a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se disolvió en 20 ml de dioxano y 20 mL de disolución de bicarbonato de sodio acuosa. A la mezcla resultante se añadieron 7,8 g de di-*tert*-butildicarbonato (35,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico 1*N*. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con dos partes de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo 66:34) proporcionó el producto deseado. LC/MS 429,1 (*M*+1).

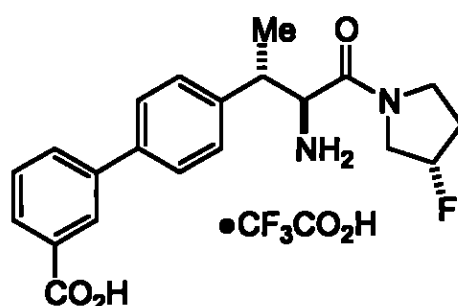
**Etapas G:** (3*S*)-1-[(2*S*,3*S*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina

A una disolución agitada del producto de la Etapa F (51,0 mg, 0,12 mmol) en 2 ml de tolueno y 2 ml de etanol se añadió ácido 4-fluorofenilbórico (49,0 mg, 0,29 mmol), 1,1'-cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) (19,5 mg, 0,024 mmol), y disolución de carbonato de sodio acuosa (0,30 mL, 2 M, 0,60 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 12 horas antes de que se enfriara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (sílice, acetato de etilo/hexanos al 50%) para proporcionar el producto acoplado deseado.

**Etapas H:** Sal (3*S*)-1-[(2*S*,3*S*)-2-amino-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina del ácido trifluoroacético

A una disolución agitada de 61,0 mg del producto acoplado de la Etapa G en diclorometano (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC (columna YMC Pro-C18, elución de gradiente acetonitrilo/agua al 10-90% con TFA al 0,1%) para dar el compuesto del título. LC/MS 345,0 (*M*+1).

## EJEMPLO 2



**Sal (3S)-1-[(2S,3S)-2-Amino-3-(3'-carboxi-1,1'-bifenil-4-il)-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina de ácido trifluoroacético**

5 **Etapa A:** (3S)-1-[(2S,3S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(3'-benciloxycarbonil-1,1'-bifenil-4-il)-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina

A una disolución agitada del producto del Ejemplo 1, Etapa F (214,9 mg, 0,50 mmol) en 5 ml de tolueno y 5 ml de etanol se añadió ácido 3-benciloxycarbonilfenilbórico (512,4 mg, 2,00 mmol), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) (81,7 mg, 0,100 mmol),  
10 y disolución de carbonato de sodio acuosa 2M (1,25 mL, 2,50 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 12 horas antes de que se enfriara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (sílice, acetato de etilo/hexanos al 50%) para proporcionar el producto acoplado deseado.

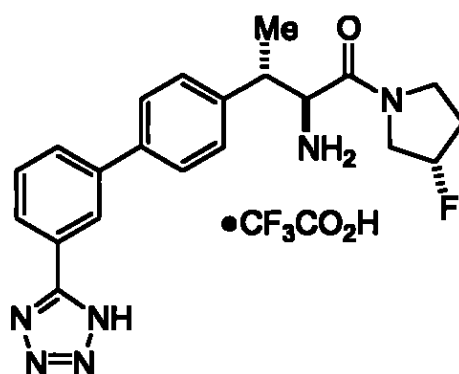
15 **Etapa B:** (3S)-1-[(2S,3S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(3'-carboxi-1,1'-bifenil-4-il)-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina

A una disolución agitada del producto de la Etapa A en 3 ml de acetato de etilo se añadieron 50 mg de Pd-C al 10%. El matraz de reacción se aclaró con nitrógeno y después de agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 12 horas. Bajo la completación de la  
20 reacción, la disolución pasó a través de un lecho corto de celite. El disolvente se eliminó al a vacío para dar el compuesto del título.

**Etapa C:** Sal (3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-(3'-carboxi-1,1'-bifenil-4-il)-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina del ácido trifluoroacético

El producto de la Etapa B se disolvió en 5 ml de diclorometano y 1 ml de ácido  
25 trifluoroacético. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC (columna YMC pro-C18, elución de gradiente, acetonitrilo/agua al 10-90% con TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS 371,1 (M+1).

## EJEMPLO 3



Sal (3S)-1-[(2S,3S)-2-Amino-3-[3'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifenil-4-yl]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina del ácido trifluoroacético

- 5 Etapas A: (3S)-1-[(2S,3S)-2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-3-(3'-ciano-1,1'-bifenil-4-yl)-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina

A una disolución agitada del producto del Ejemplo 1, Etapa F (210,0 mg, 0,49 mmol) en 4 ml de tolueno y 4 ml de etanol se añadió ácido 3-cianofenilbórico bórico (275,6 mg, 1,87 mmol), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) (76,0 mg, 93,1 mmol), y  
10 disolución de carbonato de sodio acuosa 2M (1,2 ml, 24,0 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 12 horas antes de que se enfriara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (sílice, acetato de etilo/hexanos al 50%) para proporcionar el producto acoplado deseado.

- 15 Etapas B: (3S)-1-[(2S,3S)-2-[(*tert*-butoxilcarbonil)amino]-3-[3'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifenil-4-yl]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina

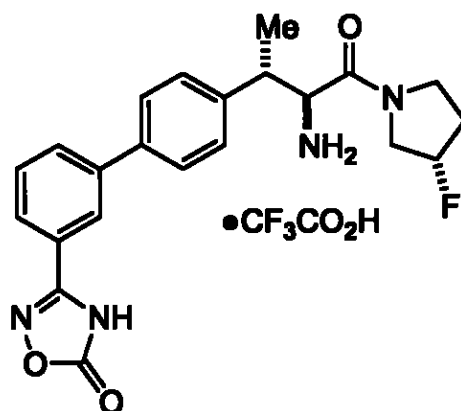
A una disolución agitada del producto de la Etapa A (101,0 mg, 0,22 mmol) en 5 ml de tolueno se añadió trimetiltin azida (0,586 mg, 2,85 mmol). La reacción se calentó a 100°C durante 12 horas antes de que se enfriara a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó, y el  
20 residuo se purificó mediante TLC preparativa (sílice, hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el producto deseado.

Etapas C: Sal (3S)-1-[(2S,3S)-2-Amino-3-[3'-(tetrazol-5-yl)-1,1'-bifenil-4-yl]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina del ácido trifluoroacético

El producto de la Etapa B (56,2 mg) se disolvió en 5 ml de diclorometano y 1 ml  
25 de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC (columna YMC Pro-C18, elución de

gradiente, acetonitrilo/agua al 10-90% con TFA 0,1%) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS 395,2 (M+1).

#### EJEMPLO 4



#### 5 Sal (3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-[3'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina del ácido trifluoroacético

Etapas A: (3S)-1-[(2S,3S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-[3'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina

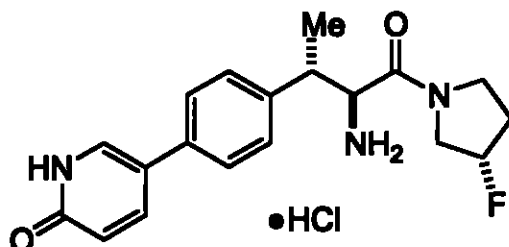
A una disolución agitada del producto del Ejemplo 3, Etapa A (140 mg, 0,31 mmol) en 3 ml de etanol se añadieron 3 ml de hidroxilamina (50% en agua). La reacción se calentó a 90°C durante 12 horas antes de que se enfriara a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y the residuo se secó azeotrópicamente con tolueno. A una disolución agitada del residuo anterior en 5 ml de diclorometano se añadió trietilamina (0,31 ml, 2,22 mmol) seguida por cloroformato de etilo (0,155 ml, 1,48 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de que se desactivara mediante disolución saturada de cloruro de amonio acuosa. La disolución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. The residuo se disolvió en 5 ml de tolueno y se calentó a 120°C durante toda una noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (sílice, acetato de etilo/hexanos al 25%) para proporcionar el producto. LC/MS 511,0 (M+1).

Etapas B: Sal (3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-[3'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1'-bifenil-4-il]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina del ácido trifluoroacético

A una disolución agitada del producto de la Etapa A en 5 ml de diclorometano se añadió 1 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC

(columna YMC Pro-C18, elución de gradiente, acetonitrilo/agua al 10-90% con TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS 411,1 (M+1).

#### EJEMPLO 5



#### 5 Clorhidrato de (3S)-1-[(2S,3S)-2-Amino-3-[4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina

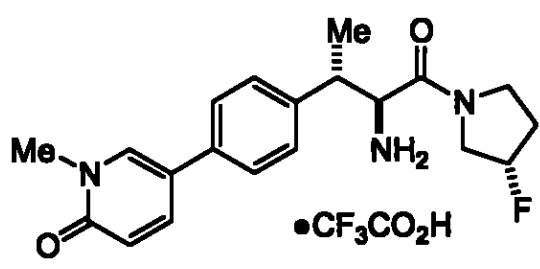
Etapla A: (3S)-1-[(2S,3S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina

A una disolución agitada del producto del Ejemplo 1, Etapa F (51,0 mg, 0,12 mmol) en 2 ml de tolueno y 2 ml de etanol se añadieron ácido 2-metoxi-5-piridinabórico (71,3 mg, 0,466 mmol), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) (19,5 mg, 0,238 mmol), y disolución de carbonato de sodio acuosa 2M (0,30 ml, 0,60 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 12 horas antes de que se enfriara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. El disolvente se eliminó a vacío y el producto se purificó mediante TLC preparativa (sílica, acetato de etilo/hexanos al 50%) para proporcionar el producto deseado acoplado.

Etapla B: (3S)-1-[(2S,3S)-2-Amino-3-[4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina, clorhidrato

El producto de la Etapa A se disolvió en 3 ml de ácido clorhídrico concentrado (37%). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 48 horas antes de que se enfriara a temperatura ambiente. El agua se eliminó removed azeotrópicamente con tolueno. La purificación mediante HPLC (columna YMC Pro-C18, elución de gradiente, acetonitrilo/agua al 10-90% con ácido clorhídrico concentrado al 0,1%) proporcionó el compuesto del título. LC/MS 344,1 (M+1).

EJEMPLO 6



Sal (3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-[4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina de ácido trifluoroacético

5 Etapa A: (3S)-1-[(2S,3S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-[4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina

Se mezcló (3S)-1-[(2S,3S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina del Ejemplo 5, Etapa A (0,65g, 1,42 mmol) con clorhidrato de piridina (2,25 g, 19,5 mmol) puro y situado en un baño de aceite precalentado (160°C). Después de agitar a 160°C durante 20 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó a pH 7 con disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se añadieron a esto 15 ml de 1,4-dioxano seguidos por di-*terc*-butildicarbonato (2,14 g, 9,82 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, la reacción se fraccionó entre acetato de etilo y salmuera acuosa saturada. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con dos partes de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y los disolventes se eliminaron mediante evaporación bajo presión disminuida. La purificación mediante TLC preparativa (sílica, acetato de etilo/hexanos al 50%) proporcionó el producto deseado.

20 Etapa B: (3S)-1-[(2S,3S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-[4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina

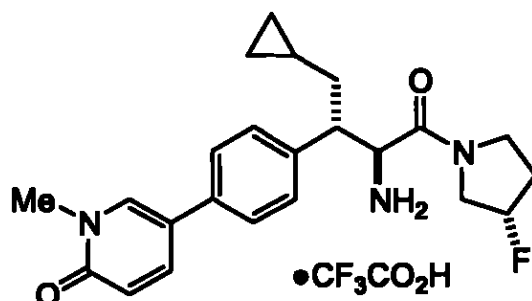
A una disolución agitada del producto la Etapa A (430,0 mg, 0,97 mmol) en 3 ml de DMF se añadió carbonato de cesio (0,57 mg, 1,74 mmol) seguido por yodometano (0,4 ml, 6,4 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera acuosa saturada, se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (sílice, metanol en diclorometano al 6%) para dar el producto.

Etapa C: Sal (3S)-1-[(2S,3S)-2-Amino-3-[4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina de ácido trifluoroacético

30 El producto de la Etapa B se disolvió en 5 ml de diclorometano y 1 ml de ácido trifluoroacético. Después de 1 hora a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío y el

residuo se purificó mediante HPLC (columna YMC Pro-C18, elución de gradiente, acetonitrilo/agua al 10-90% con TFA al 0,1%) para proporcionar el producto deseado. LC/MS 358,2 (M+1).

### EJEMPLO 7



Sal (3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-4-ciclopropil-3-[4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina de ácido trifluoroacético

Etapa A: (4R)-3-[(3R)-3-(4-bromofenil)hex-5-enil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona

Una parte de 4,5 g del producto del Ejemplo 1, Etapa A se convierte al compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento destacado en el Ejemplo 1, Etapa B usando bromuro de alilmagnesio.

Etapa B: (4R)-3-[(3R)-3-(4-bromofenil)-4-ciclopropilbutanoil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona

A una disolución agitada del producto de la Etapa A (1,32 g, 3,18 mmol) en 20 ml de éter dietílico se añadió exceso de disolución de diazometano en éter dietílico a 0°C seguido por acetato de paladio(II) (0,215 g, 0,957 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. El diazometano en exceso se desactivó después con ácido acético. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto of gel de sílice y el disolvente se eliminó a vacío. La RMN indicó una mezcla 1:1 del producto deseado y el material de partida. La misma secuencia de reacción se repitió una vez más y el producto deseado se aisló mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo en hexanos al 25%). LC/MS 430,0 (M+1).

Etapa C: (4R)-3-[(2R,3S)-2-bromo-3-(4-bromofenil)-4-ciclopropilbutanoil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona

Una parte de 1,16 g del producto de la Etapa B se convirtió en el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento destacado en Ejemplo 1, Etapa C.

Etapa D: (4R)-3-[(2S,3S)-2-azido-3-(4-bromofenil)-4-ciclopropilbutanoil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona

Una parte de 0,61 g del producto de la Etapa C se convirtió en el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento destacado en Ejemplo 1, Etapa D.

**Etapa E:** Ácido (2*S*,3*S*)-2-azido-3-(4-bromofenil)-4-ciclopropilbutanoico

5 Una parte de 0,51 g del producto de la Etapa D se convirtió en el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento destacado en Ejemplo 1, Etapa E.

**Etapa F:** (3*S*)-1-[(2*S*,3*S*)-2-azido-3-(4-bromofenil)-4-ciclopropilbutanoil]-3-fluoropirrolidina

Una parte de 0,267 g del producto de la Etapa E se convirtió en el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento destacado en Ejemplo 1, Etapa F.

10 **Etapa G:** (3*S*)-1-[(2*S*,3*S*)-3-(4-bromofenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-ciclopropilbutanoil]-3-fluoropirrolidina

Una parte de 0,31 g del producto de la Etapa F se convirtió en el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento destacado en Ejemplo 1, Etapa G.

15 **Etapa H:** (3*S*)-1-[(2*S*,3*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-ciclopropil-3-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]butanoil]-3-fluoropirrolidina

Una parte de 0,17 g del producto de la Etapa G se convirtió en el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento destacado en Ejemplo 5, Etapa A. LC/MS 498,1 (M+1).

20 **Etapa I:** (3*S*)-1-[(2*S*,3*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-ciclopropil-3-[4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]butanoil]-3-fluoropirrolidina

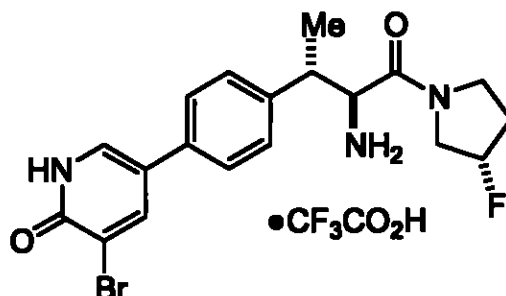
El producto de la Etapa H (0,18g, 0,361 mmol) se mezcló con clorhidrato de piridina (0,83 g, 7,21 mmol) puro y se situó en un baño de aceite precalentado (160°C). Después de agitar a 160°C durante 20 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó a pH 7 con disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. Se añadieron después diez mililitros de 1,4-dioxano seguidos por di-*tert*-butildicarbonato (0,473 g, 2,17 mmol).

