



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-112546

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS TERAPÉUTICOS

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC

AGIK 31/496; AGIP 3/10.

DIRECCIÓN: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 E.U.A

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 02 de noviembre de 1986

P2006/000213

55

OLARTERAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-112546-00000-0000
Fec: 2005-11-09 17:27:18 Dep. 2020 NUECREACIONES
TCL 11 PATENTE Y
EVE 379 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folio: 150

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

12/12/06

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: BERNARD HULIN, DAVID WALTER PIOTROWSKI

Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos
de América.

Nacionalidad o Domicilio: FRANCES Y ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001194

Fecha Abril 29, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/116014

Fecha Diciembre 8, 2005

4

Título (54) COMPUESTOS TERAPEUTICOS

Clasificación Internacional (51) C07D 403/14, 401/14, 417/14, 413/14,
487/04, 498/04, A61K 31/496, A61P 3/10, C07D 487/04, 241/00, 235/00,
487/04, 249/00, 241/00, 498/04.

Prioridad
SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Mayo 12, 2004

Marzo 21, 2005

(31) Número de Solicitud

60/570.300

60/664.305

5

Comprobante de pago No. 06 -84.309

Fecha

Octubre 31, 2006

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.

☒

Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06051744 Adjunto copia simple

☒

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, dibujos).

☒

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.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-112546-00000-0000
Fec: 2006-11-03 17:27:16 Dep. 2020 NUECREACIONES
TR. 11 PATENTE VII
EN: 379 FASERACIONALI
AD: 411 PRESENTACION Folios: 180

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 04.307
FECHA : OCTUBRE 31 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198875	31/10/2006	3,704.000.

C O N C E P T O

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

4

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por **Grover F. Fuller, Jr.** el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr.**, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por **Susan Z. Killian**, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mí el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian


SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. G. 0138
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCIÓN No. 0138 del 11 de febrero de 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRÉS RIVERA FELIZAS
C. C. P. 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RECIBI DE HOMOLOGACION DE FIRMAS 11/11/2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

1

- El presente documento público**

3. Que actuó en su calidad de: **Escribano del Condado**

- Se certificó:**

6. El 22 de noviembre de 2005

- 8. Bajo el Número NYC-10404952A**

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:

Dr.
Dr. Andrés Bueda

SERGIO APONTE BUENA IGLESIAS
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
 PERSONAL - INGLÉS / RUSOS - ESPAÑOL
 609-781-0000 / 609-781-0002
 1000 NORTH DECATUR STREET SUITE 1002
 CHICAGO IL 60610

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature



James Bizzari
Special Deputy Secretary of State

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zoraida Chahin
Zaira Ravid
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Camilo Álvarez
Felipe Mendez
Camilo Rodríguez
Santiago Parolo

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtenedor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,

By:

Grover F. Fuller, Jr.

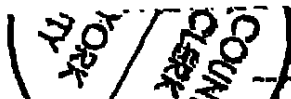
Vice President, Attorney-In-Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City/Country/Ciudad, País: New York, NY USA

State of New York
County of New York, } ss.



467518

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

Heiston Z. Kellian

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

FILE PAID \$3.00

MAY 22 2005

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of PFIZER PRODUCTS INC.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de de

3. That PFIZER PRODUCTS INC, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan E. Kilian



SUSAN E. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 6166116571
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and subscribed before me
this 17th day of Nov. 2005
Susan E. Kilian

11

**El suscrito GEORGE ANDREW LEWIS Notario Público de Town de Slough
en Berkshire, debidamente autorizado bajo juramento, ejerciente de dicha
ciudad,**

**por el presente certifico y testifico que las firmas del documento precedente
son auténticas.**

CESION

**EN FE DE LO CUAL firmo y de mi puño y letra y estampo mi Sello oficial
en la antedicha ciudad de Slough, el 5 de septiembre de 2006.**

**GEORGE ANDREW LEWIS
Notario Público
(Sello Oficial)**

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. **País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte**

El presente documento público

2. **Fue firmado por: George Andrew Lewis**

3. **Que actuó en su calidad de Notario Público**

4. **Lleva el sello del mencionado Notario Público**

Se certifico

5. **En Londres**

6. **El 06 de septiembre de 2006**

7. **Por parte del Principal Secretario de Estado de su Majestad para**

Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.

8. **Bajo el Número H182475**

9. **Lleva el Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la**

Mancomunidad de Londres.

10. **Firmado por R. Bawden**

Secretario de Estado.