25 Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, la reacción se fraccionó entre acetato de etilo y salmuera acuosa saturada. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con dos partes de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó mediante evaporación bajo presión disminuida. La purificación mediante TLC preparativa (sílice, acetato de etilo en hexanos al 50%) proporcionó el producto deseado.

30 **Etapa J:** Sal (3*S*)-1-[(2*S*,3*S*)-2-amino-4-ciclopropil-3-[4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina del ácido trifluoroacético

Una parte de 0,056 g del producto de la Etapa I se convirtió al compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento señalado en el Ejemplo 6, Etapas B y C. LC/MS 398,3 (M+1).

#### EJEMPLO 8



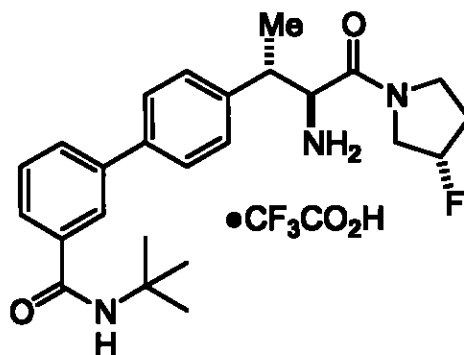
5

Sal (3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-[4-(5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina del ácido trifluoroacético

A una disolución agitada de (3S)-1-[(2S,3S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-[4-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina (Ejemplo 6, Etapa A, 111,4 mg, 0,251 mmol) en 3 ml de diclorometano se añadió tribromuro de piridinio (0,098, 0,306 mmol). Después de 2 horas a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (sílice, 9% metanol/diclorometano) para dar 47 mg de producto, el cual se disolvió en 5 ml de diclorometano y 1 ml de ácido trifluoroacético. Después de 1 hora a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC (columna YMC Pro-C18, elución de gradiente, acetonitrilo/agua al 10-90% con TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS 424,0 (M+1).

15

#### EJEMPLO 9



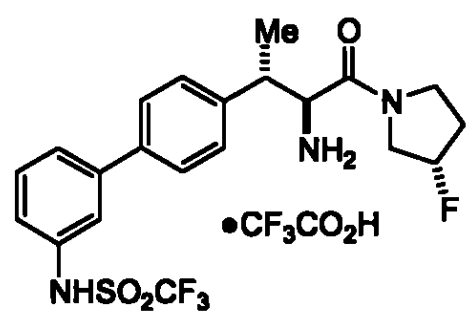
20

Sal (3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-[3'-[(*tert*-butilamino)carbonil]-1,1'-bifenil-4-il]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina del ácido trifluoroacético

A una disolución agitada de (3*S*)-1-[(2*S*,3*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(3'-carboxi-1,1'-bifenil-4-il)-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina (Ejemplo 2, Etapa B) (37,6 mg, 0,08 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (1,0 mL) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC, 23 mg, 0,12 mmol), hidroxibenzotriazol (HOBT, 16,2 mg, 0,12 mmol), y *tert*-butilamina (0,32 ml, 0,16 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5*N*, disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, agua y salmuera acuosa saturada, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto acoplado en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (gel de sílice, eluyente acetato de etilo/hexanos al 50%). El producto resultante se disolvió en 1 ml de diclorometano y se trató con 1 ml de ácido trifluoroacético. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. LC/MS 426,3 (*M*+1).

15

**EJEMPLO 10**



**Sal (3*S*)-1-[(2*S*,3*S*)-2-Amino-3-[3'-[(trifluorometil)sulfonyl]amino]-1,1'-bifenil-4-il]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina del ácido trifluoroacético**

**Etapa A: 3-yodo-fenil-trifluorometilsulfonamida**

20

25

A una disolución de 3-yodoanilina (0,36 mL, 3,0 mmol) en 15 ml de diclorometano se añadió anhídrido trifluoroacético (1,00 mL, 6,0 mmol) gota a gota. Se añadió piridina (1,21 mL, 15,0 mmol), y la disolución clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml), después se añadió disolución de hidróxido sódico acuosa 1*N* (10 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se separaron las dos fases. La fase orgánica se lavó con salmuera acuosa saturada, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente acetato de etilo-hexanos al 30%) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro.

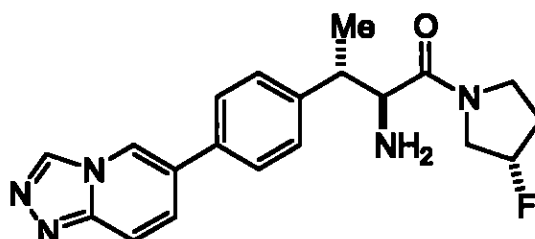
**Etapa B:** (3S)-1-[(2S,3S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina

Un tubo de prueba de paredes gruesas, resellable, se cargó con (3S)-1-[(2S,3S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(4-bromofenil)-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina (1,0g, 2,33 mmol) del Ejemplo 1, Etapa F, bis(pinacolato)diboro (1,78 g, 6,99 mmol), acetato de potasio (1,14 g, 11,66 mmol) y cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) (0,38 g, 0,466 mmol). Se añadió dimetilsulfóxido (15 mL), y el tubo se aclaró con nitrógeno y se selló. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante toda una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se feraccionó entre agua y acetato de etilo. La mezcla se extrajo con dos partes adicionales de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron (sulfato de magnesio) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, elución de gradiente de acetato de etilo/hexano del 5 al 25%) proporcionó el producto deseado como una espuma. LC/MS 477,2 (M+1)

**Etapa C:** Sal (3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-[3'-[(trifluorometil)sulfonyl]amino]-1,1'-bifenil-4-il]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina de ácido trifluoroacético

A una disolución agitada del producto (70,2 mg, 0,2 mmol) de la Etapa A en 0,75 ml de éter dimetílico de etilenglicol y 0,75 ml de agua se añadieron 47,6 mg (0,10 mmol) del producto de la Etapa B, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) (16,4 mg, 0,02 mmol) y fosfato de potasio (63,6 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, agua, y salmuera acuosa saturada, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró bajo presión reducida para producir el producto acoplado en bruto, el cual se ha purificado mediante cromatografía en capa fina preparativa (sílice, eluyente acetato de etilo). El producto acoplado resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC (columna YMC Pro-C18, elución de gradiente, acetonitrilo/agua al 10-90% con TFA al 0,1%). El producto purificado se disolvió en 0,5 ml de diclorometano y se trató con 0,5 ml del ácido trifluoroacético. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna YMC Pro-C18, elución de gradiente, acetonitrilo/agua al 10 - 90% con TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS 474,2 (M+1).

# EJEMPLO 11



(3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-[4-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)fenil]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina

## 5 Etapas A: 5-yodo-2-hidrazinopiridina

Una mezcla de 2-cloro-5-yodopiridina (1,918 g, 8,01 mmol), hidrazina anhidra (1,26 ml, 40,05 mmol) y piridina (30 mL) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se fraccionó entre diclorometano y disolución de hidróxido de sodio acuoso 1N. La capa orgánica se separó, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con hexanos, y el precipitado resultante se recogió y secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de cristales blanquecinos. LC/MS 235,8 (M+1).

## 10 Etapas B: 6-yodo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina

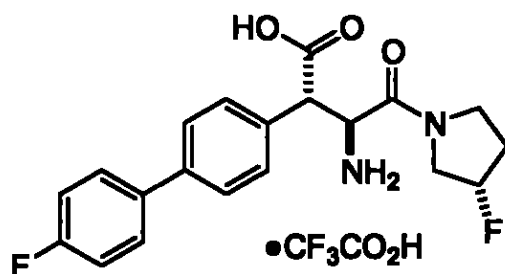
Una mezcla del producto (2,0 g, 8,51 mmol) de la Etapa A anterior en ortoformato de etilo (100 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 250 ml de diclorometano y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. El lecho corto se lavó con metanol/diclorometano al 20% para eluir el compuesto a partir del gel de sílice, y este filtrado se concentró hasta sequedad y después se redisolvió en diclorometano. La adición de hexanos proporcionó un precipitado, el cual se recogió. El filtrado se concentró a la mitad de su volumen, y se diluyó entonces con hexanos adicionales para proporcionar una segunda cosecha de producto. Los sólidos combinados se secaron a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido pálido amarillo. LC/MS 246,0 (M+1)

## 20 Etapas C: (3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-[4-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-il)fenil]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina

A una disolución agitada del producto (48,0 mg, 0,195 mmol) de la Etapa B en 0,75 ml de éter dimetílico de etilenglicol y 0,75 ml de agua se añadieron 62,0 mg (0,13 mmol) de (3S)-1-[(2S,3S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1-oxobutanil]-3-fluoropirrolidina del Ejemplo 10, Etapa B, cloruro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) (21,0 mg, 0,26 mmol) y fosfato de potasio (83 mg, 0,39

mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 16 horas, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Las mezclas se diluyeron con acetato de etilo, y la disolución se lavó secuencialmente con agua y salmuera acuosa saturada, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró bajo presión reducida a vacío para proporcionar el producto acompado en bruto, los cuales se purificaron mediante cromatografía en capa fina preparativa (gel de sílice, eluyente metanol/diclorometano al 5%). El producto resultante se disolvió en 1 ml de diclorometano y se trató con 1 ml de ácido trifluoroacético. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (gel de sílice, eluyente metanol al 10%/hidróxido de amonio al 1%/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS 368,2 (M+1).

#### EJEMPLO 12



Sal (3S)-1-[(2S,3S)-2-Amino-3-carboxi-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-1-oxopropanil]-3-fluoropirrolidina del ácido trifluoroacético

#### 15 Etapa A: trans-4-(4-bromofenil)-3-buten-2-ona

A 25,0 g (110 mmol) de ácido 4-bromocinnámico disuelto en diclorometano anhidro (500 ml) se añadieron EDC (28,8 g, 150 mmol), HOBT (20,3 g, 150 mmol), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (14,6 g, 150 mmol) y *N,N'*-diisopropiletilamina (23 ml, 150 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la reacción se concentró después se diluyó con 400 ml de ácido clorhídrico al 10%. La mezcla resultante se extrajo después con tres partes de 300 ml de éter dietílico, las fases orgánicas se combinaron y lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico al 10%, disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, y salmuera acuosa saturada (100 ml cada una). La fase orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtro, y se evaporó a vacío para proporcionar la amida Weinreb como un aceite viscoso que se usó sin purificación adicional. A este aceite se añadieron 300 ml de tetrahidrofurano anhidro y la disolución resultante se enfrió a -78°C. A esta disolución se añadieron 60 ml de bromuro de metilmagnesio (180 mmol, 3*N* en éter dietílico). La mezcla agitada se dejó calentar lentamente a 0°C durante 1 hora. La mezcla se desactivo después cuidadosamente con agua y ácido clorhídrico al 5% (100 ml de cada uno) después se

concentraron para eliminar el tetrahidrofurano. La mezcla resultante se extrajo con tres partes de 300 ml de éter dietílico, las fases orgánicas se combinaron y lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico al 5%, disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, y salmuera acuosa saturada (100 ml de cada uno). La fase orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó a vacío para producir un aceite viscoso. El material en bruto se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida en un sistema Biotage® (gel de sílice, gradiente acetato de etilo/hexanos del 0 al 15%) para dar el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo pálido. LC/MS 225,0 (M+1), 227,0 (M+3).

**Etapas B: (2S,3E)-4-(4-bromofenil)-3-buten-2-ol**

A 5,55 g (24,7 mmol) de la cetona de la Etapa A disuelta en 100 ml de tolueno se añadieron 3,7 ml (3,7 mmol, en tolueno 1M) del catalizador (*R*)-2-metil-CBS-oxazaborolidina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a -78°C y se añadieron gotas a gota durante 30 minutos 4,0 ml (37,1 mmol) de catecolborano en 30 ml de tolueno. Después de la adición, la suspensión se agitó a -78°C durante 60 minutos mientras lentamente se vuelve homogénea. La disolución se agitó después a -78°C 4 horas adicionales (el tiempo de reacción varía de 4-24 horas) hasta que TLC revela desaparición completa del material inicial. Después, la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de agua y la mezcla resultante se extrajo con tres partes de 100 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas se combinaron y lavaron después con dos partes de 100 ml de una disolución acuosa 1 N de NaOH, dos partes de 100 ml de disolución del ácido clorhídrico al 5%, partes de 100 ml de salmuera acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se evaporaron a vacío para producir el sólido ceroso en bruto. El material en bruto se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida en un sistema Biotage® (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/hexanos de 0 a 20%) para dar el alcohol como un sólido cristalino incoloro. Este compuesto se recrystalizó en hexanos para producir el alcohol como cristales incoloros (96% ee mediante el análisis del éster de Mosher). LC/MS 209,0 (M-H<sub>2</sub>O+1), 211,0 (M-H<sub>2</sub>O+3).

**Etapas C: (1S,2E)-3-(4-bromofenil)-1-metilprop-2-enil N-(*tert*-butoxicarbonil)glicinato**

A 12,6 g (55 mmol) del alcohol de la Etapa B disuelto en diclorometano anhidro (300 ml) se añadieron EDC (23 g, 120 mmol), HOBT (16 g, 120 mmol), *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicina (21 g, 120 mmol) y *N,N'*-diisopropiletilamina (19 ml, 120 mmol). Después de 5 horas, la mezcla se concentró y diluyó con 200 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10%. La mezcla resultante se extrajo después con tres partes de 300 ml de éter dietílico, las fases orgánicas se combinaron y lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico al 5%, disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera acuosa saturada (100 ml de cada uno). La fase orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó a vacío

para producir el material en bruto como un aceite viscoso. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en un sistema Biotage® (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/hexanos de 0 a 20% ) para dar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro. LC/MS 328,1 (M-*t*Bu+1), 330,1 (M- *t*Bu+3).

5 **Etapas D:** **(βS)-4-bromo-N-(terc-butoxicarbonil)-β-[(1E)-prop-1-enil]-L-fenilalaninato de metilo**

El éster de la Etapa C (18,1 g, 47 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se añadió por medio de cánula a 105 ml (105 mmol, 1M en tetrahidrofurano) de disolución de hexametildisilazida de litio preenfriada a -78°C. Después de agitar durante 10 minutos a esa temperatura, 55 ml de disolución de cloruro de cinc (55 mmol, 1M en éter dietílico) se añadieron a -78°C. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 5 horas, después se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de agitar dos horas adicionales a temperatura ambiente, la mezcla se desactivo con agua y ácido clorhídrico al 5% (100 ml de cada uno). La mezcla resultante se extrajo después con tres partes de 300 ml de acetato de etilo, 15 las fases orgánicas se combinaron y lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico al 5%, disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, y salmuera acuosa saturada (200 ml cada uno). La fase orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío para producir el material en bruto como una espuma amarilla. LC/MS 384,1 (M+1), 386,1 (M+3). Este material en bruto se disolvió en 500 ml de éter dietílico/metanol 1:1 y se enfrió a 20 0°C. Se añadió una disolución de trimetilsilildiazometano (75 ml, 150 mmol, en hexanos 2M) en partes hasta que persiste un color amarillo. Después de calentar a temperatura ambiente, la disolución se agitó 8 horas adicionales, después se concentró a vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en un sistema Biotage® (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/hexanos de 0 a 15%) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. 25 LC/MS 298,0 (M-Boc+1), 300,0 (M-Boc+3).

**Etapas E:** **(2S,3S,4E)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-4-hexenoato de metilo**

A una disolución agitada del producto de la Etapa D (5,5 g, 13,8 mmol) en 40 ml de tolueno y 7 ml de disolución de carbonato de sodio acuoso 2M (14 mmol) se añadieron ácido 30 4-fluorofenilbórico (2,52 g, 18 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2 g, 1,7 mmol). La reacción se calentó a 140°C durante 20 horas antes de que se enfriara a temperatura ambiente y diluyera con 100 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo después con tres partes de 150 ml de éter dietílico, las fases orgánicas combinadas y lavadas secuencialmente con ácido clorhídrico al 5%, disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, y salmuera acuosa saturada (100 ml 35 de cada uno). La fase orgánica se secó después sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó

a vacío para producir el material en bruto como un aceite viscoso. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en un sistema Biotage® (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/hexanos de 0 a 15%) para dar el compuesto del título como un sólido ceroso incoloro. LC/MS 414,3 (M+1).

5 **Etapa F:** ácido (2S,3S,4E)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-4-hexenoico

Una disolución del producto de la Etapa E (3,55 g, 8,9 mmol) en 250 ml de 3:1:1 tetrahidrofurano/metanol/disolución 1N de hidróxido de litio acuosa (50 mL, 50 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, después se concentró y acidificó con 200 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10%. La mezcla resultante se extrajo después con tres partes de 150 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron y lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico al 5% y salmuera acuosa saturada (100 ml cada uno). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó a vacío para producir el ácido como un sólido espumoso incoloro que se usó sin purificación adicional. LC/MS 385,2 (M+1).

15 **Etapa G:** (3S)-1-[(2S,3S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-1-oxohex-4-enil]-3-fluoropirrolidina

A 2,11 g (5,49 mmol) del ácido de la Etapa F disuelto en diclorometano anhidro (100 ml) se añadieron EDC (1,34 g, 7,0 mmol), HOBT (0,95 g, 7,0 mmol), clorhidrato de (3S)-3-fluoropirrolidina (880 mg, 7,0 mmol) y N,N'-diisopropiletilamina (1,1 ml, 7,0 mmol). Después de agitar durante 48 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con 100 ml de ácido clorhídrico acuoso al 10%. La mezcla resultante se extrajo después con tres partes de 150 ml de acetato de etilo, las fases orgánicas se combinaron y lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico al 5%, disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, y salmuera acuosa saturada (100 ml de cada uno). La fase orgánica se secó entonces sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó a vacío para producir el material en bruto como un aceite viscoso. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en un sistema Biotage® (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/hexanos de 0 a 40°C) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. LC/MS 471,3 (M+1).

30 **Etapa H:** (3S)-1-[(2S,3S)-2-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-3-carboxi-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-1-oxopropanil]-3-fluoropirrolidina

Una disolución de 1,0 g (2,12 mmol) de la olefina de la Etapa G disuelta en etanol/diclorometano 1:1 (150 mL) se purgó con oxígeno durante 2 minutos, después se enfrió a -78°C. El ozono se hizo burbujear a través de la disolución hasta que persistió un color azul pálido (aproximadamente 5 minutos) después el oxígeno se hizo burbujear a través de la disolución hasta que el color azul desapareció de nuevo. Se añadió dimetilsulfuro (2 ml, en

155

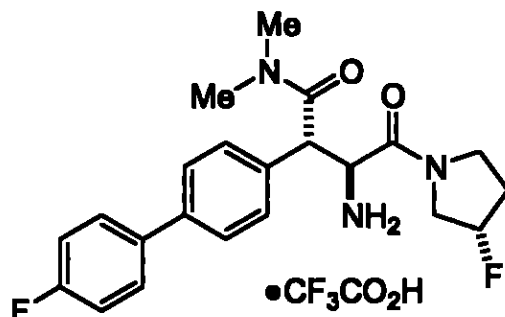
exceso), y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 20 minutos adicionales. La mezcla de reacción se concentró y diluyó con 200 ml de acetato de etilo después se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico al 5%, disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, y salmuera acuosa saturada (50 ml de cada uno). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó vacío para producir el aldehído en bruto. El aldehído en bruto, dihidrógeno fosfato de sodio (439 mg, 3,18 mmol), cloruro sódico (580 mg, 6,4 mmol), e isobutileno (4,25 ml, 8,5 mmol, 2M en THF) se agitaron a temperatura ambiente durante 8 horas en 50 ml de *tert*-butanol/agua 4:1 después se concentraron. La mezcla en bruto se diluyó con 50 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5% y se extrajo con tres partes de 150 ml de acetato de etilo.

Las fases orgánicas se combinaron y lavaron secuencialmente con ácido clorhídrico al 5% y salmuera acuosa saturada (50 ml de cada uno), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a vacío para producir el material en bruto como un sólido cristalino incoloro. El material en bruto se purificó mediante HPLC (columna YMC Pro-C18, elución de gradiente, acetonitrilo/agua del 30 al 95% con TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro. LC/MS 475,2 (M+1).

Etapa I: Sal (3S)-1-[(2S,3S)-2-amino-3-carboxi-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-1-oxopropanil]-3-fluoropirrolidina del ácido trifluoroacético

El ácido de la Etapa H (55 mg, 0,12 mmol) se disolvió en 20 ml de ácido trifluoroacético/diclorometano 1:1 y se agitó durante 60 minutos concentrándose después. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa (columna YMC Pro-C18, elución de gradiente, acetonitrilo/agua del 10 al 90% con TFA al 0,1) para producir el compuesto del título como un sólido cristalino incoloro. LC/MS 375,2 (M+1).

#### EJEMPLO 13



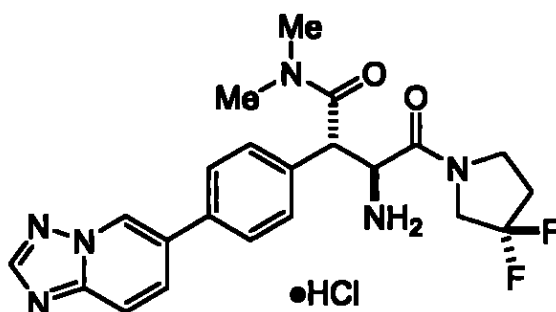
Sal (3S)-1-[(2S,3S)-2-Amino-3-(dimetilaminocarbonil)-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-1-oxopropanil]-3-fluoropirrolidina de ácido trifluoroacético

A 200 mg (0,42 mmol) de (3S)-1-[(2S,3S)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-carboxi-3-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-1-oxopropanil]-3-fluoropirrolidina del Ejemplo 12, Etapa

158

H disueltos en diclorometano anhidro (10 ml) se añadió EDC (116 mg, 0,6 mmol), HOBT (81 mg, 0,6 mmol), dimetilamina (0,4 mL, 0,8 mmol, 2,0 M en tetrahidrofurano) y *N,N'*-diisopropiletilamina (0,091 ml, 0,6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 48 horas, la reacción se diluyó con 200 ml de acetato de etilo lavados después secuencialmente con ácido clorhídrico al 5%, disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, y salmuera acuosa saturada (50 ml de cada uno). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y evaporó a vacío para producir la amida como una espuma amarilla. Este material se disolvió en 50 ml de ácido trifluoroacético/diclorometano 1:1 y se agitó durante 60 minutos y después se concentró. El material en bruto se purificó mediante HPLC (columna YMC Pro-C18, elución de gradiente, acetonitrilo/agua del 10 al 90% con TFA 0,1%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo pálido. LC/MS 402,3 (M+1).

#### EJEMPLO 14



Clorhidrato de 1-[(2*S*,3*S*)-2-amino-3-(dimetilaminocarbonyl)-3-(4-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilfenil)-1-oxopropanil]-3,3-difluoropirrolidina

**Etapas A:** 1-[(2*S*,3*S*,4*E*)-3-(4-bromofenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)hex-4-enil]-3,3-difluoropirrolidina

A una disolución de 25 g (62,8 mmol) de (*βS*)-4-bromo-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-*β*-[(1*E*)-prop-1-enil]-*L*-fenilalaninato de metilo (Ejemplo 12, Etapa D) en 600 ml de tetrahidrofurano (THF) se añadieron en sucesión 200 ml de metanol y 200 ml (200 mmol) de disolución de hidróxido de sodio acuosa 1*N*. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después el metanol y el THF se eliminaron bajo presión reducida. A la mezcla acuosa se añadieron 250 ml de ácido clorhídrico 1*N* y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml), después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a vacío para proporcionar el ácido carboxílico, el cual se usó sin purificación adicional.

El ácido anterior se mezcló con 18,6 g (130 mmol) de 3,3-difluoropirrolidina, 17,5 g (130 mmol) de HOBT, 22,8 ml (130 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 300 ml de DMF. Se añadieron después 25 g (130 mmol) de EDC, y la disolución se agitó a temperatura

ambiente bajo nitrógeno durante 12 horas. Se añadió acetato de etilo (1,5 l) y la mezcla se lavó con disolución de bicarbonato de sodio acuosa 0.5N (3 x 400 ml), ácido clorhídrico 1N (2 x 400 ml) y salmuera (400 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título, el cual fue suficientemente puro para usar en las etapas

5 subsiguientes. MS 375,1 (M +1-Boc).

Etapas B: 1-[(2S,3S)-3-(4-bromofenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(dimetilaminocarbonil)-1-oxopropanil]-3,3-difluoropirrolidina

Un matraz de fondo redondo se cargó con 1,5 l de agua, y se añadieron 80 g (374 mmol) de peryodato de sodio. La mezcla se agitó hasta que se hizo homogénea, después se añadieron 1,2 g (7,5 mmol) de permanganato de potasio se añadieron a la mezcla. A esta disolución púrpura oscura se añadieron 5,7 g (41,1 mmol) de carbonato de potasio en polvo (malla 325) y 17,7 g (37,4 mmol) del producto de la Etapa A como 500 ml de una disolución de *tert*-butanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después se trató con 50 ml de disolución de sulfato de sodio acuoso saturada, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N (400 ml), y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 400 ml) y la disolución clara resultante se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró a vacío para proporcionar el ácido en bruto el cual se usó sin purificación adicional.

El ácido anterior se mezcló con 10,1 g (74,8 mmol) de HOBt y 300 ml de DMF. Se añadieron después secuencialmente a la disolución 13 ml (74,8 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, 37,4 mL (74,8 mmol) de dimetilamina 2N en THF y 14,3 g (74,8 mmol) de EDC. La mezcla de reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió después acetato de etilo (1,2 l) y la mezcla se lavó con disolución de bicarbonato de sodio acuoso 0.5N (3 x 400 ml), ácido clorhídrico acuoso 1N (2 x 300 ml), y salmuera (400 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida usando un sistema Biotage Horizon® (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/hexanos 1:1 al 100%) proporcionó el compuesto del título. MS 450,0 (M+1-*tert*-butilo)

Etapas C: 1-[(2S,3S)-2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-3-(dimetilaminocarbonil)-1-oxo-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanil]-3,3-difluoropirrolidina

A 11,5 g (22,8 mmol) del bromuro de la Etapa B se añadieron 11,5 (45,6 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 3,7 g (4,6 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (complejo con diclorometano (1:1)), 11,2 g (114 mmol) de acetato de potasio, y 70 ml de dimetilsulfóxido (DMSO). El nitrógeno se burbujó después a través de la mezcla durante 3 minutos, después la mezcla se agitó a 80°C bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró a través

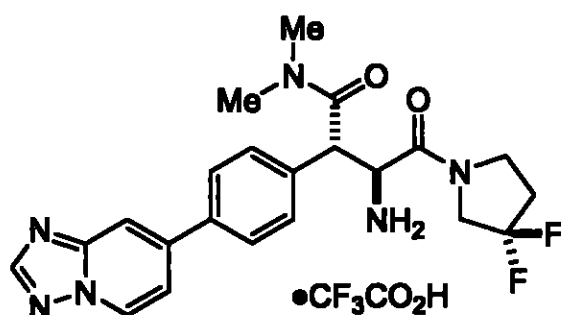
de un lecho corto de gel de sílice y se aclaró con acetato de etilo en exceso. La disolución se lavó con dos partes de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en un sistema Biotage Horizon® (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/hexanos al 40% a acetato de etilo al 100% a metanol/acetato de etilo al 20%) proporcionó el compuesto del título. MS 496,3 (M+1-*terc*-butilo).

**Etapas D:** Clorhidrato de 1-[(2*S*,3*S*)-2-amino-3-(dimetilaminocarbonil)-3-(4-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilfenil)-1-oxopropanil]-3,3-difluoropirrolidina

A 9,27 g (16,8 mmol) del compuesto de la Etapa C en 200 ml de etanol/tolueno (1:1) se añadieron 6,7 g (33,6 mmol) de 6-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (Intermedio 18), 2,9 g (3,6 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (complejo con diclorometano, 1:1), y 42 ml (84 mmol) de disolución de carbonato de sodio acuosa 2*N*. La mezcla de reacción se agitó a 90°C bajo nitrógeno durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 600 ml de acetato de etilo a la mezcla y la fase orgánica se lavó secuencialmente con disolución de bicarbonato de sodio acuosa 0,5*N* y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa en un sistema Kiloprep® 100 G (Kromasil C<sub>8</sub> 16 micrones, elución isocrática, acetonitrilo/agua al 40% con agua con TFA al 0,1%) para proporcionar el producto acoplado.

El intermedio anterior se disolvió después en una mezcla 1:1 de diclorometano y TFA, se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se concentró a vacío. El producto se purificó mediante HPLC de fase reversa en un sistema Kiloprep® 100 G (Kromasil C<sub>8</sub> 16 micrones, elución de gradiente, acetonitrilo/agua de 0% a 65% con TFA al 0,1%) para proporcionar el producto como una sal de TFA. Esta sal se disolvió después en agua, y la disolución acuosa se ajustó a pH 2 por medio de adición de disolución de carbonato de sodio acuosa 2*N*. Después de extraer la mezcla acuosa con cloroformo:isopropanol 3:1 (5 x 300 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. La amina resultante se disolvió después en diclorometano y se añadieron a la disolución 30 ml de cloruro de hidrógeno 2*N* en éter. Después de agitar durante 60 minutos, la disolución se evaporó para proporcionar el compuesto del título como una sal clorhidrato blanca. El compuesto se purificó adicionalmente mediante recristalización (etanol/éter) y después liofilización de agua/acetonitrilo (40:60, 100 ml) para proporcionar el compuesto del título. MS 443,2 (M+1). 500 MHz RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 9,12 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,06 (dd, *J* = 9,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,58 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 2 H), 4,69 (dd, *J* = 57,4, 8,4 Hz, 1 H), 4,58 (dd, *J* = 13,8, 8,2 Hz, 1 H), 4,52-3,74 (m, 6 H), 2,96 (s, 3 H), 2,94 (d, *J* = 1,1 Hz, 3 H), 2,69-45 (m, 2 H).

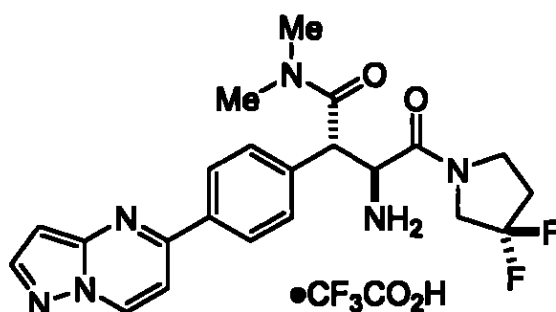
## EJEMPLO 15



Sal 1-[(2S,3S)-2-amino-3-(dimetilaminocarbonil)-3-(4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ilfenil)-1-oxopropanil]-3,3-difluoropirrolidina del ácido trifluoroacético

- 5 Una mezcla del intermedio de Ejemplo 14, Etapa C (48 mg, 0,090 mmol), Intermedio 19 (48 mg, 0,18 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (12 mg) en 1,2 ml de dimetoxietano, 0,30 ml de etanol y 0,30 ml de disolución de carbonato de sodio acuoso 2M se calentó a 84°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 12 ml de acetato de etilo, y se filtró a través de un cilindro
- 10 de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (1 mm sílice; diclorometano:hidróxido de amonio al 10% 12:1 en eluyente de metanol) para proporcionar 39 mg de intermedio protegido, el cual se disolvió en 4 ml de diclorometano y se trató con 2 ml de ácido trifluoroacético. Después de una hora a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron bajo una corriente de nitrógeno, y el
- 15 residuo se trituroó con éter puro para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. MS 443,2 (M+1). 500 MHz RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,89 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,49 (s, 1 H), 8,05 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,40 (m, 3H), 4,20-4,80 (m, 3H), 3,75-4,05 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,55 (m, 2H).

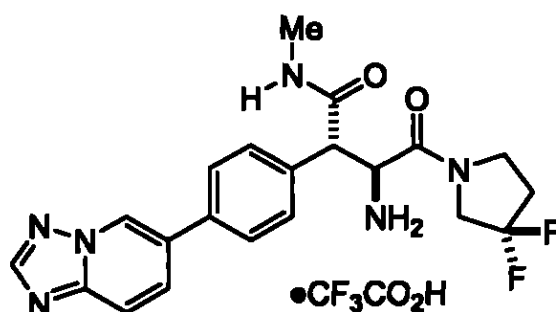
## EJEMPLO 16



Sal 1-[(2S,3S)-2-amino-3-(dimetilaminocarbonyl)-3-(4-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilfenil)-1-oxopropanil]-3,3-difluoropirrolidina del ácido trifluoroacético

- 5 La reacción del intermedio del Ejemplo 14, Etapa C (48 mg, 0,090 mmol) con Intermedio 20 (38 mg, 0,25 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) se llevó a cabo como se describe para la preparación de Ejemplo 15. El intermedio se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (1 mm slice; metanol al 6% en eluyente diclorometano), y se llevó a cabo desprotección con ácido trifluoroacético como se describe en el Ejemplo 15 para
- 10 proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. MS 443,2 (M+1).

## EJEMPLO 17



Sal 1-[(2S,3S)-2-amino-3-(metilaminocarbonyl)-3-(4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilfenil)-1-oxopropanil]-3,3-difluoropirrolidina de ácido trifluoroacético

- 15 **Etapas A:** 1-[(2S,3R y 3S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-carboxi-1-oxo-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]propanil]-3,3-difluoropirrolidina

- Un matraz de fondo redondo se cargó con 1,5 l de agua, y se añadieron 80 g (374 mmol) de peryodato de sodio. La mezcla se agitó hasta ser homogénea, después se añadieron a la mezcla 1,2 g (7,5 mmol) de permanganato de potasio. A esta disolución púrpura oscura se
- 20 añadieron 5,7 g (41,1 mmol) de carbonato de potasio en polvo (malla 325) y 17,7 g (37,4 mmol) de 1-[(2S,3S,4E)-3-(4-bromofenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)hex-4-enoil]-3,3-difluoropirrolidina del Ejemplo 14, Etapa A como una disolución de 500 ml de *tert*-butanol. La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después se trató con 50 ml de disolución de sulfito de sodio acuosa saturada, acidificada con ácido clorhídrico acuoso 1*N* (400 ml), y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con salmuera (3 x 400 ml) y la disolución clara resultante se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el ácido en bruto el cual se usó sin purificación adicional.

Una parte de 6,0 g (12,6 mmol) del ácido anterior se mezcló con 4,6 g (18,0 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 400 mg (0,49 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (formando complejo con diclorometano (1:1)), 7,5 g (76 mmol) de acetato de potasio, y 40 ml de dimetilsulfóxido (DMSO). Después de purgar con nitrógeno, la mezcla se agitó a 100 °C bajo nitrógeno durante 10 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1*N* (100 ml), después se filtró a través de un lecho corto de celite el cual se aclaró subsiguientemente con acetato de etilo (200 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron después con dos partes de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron a vacío. El sólido marrón oscuro resultante estaba suficientemente puro para usar en la etapa subsiguiente. MS 425,4 (M+1-Boc).

**Etapas B:** 1-[(2*S*,3*R* y 3*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-carboxi-3-(4-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-ilfenil)-1-oxopropanil]-3,3-difluoropirrolidina

Al borato de la Etapa A en 80 ml de etanol/tolueno (1:1) se añadieron 6,0 g (11,4 mmol) de 6-bromo[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridina (Intermedio 18), 400 mg (0,49 mmol) de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (formando complejo con diclorometano, 1:1), y 37 ml (74 mmol) de disolución de carbonato de sodio acuoso 2*N*. La mezcla de reacción se agitó a 100°C bajo nitrógeno durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 600 ml de acetato de etilo a la mezcla y la fase orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1*N* y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró a vacío. El material en bruto se purificó mediante HPLC de fase reversa (columna YMC Pro-C18, elución de gradiente, acetonitrilo/agua al 10 - 90% en TFA al 0,1%) para proporcionar el producto acoplado puro como una mezcla de diastereómeros en la posición bencílica. MS 516,4 (M+1).

**Etapas C:** Sal 1-[(2*S*,3*S*)-2-Amino-3-(metilaminocarbonil)-3-(4-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ ]piridin-6-ilfenil)-1-oxopropanil]-3,3-difluoropirrolidina de ácido trifluoroacético

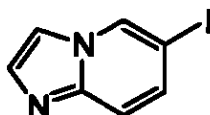
A 150 mg (0,30 mmol) de ácido de Etapa B y 92 mg (0,80 mmol) de *N*-hidroxisuccinimida en 20 ml de diclorometano se añadieron 160 mg (0,80 mmol) de EDC, y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 12 horas. La

mezcla de reacción se desactivó con agua y después se extrajo con una disolución de cloroformo/isopropil alcohol (IPA) 3:1. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron a vacío para proporcionar el éster *N*-

5 hidroxisuccinimida. Este material en bruto se disolvió en 10 ml de dioxano y 10 ml de metilamina (disolución en THF 2*N*, 20 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró después y el residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa (columna YMC Pro-C18, elución de gradiente, acetonitrilo/agua del 10 al 90% con TFA al 0,1%) para proporcionar la metilamida pura como una mezcla de diastereómeros. MS 529,5  
10 (M+1).

El producto anterior se disolvió después en una mezcla 1:1 de diclorometano y TFA, se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente, después se concentró a vacío. Este material se disolvió después en 150 ml de cloroformo/IPA 3:1 y se lavó con 50 ml de disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada para formar la base libre. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a vacío. La mezcla resultante diastereómera se separó mediante TLC preparativa (10% metanol/diclorometano) para proporcionar la base libre del compuesto del título como la menos polar, diastereómero que eluye más rápido. La base libre se expuso una vez más a HPLC de fase reversa (columna YMC Pro-C18, elución de gradiente, acetonitrilo/agua del 0% al 50% con TFA al 0,1%) para proporcionar el compuesto del  
15 título. MS 429,4 (M+1). Los siguientes intermedios se usaron para preparar algunos de los compuestos de la invención actual enumerados en Tablas 1-3.  
20

#### INTERMEDIO 6



#### 25 6-yodoimidazo[1,2-*a*]piridina

##### Etapas A:      2-amino-5-yodopiridina

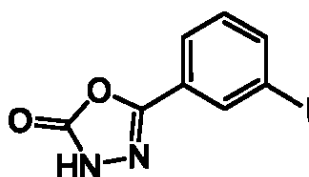
Se calentó una mezcla de 2-aminopiridina (941 mg, 10 mmol), yodo (980 mg, 3,86 mmol), y ácido peryódico (547 mg, 2,4 mmol) en 6,6 ml de ácido acético, 2,5 ml de agua y 0,16 ml de ácido sulfúrico a 80°C durante 2 horas. La reacción se proporcionó para enfriar a  
30 temperatura ambiente y se vertió sobre disolución de tiosulfato de sodio acuosa. La disolución acuosa se extrajo varias veces con diclorometano, y los extractos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, el

cual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos al 25%) para proporcionar el producto deseado. LC-MC 220,8 (M+1).

**Etapas B: 6-yodoimidazo[1,2-a]piridina**

- 5 A una disolución del producto (480 mg, 2,18 mmol) de la Etapa A en etanol (12 ml) se añadió cloroacetaldehído (50% en peso en agua, 0,336 mL) y la mezcla se calentó a 85°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución se concentró bajo presión reducida. El residuo se fraccionó entre disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró a vacío para proporcionar el producto como un sólido marrón claro el cual se usó sin  
10 purificación adicional. LC/MS 244,8 (M+1).

**INTERMEDIO 7**



**5-(3-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona**

**Etapas A: 3-yodobenzhidrazida**

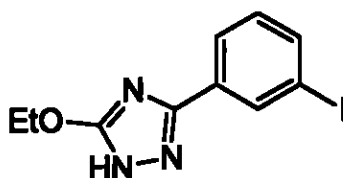
- 15 Una suspensión de ácido 3-yodobenzoico (1,24 g, 5,0 mmol) en 15 ml de diclorometano que contiene una gota de *N,N*-dimetilformamida se trató gota a gota con cloruro de oxalilo (0,70 ml, 7,5 mmol). Después de agitar durante 2,5 horas a temperatura ambiente, la disolución se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido naranja pálido, el cual se disolvió en 10 ml de tetrahidrofurano (THF) puro y se añadió gota a gota a una suspensión  
20 enfriada en hielo de carbazato de *tert*-butilo (793 mg, 6,0 mmol) y trietilamina (1,10 ml) en 15 ml de THF puro. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda una noche, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se fraccionó entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso al 5%, disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, y salmuera acuosa saturada, se secó (sulfato de  
25 magnesio), y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido blanquecino. La trituración con hexanos proporcionó un polvo blanco, el cual se suspendió en 60 ml de diclorometano y se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (25 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la disolución se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en 60 ml de agua y se  
30 neutralizó a pH 8 con disolución de hidróxido de sodio acuoso 1N. El precipitado resultante se

recogió, se lavó con agua, y se secó a vacío para proporcionar 3-yodobenzhidrazida como un polvo blanco.

**Etapas B: 5-(3-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona**

Se añadió gota a gota una disolución de *N,N*-carbonildiimidazol (800 mg, 5,0 mmol) en 5 ml de THF seco a una disolución enfriada en hielo del producto de la Etapa A (1,048 g, 4,0 mmol) y trietilamina (0,60 ml, 4,0 mmol) en 12 ml de THF seco. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda una noche, y se concentró después bajo presión reducida. El residuo se fraccionó entre éter dietílico y agua, y la fase éter se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico acuoso al 5%, disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada, y salmuera acuosa saturada, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un polvo blanco. La recristalización a partir de acetato de etilo-hexanos proporcionó en compuesto del título como un sólido blanco mullido. LC/MS 289,2 (M+1).

15 **INTERMEDIO 8**



**5-etoxi-3-(3-iodofenil)-1H-1,2,4-triazol**

**Etapas A: 2-amino-5-(3-iodofenil)-1,2,4-oxadiazol**

Una disolución de bromuro de cianógeno (1,06 g, 10,0 mmol) en 10 ml de metanol se añadió gota a gota a una suspensión enfriada en hielo de 3-yodobenzhidrazida (2,62 g, 10,0 mmol, Intermedio 7, Etapa A) en 20 ml de metanol. Después de 30 minutos, se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se calentó después a reflujo durante 1,5 horas. La disolución resultante se enfrió a 0°C, y se neutralizó a pH 9 con hidróxido de amonio concentrado. El precipitado resultante se recogió, se lavó con metanol, y se secó a vacío para proporcionar el producto como un sólido blanquecino. LC/MS 288,0 (M+1).

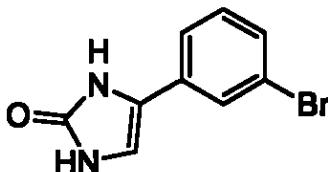
**Etapas B: 5-etoxi-3-(3-iodofenil)-1H-1,2,4-triazol**

El producto (1,00 g, 3,48 mmol) de la Etapa A se añadió a una disolución de hidróxido de potasio (1,0 g) en 30 ml de etanol absoluto. La mezcla se calentó a reflujo y, después de 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente. La disolución se acidificó con ácido acético glacial, y se concentró bajo presión reducida. El producto se extrajo en acetato de etilo, y los extractos combinados del acetato de etilo se lavaron secuencialmente con agua y salmuera

acuosa saturada, se secaron (sulfato de magnesio) y concentraron para dar el producto en bruto como un semisólido naranja. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo-hexanos al 15%) proporcionó el producto como una espuma pegajosa, blanquecina. LC/MS 316,0 (M+1).

5

#### INTERMEDIO 9



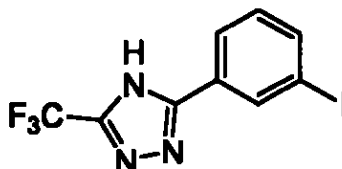
#### 4-(3-bromofenil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona

A una mezcla de bromuro de 3-bromofenacilo (0,5 g, 1,8 mmol), urea (0,32 g, 5,3 mmol), y acetato de amonio (0,40 g, 5,4 mmol) en agua (10 mL) se añadió ácido acético glacial (0,32 g, 5,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con tres partes de acetato de etilo, y los extractos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y concentraron bajo presión reducida para dar un residuo sólido marrón el cual se trituro con éter dietílico para proporcionar el producto deseado. LC/MS 238,9 y 240,9 (M+1).

10

15

#### INTERMEDIO 10



#### 3-(3-iodofenil)-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol

##### Etapa A: Clorhidrato de 3-iodobenzimidato de etilo

El gas cloruro de hidrógeno se burbujeó en una disolución de 3-iodobenzonitrilo (2,00 g, 8,73 mmol) en 20 ml de etanol absoluto durante 30 minutos a temperatura ambiente. La disolución resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 48 horas, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico, se recogió y se secó a vacío para proporcionar el producto como un polvo blanco.

20

##### Etapa B: Clorhidrato de 3-iodobenzamidina

El gas amoníaco se burbujeó en una suspensión enfriada en hielo del producto de la Etapa A (1,00 g, 3,21 mmol) en 20 ml de etanol absoluto durante 20 minutos. La disolución clara resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La mezcla

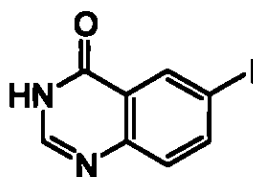
25

de reacción se concentró después bajo presión reducida, y el residuo se trituró con éter dietílico. El sobrenadante se decantó, y el producto gomoso residual se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca.

**Etapa C: 3-(3-yodofenil)-5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol**

- 5 A una disolución de trifluoroacetato de etilo (0,12 ml, 1,00 mmol) en 4,0 ml de tetrahidrofurano puro se añadió hidrazina anhidra (25 ml, 0,80 mmol), y la disolución resultante se calentó a reflujo. Después de una hora, la disolución se enfrió a temperatura ambiente y se añadió por medio de jeringuilla a una mezcla del clorhidrato de amidina (283 mg, 1,00 mmol) de la Etapa B y el hidróxido sódico sólido (50 mg) en 3,0 ml de tetrahidrofurano puro. La mezcla
- 10 de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante toda una noche. El sólido precipitado se eliminó mediante filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un caucho amarillo, el cual se fraccionó entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera acuosa saturada, se secó (sulfato de magnesio) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto en bruto, el
- 15 cual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente de etapa, acetato de etilo/hexanos de 0 a 20%) para proporcionar el producto como un sólido blanco. LC/MS 339,8 (M+1).

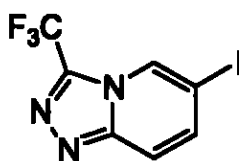
**INTERMEDIO 11**



20 **6-yodoquinazolin-4(3H)-ona**

- Una mezcla de ácido 2-amino-5-yodobenzoico (2,0 g, 7,6 mmol) y acetato de formamidina (0,99 g, 9,5 mmol) en etanol absoluto (80 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió después en un baño de hielo, y se añadió agua (10 ml) con agitación. El precipitado se recogió por filtración para proporcionar el producto deseado como cristales
- 25 pálidos. LC/MS 272,7 (M+1).

**INTERMEDIO 12**



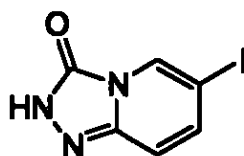
**6-yodo-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina**

**Etapas A: 2,2,2-trifluoro-*N*-(5-yodopiridin-2-il)acetohidrazida**

A una disolución de 5-yodo-2-hidrazinopiridina (235 mg, 1 mmol) en ácido trifluoroacético (1,5 ml) en un tubo resellable de paredes gruesas se añadió anhídrido trifluoroacético (0,356 ml, 2,5 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C. Después de 18 horas, la mezcla se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (sílice, metanol/diclorometano al 5%) para proporcionar el producto. LC/MS 331,8 (M+1)

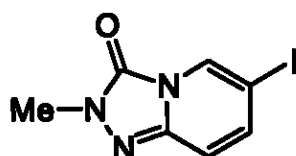
**Etapas B: 6-yodo-3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina**

El producto (145 mg, 0,438 mmol) de la Etapa A se suspendió en ácido superfosfórico (5ml), y la mezcla se calentó a 140°C durante 6 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en hielo, y se neutralizó con disolución de hidróxido de amonio acuosa concentrada. La mezcla se extrajo varias veces con acetato de etilo, y los extractos combinados se lavaron con salmuera acuosa saturada, se secaron (sulfato de magnesio), y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (sílice, metanol/diclorometano al 8%) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS 313,8 (M+1).

**INTERMEDIO 13****6-yodo[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3(2*H*)-ona**

A una disolución de 5-yodo-2-hidrazinopiridina (470 mg, 2 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió una disolución de *N,N*-carbonildiimidazol (389 mg, 2,4 mmol) en 20 ml de diclorometano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se lavó secuencialmente con agua, ácido clorhídrico acuoso 0,5*N* y disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto. Los cristales amarillos resultantes que precipitaron a partir de la fase acuosa tras reposar durante toda una noche se recogieron y secaron a vacío para proporcionar producto adicional. LC/MS 261,8 (M+1).

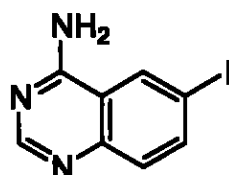
### INTERMEDIO 14



#### 6-yodo-2-metil[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3(2*H*)-ona

- 5 A una disolución de 6-yodo[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3(2*H*)-ona (Intermedio 13, 360 mg, 1,379 mmol) en dimetilformamida anhidra (DMF, 4 ml) se añadió carbonato de cesio secuencialmente (1,35 g, 4,14 mmol) y yodometano (0,52 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción diluyó después con acetato de etilo, y los sólidos precipitados se eliminaron mediante filtración. El filtrado se lavó con salmuera acuosa saturada, se secó (sulfato de magnesio), y se concentró a sequedad bajo
- 10 presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (gel de sílice, 3% metanol/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS 257,8 (M+1).

### INTERMEDIO 15



#### 15 7-yodoquinazolin-4(3*H*)-ona

##### Etapas A: 4-cloro-6-yodoquinazolina

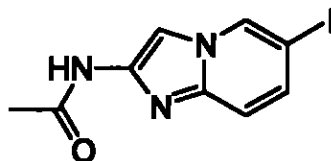
- Una mezcla de 6-yodoquinazolin-4(3*H*)-ona (Intermedio 11, 100 mg, 0,37 mmol) y dicloruro fenilfosfónico (1,5 ml) se calentó a 150°C durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción en un baño de hielo, se añadió éter isopropílico. El precipitado cristalino
- 20 resultante se recogió mediante filtración, y después se agitó con disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada. La disolución se extrajo con tres partes de acetato de etilo, y los extractos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y concentraron bajo presión reducida para dar el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos al 5% y al 10%) proporcionó el producto deseado. LC/MS 291
- 25 (M+1).

##### Etapas B: 7-yodoquinazolin-4(3*H*)-ona

Al producto de la Etapa A (73,8 mg) se añadió una disolución de amoníaco 2*M* en etanol (7 ml) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los

volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se trituro con éter dietílico para dar el producto deseado como un polvo blanco. LC/MS 271,8 (M+1).

#### INTERMEDIO 16



#### 5 N-(6-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida

##### Etapas A: 5-yodo-2-p-toluenosulfonamidopiridina

Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (2,00 g, 10,4 mmol) a una disolución de 5-yodo-2-aminopiridina (2,50 g, 11,4 mmol) en 6 ml de piridina, y la disolución resultante se calentó a 90°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución se añadió parte a parte a 75 ml de agua helada con agitación. El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua, y se secó a vacío para proporcionar un polvo amarillo pálido, el cual se agitó con 20 ml de metanol durante varios minutos. El producto sólido después se recogió, se lavó con metanol, y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanquecino. LC/MS 374,8 (M+1).

##### 15 Etapas B: 1-(carbamilmetil)-5-yodo-2-(p-toluenosulfonamido)piridina

A una disolución del producto (1,60 g, 4,27 mmol) de la Etapa A en 8,0 ml de *N,N*-dimetilformamida pura se añadió hidruro de sodio (188 mg de una dispersión en aceite mineral al 60% en peso, 4,44 mmol). Después de 15 minutos, la disolución calentó a 60°C durante 10 minutos, y se enfriaron después a temperatura ambiente. Se añadió cloroacetamida (420 mg) en una parte, y la disolución se calentó después a 100°C. Después de 2,5 horas, la disolución se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 70 ml de agua helada. El precipitado resultante se recogió, se lavó con agua y se secó al aire durante toda una noche. El producto en bruto se agitó subsiguientemente con 20 ml de metanol durante varios minutos, y el producto se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco.

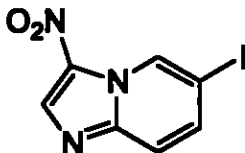
25 LC/MS 414,9 (M+1-H<sub>2</sub>O).

##### Etapas C: N-(6-yodoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida

Una mezcla del producto de la Etapa B (300 mg, 0,70 mmol) y 1,0 ml de anhídrido acético se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se fraccionó entre acetato de etilo y agua, y la fase de acetato de etilo se lavó secuencialmente con disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera acuosa saturada, se secó (sulfato de magnesio) y concentró bajo presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en capa fina

preparativa (gel de sílice, metanol/diclorometano al 7%) para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo pálido. LC/MS 301,9 (M+1).

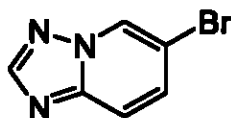
#### INTERMEDIO 17



#### 5 6-yodo-3-nitroimidazo[1,2-*a*]piridina

A una disolución de 6-yodoimidazo[1,2-*a*]piridina (Intermedio 6, 448 mg, 1,84 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (1,8 ml) a 15°C se añadió ácido nítrico concentrado (0,54 ml) gota a gota. Después de que la adición se completó, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se vertió sobre 10 g de hielo. El pH de la mezcla se ajustó a 4 con disolución de hidróxido de potasio acuoso y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron. El producto crudo se recristalizó a partir de diclorometano/hexanos para proporcionar el compuesto del título. LC/MS 289,8 (M+1).

#### INTERMEDIO 18



#### 15 6-Bromo[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

##### Etapas A: N'-(5-bromopiridin-2-il)-N,N-dimetilimidoformamida

A una disolución agitada de 5-bromo-2-aminopiridina (3,0 g, 17,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) se añadió *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (5,37 g, 45,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante toda una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el producto deseado como un aceite marrón. LC/MS 227,8 (M+1)

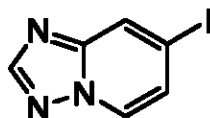
##### Etapas B: 6-bromo[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina

A una disolución enfriada en hielo, agitada del producto en bruto de la Etapa A (3,94 g, 17,3 mmol) en metanol (30 ml) y piridina (2,73 g, 35,6 mmol) se añadió ácido hidroxilamina-*O*-sulfónico (2,54 g, 22,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda una noche. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, y el residuo se fraccionó entre disolución de bicarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo, y las fases

orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (100 ml) y disolución de salmuera acuosa saturada (100 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y concentraron a vacío para producir un sólido marrón, el cual recrystalizó a partir de diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja. LC/MS 197,9 y 199,9 (M+1).

5

# INTERMEDIO 19



## 7-yodo[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

### Etapas A: 2-(terc-butoxicarbonil)amino-4-yodopiridina

- A una disolución agitada de hemiyoduro hidrato de ácido 4-iodopicolínico (Lohse, O. *Synth. Commun.* 1996, 26, 2017; 24,5 g, 78,3 mmol) en 140 ml de *terc*-butanol, 130 ml de tolueno y 35 ml de trietilamina se añadió difenilfosforilazida (27 ml, 125 mmol) gota a gota durante 30 minutos. La disolución resultante se calentó a 65°C y, después de 1,5 horas, la temperatura del baño se elevó a 100°C. Después de 4 horas, la disolución se enfrió y concentró bajo presión reducida, y el residuo se fraccionó entre acetato de etilo (600 ml) y agua (300 ml).
- La capa de acetato de etilo se lavó secuencialmente con disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (200 ml) y salmuera acuosa saturada (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un sólido marrón. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; eluyente acetato de etilo-hexanos al 5%) proporcionó un sólido amarillo pálido, el cual se trituró con hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. MS 265,1 (M+1-tBu).

### Etapas B: 2-amino-4-yodopiridina

- A una disolución enfriada en hielo del producto de la Etapa A anterior (3,84 g, 12,0 mmol) en 25 ml de diclorometano se añadió ácido trifluoroacético (12 ml) gota a gota. La disolución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y, después de 1 hora, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (120 ml), y la disolución se neutralizó mediante adición parte a parte de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con salmuera acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar un sólido blanquecino, el cual se trituró con hexanos para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco. MS 221,1 (M+1).

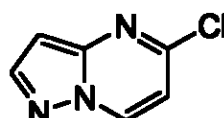
### Etapas C: 7-yodo[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina

A una disolución agitada del producto de la Etapa B anterior (220 mg, 1,00 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) se añadió *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (0,37 ml, 2,60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante toda una noche. Después de

172

enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar un aceite rojo, el cual se disolvió en 2,0 ml de metanol y 0,162 ml de piridina. La disolución se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido hidroxilamina-O-sulfónico (147 mg, 1,30 mmol) se añadió en una parte. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda una noche. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, y el residuo se fraccionó entre disolución de salmuera acuosa saturada y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución de salmuera acuosa saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja. MS 246,1 (M+1).

#### INTERMEDIO 20



#### 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina

##### Etapas A: 5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidina

A una disolución agitada de 3-aminopirazol (11,5 g, 0,138 mol) en 65 ml de 1,4-dioxano se añadió propiolato de etilo (14,7 g, 15,2 ml, 0,150 mol) gota a gota, y la disolución amarilla clara resultante se calentó a reflujo. Después de 4 horas, la disolución rojo sangre se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron con agitación 100 ml de tolueno. El precipitado resultante se recogió, se lavó con tolueno y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título como un sólido. MS 136,0 (M+1).

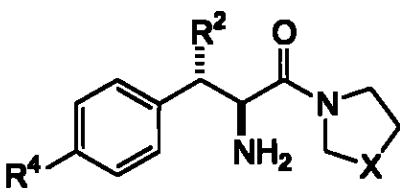
##### Etapas B: 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina

Una mezcla del producto (1,35 g, 10,0 mmol) de la Etapa A anterior y 7,5 ml de oxiclورو de fósforo se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió, y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo oscuro se fraccionó entre agua helada y diclorometano, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano adicional. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un sólido marrón claro, el cual se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice; eluyente metanol al 0,5% en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. MS 153,8 y 155,8 (M+1).

Siguiendo esencialmente los procedimientos destacados por los ejemplos 1-17, se prepararon los Ejemplos listados en las Tablas 1-3.

175

TABLA 1



| <u>Ej.</u> | <u>R<sup>4</sup></u>                          | <u>R<sup>2</sup></u> | <u>X</u> | <u>MS</u><br><u>(M+1)</u> |
|------------|-----------------------------------------------|----------------------|----------|---------------------------|
| 18         | 4-(SO <sub>2</sub> Me)-fenilo                 | Me                   | (S)-CHF  | 405,1                     |
| 19         | 3-(SO <sub>2</sub> Me)-fenilo                 | Me                   | (S)-CHF  | 405,1                     |
| 20         | pirazin-5-ilo                                 | Me                   | (S)-CHF  | 329,2                     |
| 21         | 3-cloropiridin-4-ilo                          | Me                   | (S)-CHF  | 362,1                     |
| 22         | 2,4-difluorofenilo                            | Me                   | (S)-CHF  | 363,0                     |
| 23         | 3,4-difluorofenilo                            | Me                   | (S)-CHF  | 363,1                     |
| 24         | 2,5-difluorofenilo                            | Me                   | (S)-CHF  | 363,0                     |
| 25         | 3,5-difluorofenilo                            | Me                   | (S)-CHF  | 363,0                     |
| 26         | 3-(etoxicarbonil)fenilo                       | Me                   | (S)-CHF  | 399,2                     |
| 27         | 4-(etoxicarbonil)fenilo                       | Me                   | (S)-CHF  | 399,1                     |
| 28         | 3-(NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Me)-fenilo | Me                   | (S)-CHF  | 420,1                     |
| 29         | 4-(NH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Me)-fenilo | Me                   | (S)-CHF  | 420,1                     |
| 30         | 4-CO <sub>2</sub> H-fenilo                    | Me                   | (S)-CHF  | 371,0                     |
| 31         | piridin-3-ilo                                 | Me                   | (S)-CHF  | 328,1                     |
| 32         | 6-OMe-piridin-3-ilo                           | Me                   | (S)-CHF  | 358,1                     |

|    |                                                                |                        |         |       |
|----|----------------------------------------------------------------|------------------------|---------|-------|
| 33 | 2-Cl-fenilo                                                    | Me                     | (S)-CHF | 361,1 |
| 34 | 2-F-fenilo                                                     | Me                     | (S)-CHF | 345,1 |
| 35 | 3-CN-fenilo                                                    | Me                     | (S)-CHF | 352,1 |
| 36 | piridin-4-ilo                                                  | Me                     | (S)-CHF | 328,1 |
| 37 | piridin-2-ilo                                                  | Me                     | (S)-CHF | 328,1 |
| 38 | 2,4-difluorofenilo                                             | Ciclopropil-<br>metilo | (S)-CHF | 403,1 |
| 39 | 3-(MeSO <sub>2</sub> )fenilo                                   | Ciclopropil-<br>metilo | (S)-CHF | 444,9 |
| 40 | 4-fluoro-(3-tetrazol-5-il)fenilo                               | Me                     | (S)-CHF | 413,1 |
| 41 | 3-(aminosulfonil)fenilo                                        | Me                     | (S)-CHF | 406,0 |
| 42 | 2-fluoro-(5-tetrazol-5-il)fenilo                               | Me                     | (S)-CHF | 413,3 |
| 43 | 3-idroksifenilo                                                | Me                     | (S)-CHF | 343,1 |
| 44 | 6-fluoropiridin-3-ilo                                          | Me                     | (S)-CHF | 346,2 |
| 45 | 3-(aminokarbonil)fenilo                                        | Me                     | (S)-CHF | 370,2 |
| 46 | 3-(fenilaminokarbonil)fenilo                                   | Me                     | (S)-CHF | 446,3 |
| 47 | 4-fluoro-3-(5-oks-4,5-dihidro-<br>1,2,4-oksadiazol-3-il)fenilo | Me                     | (S)-CHF | 429,2 |
| 48 | 3-[(tiazol-2-<br>il)aminokarbonil]fenilo                       | Me                     | (S)-CHF | 453,2 |
| 49 | 3-[(tetrazol-5-<br>il)aminokarbonil]fenilo                     | Me                     | (S)-CHF | 438,2 |

15

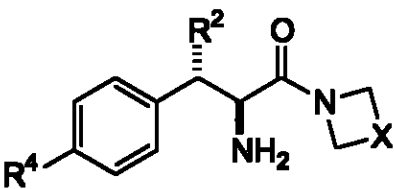
|    |                                                                |                   |                  |       |
|----|----------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|-------|
| 50 | imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-6-ilo                           | Me                | ( <i>S</i> )-CHF | 367,2 |
| 51 | 2-metoxifenilo                                                 | Me                | ( <i>S</i> )-CHF | 357,2 |
| 52 | 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo               | Me                | ( <i>S</i> )-CHF | 411,1 |
| 53 | 3-(5-etoksi-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)fenilo              | Me                | ( <i>S</i> )-CHF | 438,3 |
| 54 | 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                          | Me                | ( <i>S</i> )-CHF | 372,2 |
| 55 | quinolin-6-ilo                                                 | Me                | ( <i>S</i> )-CHF | 378,2 |
| 56 | 3-(2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenilo          | Me                | ( <i>S</i> )-CHF | 409,3 |
| 57 | 2-metilfenilo                                                  | Me                | ( <i>S</i> )-CHF | 341,2 |
| 58 | 2-(trifluorometil)fenilo                                       | Me                | ( <i>S</i> )-CHF | 395,1 |
| 59 | 3-[5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]fenilo    | Me                | ( <i>S</i> )-CHF | 462,1 |
| 60 | 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo                              | Me                | ( <i>S</i> )-CHF | 395,1 |
| 61 | 4-fluorofenilo                                                 | CONHEt            | ( <i>S</i> )-CHF | 402,2 |
| 62 | 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                         | Et                | ( <i>S</i> )-CHF | 372,1 |
| 63 | 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                                 | Et                | ( <i>S</i> )-CHF | 358,1 |
| 64 | 3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | Me                | ( <i>S</i> )-CHF | 436,2 |
| 65 | 4-fluorofenilo                                                 | CONH <sub>2</sub> | ( <i>S</i> )-CHF | 374,2 |

178

|    |                                                                       |                                 |                  |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------|-------|
| 66 | 3-oxo-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]piridin-6-ilo         | Me                              | ( <i>S</i> )-CHF | 384,1 |
| 67 | 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                                | Me                              | CF <sub>2</sub>  | 376,0 |
| 68 | 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                                        | Me                              | CF <sub>2</sub>  | 362,0 |
| 69 | 4-aminoquinazolin-6-ilo                                               | Me                              | ( <i>S</i> )-CHF | 394,1 |
| 70 | 5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                        | Me                              | ( <i>S</i> )-CHF | 423,9 |
| 71 | 4-fluorofenilo                                                        | (pirrolidin-1-il)carbonilo      | ( <i>S</i> )-CHF | 428,3 |
| 72 | 4-fluorofenilo                                                        | (azetidin-1-il)carbonilo        | ( <i>S</i> )-CHF | 414,3 |
| 73 | 2-(acetilamino)imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-6-ilo                   | Me                              | ( <i>S</i> )-CHF | 424,2 |
| 74 | 2-metil-3-oxo-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | Me                              | ( <i>S</i> )-CHF | 398,1 |
| 75 | 3-aminoimidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-6-ilo                           | Me                              | ( <i>S</i> )-CHF | 382,1 |
| 76 | 4-fluorofenilo                                                        | [(tetrazol-5-il)amino]carbonilo | ( <i>S</i> )-CHF | 442,3 |
| 77 | 4-fluorofenilo                                                        | CONHMe                          | ( <i>S</i> )-CHF | 388,2 |
| 78 | 4-fluorofenilo                                                        | CONEt <sub>2</sub>              | ( <i>S</i> )-CHF | 430,3 |

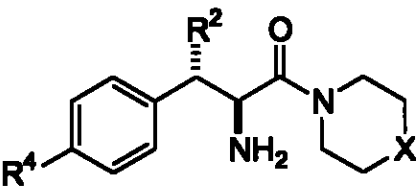
|    |                                                |                                    |                 |       |
|----|------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------|-------|
| 79 | 4-fluorofenilo                                 | COOMe                              | (S)-CHF         | 389,2 |
| 80 | [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo   | Me                                 | (S)-CHF         | 368,1 |
| 81 | 4-fluorofenilo                                 | COOH                               | CH <sub>2</sub> | 357,1 |
| 82 | 4-fluorofenilo                                 | COOH                               | CF <sub>2</sub> | 393,0 |
| 83 | 4-fluorofenilo                                 | CONMe <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> | 384,1 |
| 84 | 3-carboxipirazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-ilo | Me                                 | (S)-CHF         | 411,1 |
| 85 | 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                 | Me                                 | CH <sub>2</sub> | 326,1 |
| 86 | [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo   | CONMe <sub>2</sub>                 | (S)-CHF         | 425,3 |
| 87 | [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-ilo   | CONMe <sub>2</sub>                 | (S)-CHF         | 425,3 |
| 88 | pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-5-ilo        | CONMe <sub>2</sub>                 | (S)-CHF         | 425,2 |
| 89 | fenilo                                         | Me                                 | (S)-CHF         | 327,0 |
| 90 | [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo   | CONMe <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> | 407,4 |
| 91 | [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo   | (3-fluoro-azetindin-1-il)carbonilo | CH <sub>2</sub> | 441,2 |
| 92 | [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo   | (pirrolidina-1-il)carbonilo        | CF <sub>2</sub> | 469,4 |
| 93 | [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo   | CONMeCH <sub>2</sub><br>Ph         | CF <sub>2</sub> | 519,1 |
| 94 | [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo   | (morfolin-4-il)carbonil            | CF <sub>2</sub> | 485,2 |

TABLA 2



| <u>Ejemplo</u> | <u>R<sup>4</sup></u>                         | <u>R<sup>2</sup></u> | <u>X</u> | <u>MS</u><br><u>(M+1)</u> |
|----------------|----------------------------------------------|----------------------|----------|---------------------------|
| 95             | 4-fluorofenilo                               | Me                   | CHF      | 331,2                     |
| 96             | 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo       | Me                   | CHF      | 344,0                     |
| 97             | [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | Me                   | CHF      | 354,2                     |
| 98             | imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-6-ilo         | Me                   | CHF      | 353,1                     |
| 99             | 4-fluorofenilo                               | COOH                 | CHF      | 361,1                     |
| 100            | 4-fluorofenilo                               | CONMe <sub>2</sub>   | CHF      | 388,1                     |
| 101            | [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | CONMe <sub>2</sub>   | CHF      | 443,2                     |

TABLA 3



5

| <u>Ejemplo</u> | <u>R<sup>4</sup></u> | <u>R<sup>2</sup></u> | <u>X</u> | <u>MS</u><br><u>(M+1)</u> |
|----------------|----------------------|----------------------|----------|---------------------------|
| 102            | 4-fluorofenilo       | Me                   | CHF      | 359,2                     |

|     |                                              |    |     |       |
|-----|----------------------------------------------|----|-----|-------|
| 103 | 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo       | Me | CHF | 372,1 |
| 104 | [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | Me | CHF | 382,1 |
| 105 | imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-6-ilo         | Me | CHF | 381,1 |

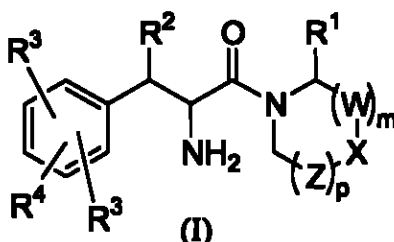
#### **EJEMPLO DE UNA FORMULACIÓN FARMACÉUTICA**

Como una realización específica de una oral composición farmacéutica oral, un comprimido de 100 mg de potencia está compuesto de 100 mg de cualquiera de los compuestos de la invención actual, 268 mg de celulosa microcristalina, 20 mg de croscarmellosa sódica, y 4 mg de estearato de magnesio. La celulosa microcristalina, activa, y la croscarmellosa se mezclaron primero. La mezcla se lubricó después mediante estearato de magnesio y se comprimó en comprimidos.

Mientras la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones de la misma en particular, aquellos expertos en la técnica apreciarán que diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, delecciones, o adiciones de procedimientos y protocolos se pueden hacer sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por ejemplo, dosificaciones efectivas diferentes de las dosificaciones particulares como se exponen en el presente documento anteriormente pueden ser aplicables como consecuencia de variaciones en la capacidad de respuesta del mamífero que se está tratando para cualquiera de las indicaciones con los compuestos de la invención indicados anteriormente. Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo de los compuestos particulares activos seleccionados o de si hay vehículos farmacéuticos presentes, igual que del tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con los objetivos y prácticas de la invención actual. Se desea, por lo tanto, que la invención esté definida en la panorámica de las reivindicaciones que siguen y que tales reivindicaciones se interpreten tan ampliamente como sea razonable.

# REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que

cada n es independientemente 0, 1, o 2;

m y p son cada uno de ellos independientemente 0 ó 1;

X es CH<sub>2</sub>, S, CHF, o CF<sub>2</sub>;

10 W y Z son cada uno de ellos independientemente CH<sub>2</sub>, CHF, o CF<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> es hidrógeno o ciano;

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, e hidrox;

15

R<sup>4</sup> es arilo, heteroarilo, o heterociclilo, en el que arilo, heteroarilo, y heterociclilo no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco sustituyentes R<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consta de

20

alquilo C<sub>1-10</sub>, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidrox,

alquenilo C<sub>2-10</sub>, en el que alquenilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidrox,

25

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, en el que arilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco

sustituyentes seleccionados independientemente de hidrox, halógeno, CO<sub>2</sub>H,

alquilocarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo, en el que el heteroarilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidrox, halógeno,

30

- CO<sub>2</sub>H, alquilocarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo, en el que heterociclilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxí,
- 5 halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquilocarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en el que cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,
- 10 hidroxí, CO<sub>2</sub>H, alquilocarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH,
- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 15 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, tetrazolilo, tiazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquil-C<sub>3-6</sub>, y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxí y en los que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí,
- 20 alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos;
- o en los que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están anclados forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, y morfolina en las que dicho anillo heterocíclico no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos; y
- 25 en los que cualquier átomo de carbono de metileno (CH<sub>2</sub>) en R<sup>2</sup> no está sustituido o está sustituido con de uno a dos grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, y alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido con de uno a cinco halógenos;
- 30 cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consta de
- 35 halógeno,

ciano,

oxo,

hidroxi,

alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco

5 halógenos,

alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alcoxi no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco

halógenos,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

10 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

15 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>COR<sup>8</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COO-alquilo C<sub>1-6</sub>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, en el que arilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco

20 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxi, CO<sub>2</sub>H, alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarilo, en el que heteroarilo no está sustituido o está sustituido con de uno a

25 tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heterociclilo, en el que heterociclilo no está sustituido o está sustituido con de

30 uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxi, halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en el que cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con

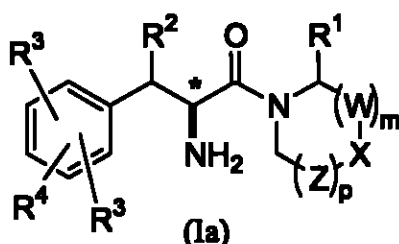
35 de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,

hidroxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están  
sustituídos o están sustituídos con de uno a cinco halógenos,  
en los que cualquier átomo de carbono de metileno (CH<sub>2</sub>) en R<sup>5</sup> no está sustituido o está  
sustituido con de uno a dos grupos seleccionados independientemente de halógeno,  
5 hidroxi, y alquilo C<sub>1-4</sub> no sustituido o sustituido con de uno a cinco halógenos;

cada R<sup>9</sup> se selecciona independientemente del grupo que consta de tetrazolilo, tiazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo no está sustituido o está  
sustituido con de uno a cinco halógenos y en los que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o  
10 están sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de  
halógeno, hidroxi, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o  
están sustituidos con de uno a cinco halógenos, y en el que cualquier átomo de carbono de  
metileno (CH<sub>2</sub>) en R<sup>8</sup> no está sustituido o está sustituido con de uno a dos grupos seleccionados  
independientemente de halógeno, hidroxi, y alquilo C<sub>1-4</sub> insustituido o sustituido con de uno a  
15 cinco halógenos; y

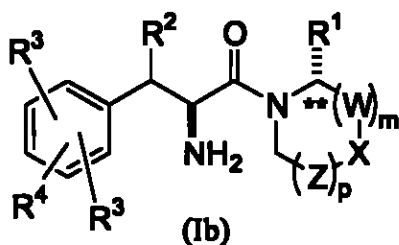
cada R<sup>8</sup> es hidrógeno o R<sup>9</sup>.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que los átomos de carbono  
20 marcados con un \* tienen la configuración estereoquímica como se representa en la fórmula Ia:

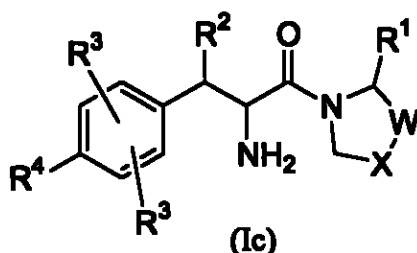


y R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que el átomo de carbono  
25 anclado a R<sup>1</sup> marcado con un \*\* tiene la configuración estereoquímica como se describe en la  
fórmula Ib:



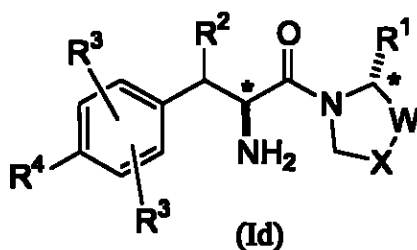
4. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula estructural Ic:



en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno o flúor.

5

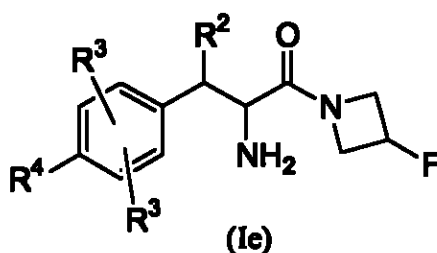
5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que los átomos de carbono marcados con un \* tienen la configuración estereoquímica como se representa en la fórmula estructural Id:



10

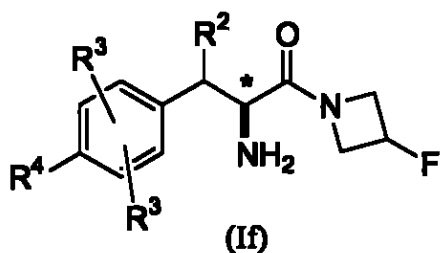
6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno, W es CH<sub>2</sub>, y X es CH<sub>2</sub>, CHF o CF<sub>2</sub>.

7. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula estructural Ie:

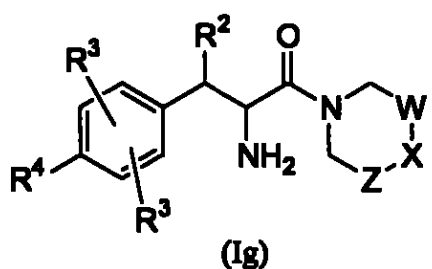


en el que  $R^3$  es hidrógeno o flúor.

8. El compuesto de la reivindicación 7 en el que el átomo de carbono marcado con un \* tiene la configuración estereoquímica como se representa en la fórmula estructural If:

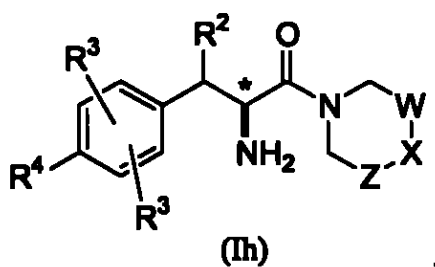


9. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula estructural Ig:



en el que  $R^3$  es hidrógeno o flúor.

10. El compuesto de la reivindicación 9 en el que el átomo de carbono marcado con un \* tiene la configuración estereoquímica que se describe en la fórmula estructural Ih:



11. El compuesto de la reivindicación 10 en el que W y Z son  $CH_2$  y X es  $CH_2$ , CHF o  $CF_2$ .

12. El compuesto de la reivindicación 1 en el que  $R^2$  se selecciona del grupo que consta de

alquilo  $C_{1-6}$ , en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidroxilo,

alqueno  $C_{2-6}$ , en el que alqueno no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidroxilo,

$(CH_2)_n$ -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , en el que cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo,  $CO_2H$ , alquiloxicarbonilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , y alcoxi  $C_{1-6}$ , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

$(CH_2)_nCOOH$ ,

$(CH_2)_nCOO$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,

$(CH_2)_nCONR^6R^7$ , en el que  $R^6$  y  $R^7$  se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, tetrazolilo, tiazolilo,  $(CH_2)_n$ -fenilo,  $(CH_2)_n$ -cicloalquil  $C_{3-6}$ , y alquilo  $C_{1-6}$ , en los que el alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo y en los que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , y alcoxi  $C_{1-6}$ , en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos;

o en el que  $R^6$  y  $R^7$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están anclados forman un anillo heterocíclico seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, y morfolina en las que dicho anillo heterocíclico no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , y alcoxi  $C_{1-6}$ , en el que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos; y

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

13. El compuesto de la reivindicación 12 en el que  $R^2$  se selecciona del grupo que consta de

alquilo C<sub>1-3</sub>, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco  
sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno o hidroxilo,

CH<sub>2</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>,

COOH,

5 COO-alquil C<sub>1-6</sub>,

CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consta  
de hidrógeno, tetrazolilo, tiazolilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y

alquilo C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a

cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno e hidroxilo y en

10 los que fenilo y cicloalquilo no están sustituidos o están sustituidos con de uno a

cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo,

alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub> alcoxi, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos  
o están sustituidos con de uno a cinco halógenos;

o en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están

15 anclados forman un anillo heterocíclico seleccionado de acetidina, pirrolidina,

piperidina, piperazina, y morfolina en las que dicho anillo heterocíclico no está

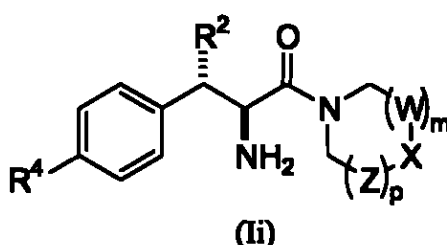
sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados

independientemente de halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que

alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco

20 halógenos.

14. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula estructural II:



en los que X es CH<sub>2</sub>, S, CHF, o CF<sub>2</sub>;

25 W y Z son cada uno de ellos independientemente CH<sub>2</sub>, CHF, o CF<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> es fenilo, heteroarilo, o heterociclilo, en los que fenilo, heteroarilo, y heterociclilo no están  
sustituidos o están sustituidos con de uno a tres sustituyentes R<sup>5</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consta de:

metilo,

30 etilo,

CH<sub>2</sub>-ciclopropilo,  
 COOH,  
 COOMe,  
 COOEt,  
 5 CONHMe,  
 CONMe<sub>2</sub>,  
 CONH<sub>2</sub>,  
 CONHEt,  
 CONMeCH<sub>2</sub>Ph,  
 10 pirrolidin-1-ilcarbonilo,  
 azetidin-1- ilcarbonilo,  
 3-fluoroazetidin-1- ilcarbonilo,  
 morfolin-4- ilcarbonil, y  
 [(tetrazol-5-il)amino]carbonilo; y

15

cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consta de:

halógeno,  
 ciano,  
 oxo,  
 20 hidroxil,  
 alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco  
 halógenos,  
 alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alcoxi no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco  
 halógenos,  
 25 NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
 CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
 OCONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
 SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
 SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,  
 30 NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,  
 NR<sup>8</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
 NR<sup>8</sup>COR<sup>8</sup>,  
 NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,  
 COOH,  
 35 COO-alquil C<sub>1-6</sub>.

arilo, en el que arilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxí, CO<sub>2</sub>H, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

5 heteroarilo, en el que heteroarilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos,

10 heterociclilo, en el que heterociclilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxí, halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquiloxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos, y

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en el que cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno,

15 hidroxí, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos.

15. El compuesto de la reivindicación 14 en el que cada R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consta de:

20 halógeno,  
 ciano,  
 oxo,  
 alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco halógenos,

25 alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alcoxi no está sustituido o está sustituido con de uno a cinco halógenos,  
 CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,  
 NR<sup>8</sup>COR<sup>8</sup>,  
 SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,  
 30 NR<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>,  
 COOH,  
 COO-alquil C<sub>1-6</sub>,  
 heteroarilo, en el que heteroaril no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxí, halógeno, CO<sub>2</sub>H,

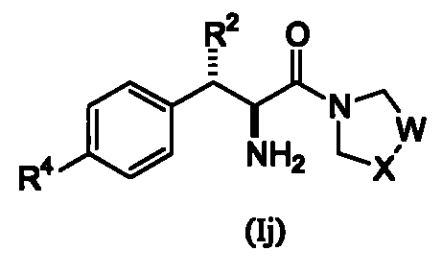
alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en el que alquilo y alcoxi no están sustituidos o están sustituidos con de uno a cinco halógenos, y heterociclilo, en el que heterociclilo no está sustituido o está sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, hidroxí, halógeno, CO<sub>2</sub>H, alquiloxycarbonilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, y alcoxi C<sub>1-6</sub>, en los que alquilo y alcoxi están insustituidos o sustituidos con de uno a cinco halógenos.

16. El compuesto de la reivindicación 14 en el que R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consta de:

- 10 4-fluorofenilo,
- 2,4-difluorofenilo,
- 3,4-difluorofenilo,
- 2-clorofenilo,
- 2-fluorofenilo,
- 15 3-(metilsulfonil)fenilo,
- 3-(etoxycarbonil)fenilo,
- 3-carboxifenilo,
- 3-(aminocarbonil)fenilo,
- 3-[(*tert*-butilamino)carbonil]fenilo,
- 20 3-[(fenilamino)carbonil]fenilo,
- 3-[(tiazol-2-ilamino)carbonil]fenilo,
- 3-[(tetrazol-5-ilamino)carbonil]fenilo,
- 3-[[trifluorometil)sulfonil]amino]fenilo,
- 3-(tetrazol-5-il)fenilo,
- 25 4-fluoro-3-(tetrazol-5-il)fenilo,
- 2-fluoro-5-(tetrazol-5-il)fenilo,
- 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo,
- 4-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo,
- 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo,
- 30 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenilo,
- 3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo
- 3-(1,2,4-triazol-3-il)fenilo,
- 3-[5-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-3-il]fenilo,
- 3-(5-etoxi-1,2,4-triazol-3-il)fenilo,
- 35 piridin-3-ilo,

- 6-fluoro-piridin-3-ilo,
- 6-metoxipiridin-3-ilo,
- 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,
- 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,
- 5 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,
- 5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3- ilo,
- imidazo[1,2-*a*]piridin-6- ilo,
- [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6- ilo,
- 3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6- ilo,
- 10 3-oxo-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6- ilo,
- 2-metil-3-oxo-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,
- 4-aminoquinazolin-6-ilo,
- 2-(acetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo,
- 3-aminoimidazo[1,2-*a*]piridin-6- ilo,
- 15 3-carboxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-ilo,
- 5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3- ilo,
- [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6- ilo,
- [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7- ilo, y
- pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5- ilo.
- 20

17. El compuesto de la reivindicación 14 de la fórmula estructural Ij:



en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consta de:

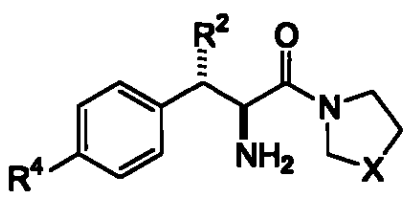
- metilo,
- 25 etilo,
- CH<sub>2</sub>-ciclopropilo,
- COOH,
- COOMe,
- COOEt,
- 30 CONHMe,

- CONMe<sub>2</sub>,  
CONH<sub>2</sub>,  
CONHEt,  
CONMeCH<sub>2</sub>Ph,  
5 pirrolidin-1-ilcarbonilo,  
azetidin-1-ilcarbonilo,  
3-fluoroazetidin-1-ilcarbonilo,  
morfolin-4-ilcarbonilo, y  
[(tetrazol-5-il)amino]carbonilo; y  
10
- R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consta de**
- 4-fluorofenilo,  
2,4-difluorofenilo,  
3,4-difluorofenilo,  
15 2-clorofenilo,  
2-fluorofenilo,  
3-(metilsulfonyl)fenilo,  
3-(etoxycarbonyl)fenilo,  
3-carboxifenilo,  
20 3-(aminocarbonyl)fenilo,  
3-[(*tert*-butylamino)carbonyl]fenilo,  
3-[(fenilamino)carbonyl]fenilo,  
3-[(tiazol-2-ilamino)carbonyl]fenilo,  
3-[(tetrazol-5-ilamino)carbonyl]fenilo,  
25 3-[(trifluorometil)sulfonyl]amino]fenilo,  
3-(tetrazol-5-il)fenilo,  
4-fluoro-3-(tetrazol-5-il)fenilo,  
2-fluoro-5-(tetrazol-5-il)fenilo,  
3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo,  
30 4-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo,  
3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo,  
3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenilo,  
3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo,  
3-(1,2,4-triazol-3-il)fenilo,  
35 3-[5-(trifluorometil)-1,2,4-triazol-3-il]fenilo,

- 3-(5-etoxi-1,2,4-triazol-3-il)fenilo,  
piridin-3-ilo,  
6-fluoro-piridin-3-ilo,  
6-metoxipiridin-3-ilo,  
5 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,  
1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,  
1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,  
5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,  
imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo,  
10 [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,  
3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,  
3-oxo-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,  
2-metil-3-oxo-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-ilo,  
4-aminoquinazolin-6-ilo,  
15 2-(acetilamino)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo,  
3-aminoimidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo,  
3-carboxipirazolo[1,5-*a*]piridin-5-il,  
5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo,  
[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-ilo,  
20 [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-ilo, y  
pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-ilo.

18. El compuesto de la reivindicación 17 en el que W es CH<sub>2</sub> y X es CHF o  
CF<sub>2</sub>.  
25

19. El compuesto de la reivindicación 17 de la fórmula estructural  
seleccionada del grupo que consta de:



| <u>R<sup>4</sup></u> | <u>R<sup>2</sup></u> | <u>X</u>         |
|----------------------|----------------------|------------------|
| fenilo               | Me                   | ( <i>S</i> )-CHF |

|                                 |    |         |
|---------------------------------|----|---------|
| 4-(SO <sub>2</sub> Me)-fenilo   | Me | (S)-CHF |
| 3-(SO <sub>2</sub> Me)-fenilo   | Me | (S)-CHF |
| pirazin-5-ilo                   | Me | (S)-CHF |
| 3-cloropiridin-4-ilo            | Me | (S)-CHF |
| 2,4-difluorofenilo              | Me | (S)-CHF |
| 3,4-difluorofenilo              | Me | (S)-CHF |
| 2,5-difluorofenilo              | Me | (S)-CHF |
| 3,5-difluorofenilo              | Me | (S)-CHF |
| 3-(etoxicarbonil)fenilo         | Me | (S)-CHF |
| 4-(etoxicarbonil)fenilo         | Me | (S)-CHF |
| 3-(NHSO <sub>2</sub> Me)-fenil  | Me | (S)-CHF |
| 4-(NHSO <sub>2</sub> Me)-fenilo | Me | (S)-CHF |
| 4-CO <sub>2</sub> H-fenilo      | Me | (S)-CHF |
| piridin-3-ilo                   | Me | (S)-CHF |
| 6-OMe-piridin-3-ilo             | Me | (S)-CHF |
| 2-Cl-fenilo                     | Me | (S)-CHF |
| 2-F-fenilo                      | Me | (S)-CHF |
| 3-CN-fenilo                     | Me | (S)-CHF |
| piridin-4-ilo                   | Me | (S)-CHF |
| piridin-2-ilo                   | Me | (S)-CHF |

|                                                               |                        |         |
|---------------------------------------------------------------|------------------------|---------|
| 2,4-difluorofenilo                                            | Ciclopropil-<br>metilo | (S)-CHF |
| 3-(MeSO <sub>2</sub> )fenil                                   | Ciclopropil-<br>metil  | (S)-CHF |
| 4-fluoro-(3-tetrazol-5-il)fenilo                              | Me                     | (S)-CHF |
| 3-(aminosulfonil)fenilo                                       | Me                     | (S)-CHF |
| 2-fluoro-(5-tetrazol-5-il)fenilo                              | Me                     | (S)-CHF |
| 3-hidroxifenilo                                               | Me                     | (S)-CHF |
| 6-fluoropiridin-3-ilo                                         | Me                     | (S)-CHF |
| 3-(aminocarbonil)fenilo                                       | Me                     | (S)-CHF |
| 3-(fenilaminocarbonil)fenilo                                  | Me                     | (S)-CHF |
| 4-fluoro-3-(5-oxo-4,5-dihidro-<br>1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo | Me                     | (S)-CHF |
| 3-[(tiazol-2-<br>il)aminocarbonil]fenilo                      | Me                     | (S)-CHF |
| 3-[(tetrazol-5-<br>il)aminocarbonil]fenilo                    | Me                     | (S)-CHF |
| imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-6-ilo                          | Me                     | (S)-CHF |
| 2-metoxifenilo                                                | Me                     | (S)-CHF |
| 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-<br>oxadiazol-2-il)fenilo          | Me                     | (S)-CHF |
| 3-(5-etoxi-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-<br>il)fenilo          | Me                     | (S)-CHF |

|                                                                |                   |                 |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|
| 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                          | Me                | (S)-CHF         |
| quinolin-6-ilo                                                 | Me                | (S)-CHF         |
| 3-(2-oxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -imidazol-4-il)fenilo          | Me                | (S)-CHF         |
| 2-metilfenilo                                                  | Me                | (S)-CHF         |
| 2-(trifluorometil)fenilo                                       | Me                | (S)-CHF         |
| 3-[5-(trifluorometil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]fenilo    | Me                | (S)-CHF         |
| 4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilo                              | Me                | (S)-CHF         |
| 4-fluorofenilo                                                 | CONHEt            | (S)-CHF         |
| 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                         | Et                | (S)-CHF         |
| 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                                 | Et                | (S)-CHF         |
| 3-(trifluorometil)[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | Me                | (S)-CHF         |
| 4-fluorofenilo                                                 | CONH <sub>2</sub> | (S)-CHF         |
| 3-oxo-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]piridin-6-ilo  | Me                | (S)-CHF         |
| 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                         | Me                | CF <sub>2</sub> |
| 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                                 | Me                | CF <sub>2</sub> |

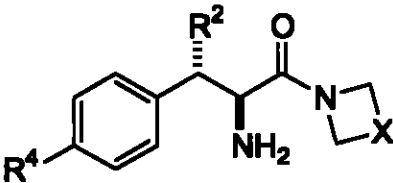
|                                                              |                                 |                 |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|
| 4-aminoquinazolin-6-ilo                                      | Me                              | (S)-CHF         |
| 5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo               | Me                              | (S)-CHF         |
| 4-fluorofenilo                                               | (pirrolidin-1-il)carbonilo      | (S)-CHF         |
| 4-fluorofenilo                                               | (azetidin-1-il)carbonilo        | (S)-CHF         |
| 2-(acetilamino)imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo                   | Me                              | (S)-CHF         |
| 2-metil-3-oxo-2,3-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-ilo | Me                              | (S)-CHF         |
| 3-aminoimidazo[1,2-a]piridin-6-ilo                           | Me                              | (S)-CHF         |
| 4-fluorofenilo                                               | [(tetrazol-5-il)amino]carbonilo | (S)-CHF         |
| 4-fluorofenilo                                               | CONHMe                          | (S)-CHF         |
| 4-fluorofenilo                                               | CONEt <sub>2</sub>              | (S)-CHF         |
| 4-fluorofenilo                                               | COOMe                           | (S)-CHF         |
| [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-ilo                          | Me                              | (S)-CHF         |
| 4-fluorofenilo                                               | COOH                            | CH <sub>2</sub> |
| 4-fluorofenilo                                               | COOH                            | CF <sub>2</sub> |
| 4-fluorofenil                                                | CONMe <sub>2</sub>              | CH <sub>2</sub> |

|                                                  |                    |                  |
|--------------------------------------------------|--------------------|------------------|
| 3-carboxipirazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-5-ilo   | Me                 | ( <i>S</i> )-CHF |
| 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                   | Me                 | CH <sub>2</sub>  |
| 4-fluorofenilo                                   | Me                 | ( <i>S</i> )-CHF |
| 3-carboxifenil                                   | Me                 | ( <i>S</i> )-CHF |
| 3-(tetrazol-5-il)fenilo                          | Me                 | ( <i>S</i> )-CHF |
| 3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenilo | Me                 | ( <i>S</i> )-CHF |
| 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo                   | Me                 | ( <i>S</i> )-CHF |
| 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo           | Ciclopropil-metilo | ( <i>S</i> )-CHF |
| 5-bromo-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo           | Me                 | ( <i>S</i> )-CHF |
| 3-[( <i>terc</i> -butilamino)carbonil]fenilo     | Me                 | ( <i>S</i> )-CHF |
| 3-[[[(trifluorometil)sulfonil]amino]fenilo       | Me                 | ( <i>S</i> )-CHF |
| [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]piridin-6-ilo     | Me                 | ( <i>S</i> )-CHF |
| 4-fluorofenilo                                   | COOH               | ( <i>S</i> )-CHF |
| 4-fluorofenilo                                   | CONMe <sub>2</sub> | ( <i>S</i> )-CHF |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo     | CONMe <sub>2</sub> | ( <i>S</i> )-CHF |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-ilo     | CONMe <sub>2</sub> | ( <i>S</i> )-CHF |
| pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-5-ilo          | CONMe <sub>2</sub> | ( <i>S</i> )-CHF |

|                                              |                                    |                 |
|----------------------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | CONMe <sub>2</sub>                 | CF <sub>2</sub> |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-7-ilo | CONMe <sub>2</sub>                 | CF <sub>2</sub> |
| pirazolo[1,5- <i>a</i> ]pirimidin-5-ilo      | CONMe <sub>2</sub>                 | CF <sub>2</sub> |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | CONMe <sub>2</sub>                 | CH <sub>2</sub> |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | (3-fluoro-azetindin-1-il)carbonilo | CH <sub>2</sub> |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | (pirrolidina-1-il)carbonilo        | CF <sub>2</sub> |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | CONMeCH <sub>2</sub><br>Ph         | CF <sub>2</sub> |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | (morfolin-1-il)carbonilo           | CF <sub>2</sub> |

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 16 de la fórmula estructural  
5 seleccionada del grupo que consta de:



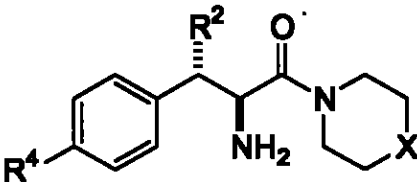
| <u>R<sup>4</sup></u> | <u>R<sup>2</sup></u> | <u>X</u> |
|----------------------|----------------------|----------|
| 4-fluorofenilo       | Me                   | CHF      |
| 1-metil-6-oxo-1,6-   | Me                   | CHF      |

200

|                                              |                    |     |
|----------------------------------------------|--------------------|-----|
| dihidropiridin-3-ilo                         |                    |     |
| [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | Me                 | CHF |
| imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-6-ilo         | Me                 | CHF |
| 4-fluorofenilo                               | COOH               | CHF |
| 4-fluorofenilo                               | CONMe <sub>2</sub> | CHF |
| [1,2,4]triazolo[1,5- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | CONMe <sub>2</sub> | CHF |

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de la reivindicación 16 de la fórmula estructural  
5 seleccionada del grupo que consta de:



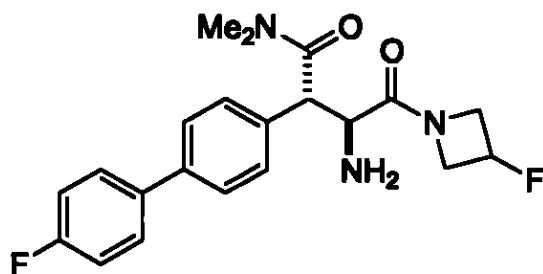
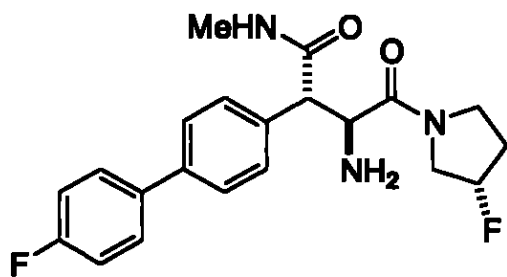
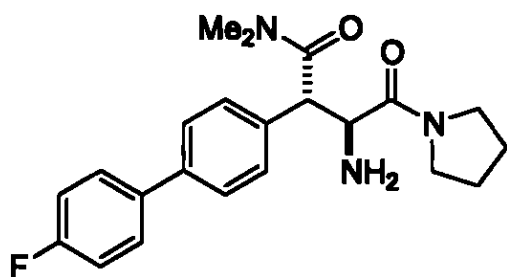
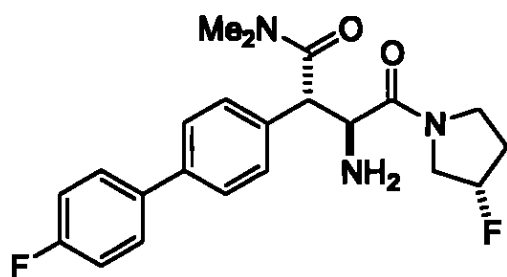
|                                              |                      |          |
|----------------------------------------------|----------------------|----------|
| <u>R<sup>4</sup></u>                         | <u>R<sup>2</sup></u> | <u>X</u> |
| 4-fluorofenilo                               | Me                   | CHF      |
| 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo       | Me                   | CHF      |
| [1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i> ]piridin-6-ilo | Me                   | CHF      |
| imidazo[1,2- <i>a</i> ]piridin-6-ilo         | Me                   | CHF      |

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

207

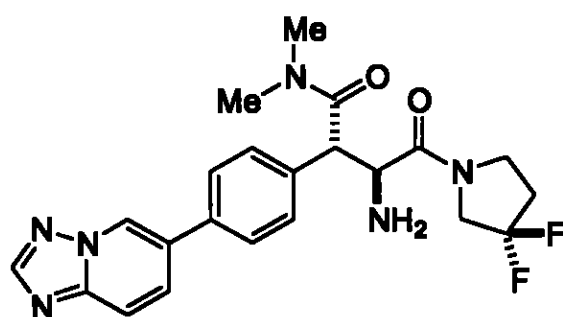
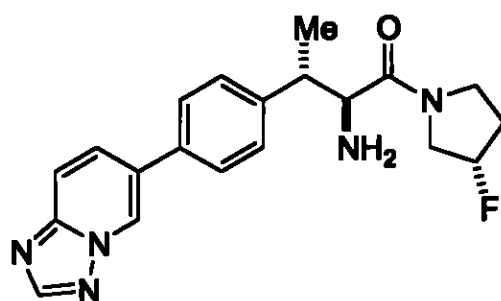
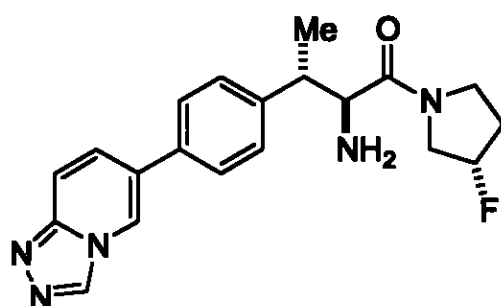
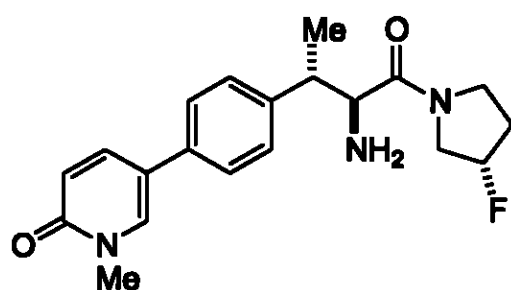
22. El compuesto de la reivindicación 16 seleccionado del grupo que consta

de

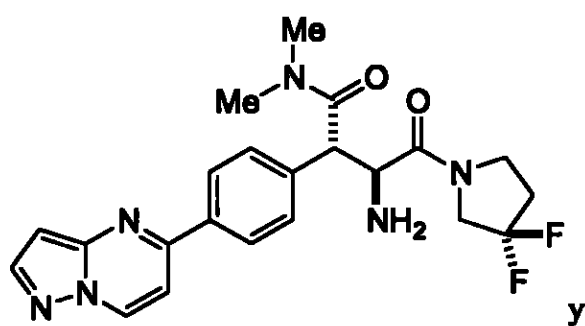
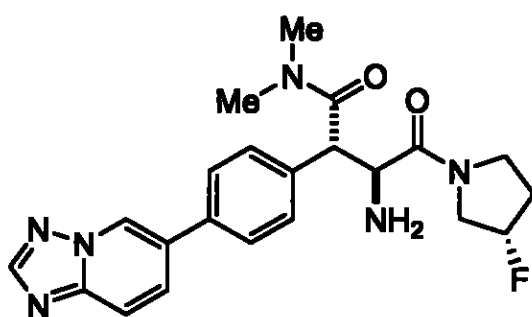
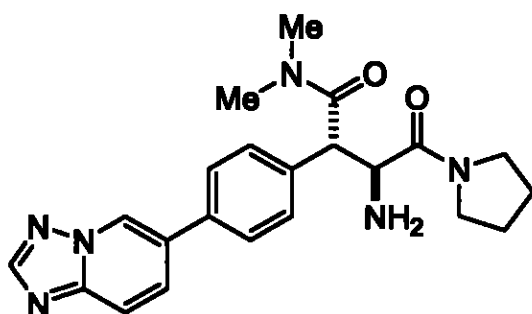
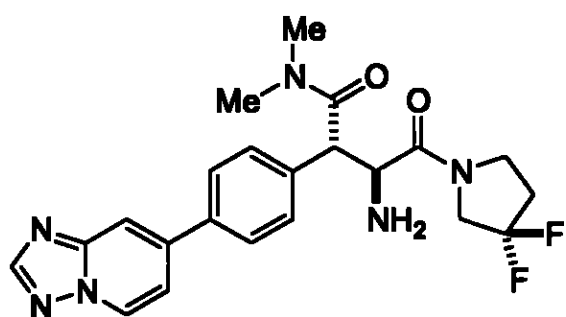


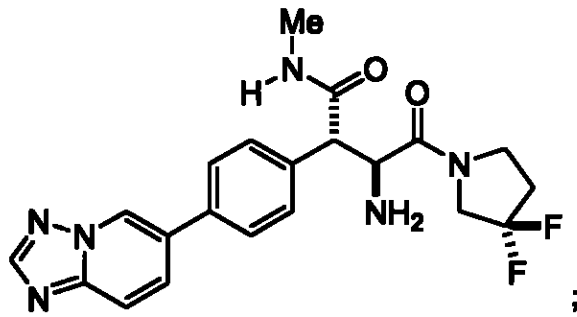
5

202



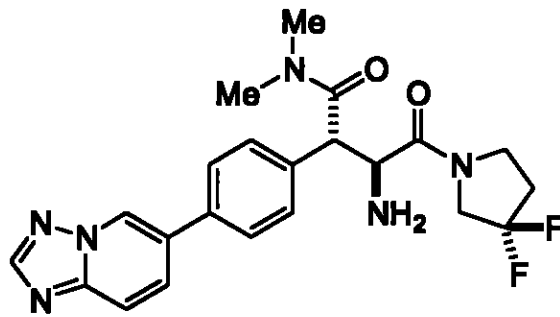
204





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

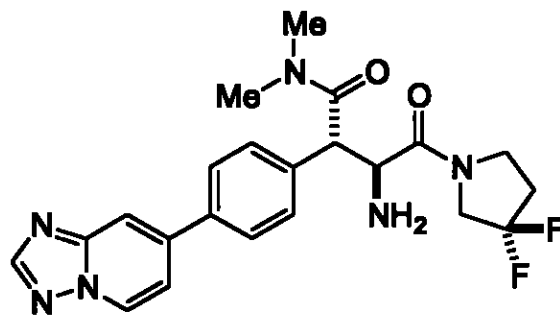
23. El compuesto de la reivindicación 22 el cual es



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de la reivindicación 22 el cual es

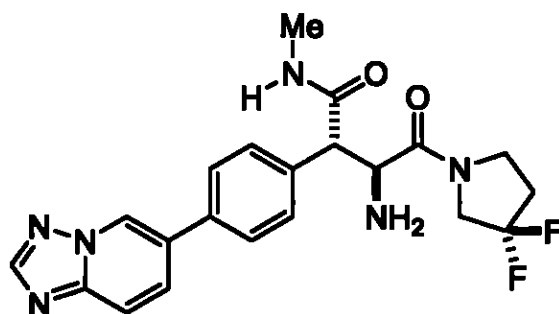


10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

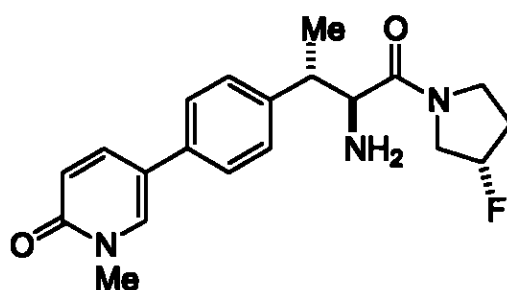
25. El compuesto de la reivindicación 22 el cual es

205



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

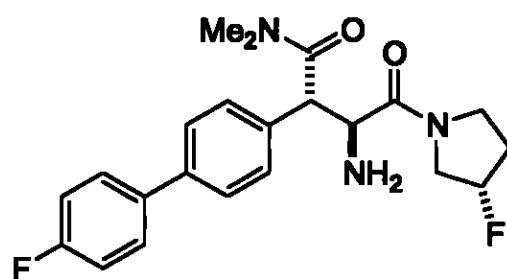
26. El compuesto de la reivindicación 22 el cual es



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El compuesto de la reivindicación 22 el cual es



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

28. Una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 29. Un procedimiento para tratar la diabetes en un mamífero en necesidad del mismo el cual comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

207

30. Un procedimiento para tratar la diabetes no insulino dependiente (tipo 2) en un mamífero en necesidad del mismo el cual comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

5

31. Un procedimiento para tratar hiperglucemia en un mamífero en necesidad del mismo el cual comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

10

32. Un procedimiento para tratar obesidad en un mamífero en necesidad del mismo el cual comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.



15

33. Un procedimiento para tratar diabetes en un mamífero en necesidad del mismo que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con el agonista dual de PPAR $\alpha/\gamma$  KRP-297.

20

34. Un procedimiento para tratar diabetes en un mamífero en necesidad del mismo que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con metformina.

509  
201

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO Folios: 288  
Radicación: 05042966 00000000  
Fecha (AUE): 2005-05-24 17:15:04  
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NULI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



## REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ [ X ]

MODELO DE UTILIDAD ☐ [ ]

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

COMPLETA ☒ [ X ]

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 ☐ [ ]

Claudia M Nsua  
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](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

2020  
Bogotá, D.C.,

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

Oficio N°

13030

|                |                            |                   |
|----------------|----------------------------|-------------------|
| <b>ASUNTO:</b> | Radicación N°              | 05-42906          |
|                | Solicitud internacional    | PCT/US2003/034924 |
|                | Fecha inicio fase nacional | 07/06/2005        |
|                | Trámite                    | 011               |
|                | Evento                     | 379               |
|                | Actuación                  | 430               |
|                | Folios                     | 001               |

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

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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

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

  
**ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

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

17 JUL 2005