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER PRODUCTS INC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del **Estado de Connecticut, Estados Unidos de América**. cuya dirección postal completa es **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMPUESTOS TERAPEUTICOS** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER PRODUCTS INC**, de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Bernard HULIN 18 de abril 2005 – Groton, CT, USA.
Lugar, fecha y firma – Bernard HULIN

(Fdo) David Walter PIOTROWSKI 7 de abril 2005 – Groton, CT, USA.
Lugar, fecha y firma – David Walter PIOTROWSKI

19

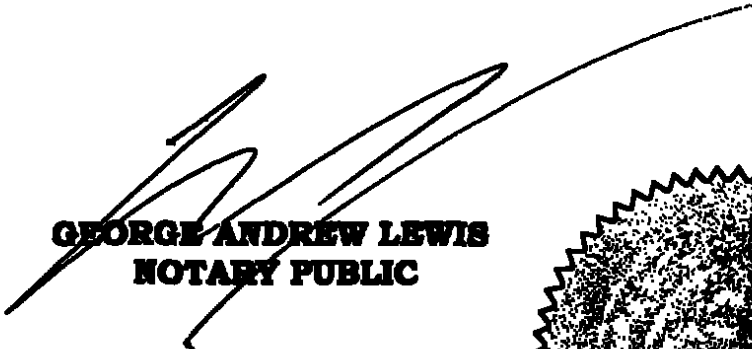
I, GEORGE ANDREW LEWIS, Notary Public of the Town of Slough in
Berkshire, duly admitted and sworn, practising in the said Town,

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signature/s stated on the attached document presented before me are
genuine.

ASSIGNMENT

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Slough aforesaid, this 5th day of September Two
Thousand and Six


GEORGE ANDREW LEWIS
NOTARY PUBLIC



5493

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **George Andrew Lewis**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres **Certified/Attesté**
6. the/le **06 September 2006**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H132475**

9. Stamp: 10. Signature: **R. Bayden**
timbre:



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **THERAPEUTIC COMPOUNDS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Bernard Hulin
Place, date and signature - Bernard HULIN



David Walter Piotrowski
Place, date and signature - David Walter PIOTROWSKI



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/116014 A1

(51) International Patent Classification: C07D 483/14,
401/14, 417/14, 413/14, 487/04, 498/04, A61K 31/496,
A61P 3/10, (37D) 487/04, 341/01, 335/10, 487/04, 249/01,
341/00, 498/04

(74) Agent: FULLER, Groves, R., Jr. et al.; c/o
LAWRENCE, Jackle, Pitzer Inc. MSN260-1615, Eastern
Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2005/001194

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): 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, GR, GU, HN, ID, IL, IN, IR, JP, KR,
KZ, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 29 April 2005 (29.04.2005)

(23) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data
60/570,300 12 May 2004 (12.05.2004) US
60/664,305 21 March 2005 (21.03.2005) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. (US/US); Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

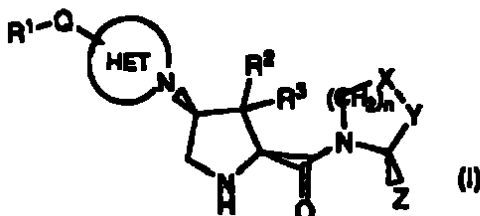
(72) Inventors and
(73) Inventor/Applicants (for US only): HUIJIN, Bernard
(US/US); Pfizer Global Research & Development, Eastern
Point Road, Groton, CT 06340 (US); PIOTROWSKI,
David, Walter (US/US); Pfizer Global Research & Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

Published
— with international search report

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

WO 2005/116014 A1

(54) Title: PROLINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITORS



(57) Abstract: The invention provides compounds of formula
(I), prodrugs and stereoisomers thereof, and the pharmaceutically
acceptable salts of the compounds, prodrugs, and stereoisomers,
wherein R¹, R², R³, HET, a, Q, X, Y, and Z are as described
herein; compositions thereof; and uses thereof in treating diabetic
complications including diabetic neuropathy, diabetic nephropathy,
diabetic microangiopathy, and the like.

PROLINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS DIPEPTIDYL PEPTIDASE IV INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to selective inhibitors of the enzyme dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV),

- 5 pharmaceutical compositions thereof, and uses thereof for treating diseases and conditions associated with proteins that are subject to processing by DPP-IV.

BACKGROUND OF THE INVENTION

- DPP-IV (EC 3.4.14.5) is a serine protease that preferentially hydrolyzes an N-terminal dipeptide from
10 proteins having proline or alanine in the 2-position. DPP-IV is believed to be involved in diabetes, glucose tolerance, obesity, appetite regulation, lipidemia, osteoporosis, neuropeptide metabolism and T-cell activation, among others. Accordingly, administration of DPP-IV inhibitors *in vivo* prevents N-terminal degradation of substrate peptides, thereby resulting in higher circulating concentrations of such peptides, and therapeutic benefits associated with such elevated concentrations.

- 15 DPP-IV has been implicated in the control of glucose homeostasis because its substrates include the incretin peptides glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and gastric inhibitory polypeptide (GIP). Cleavage of the N-terminal amino acids from these peptides renders them functionally inactive. GLP-1 has been shown to be an effective anti-diabetic therapy in Type 2 diabetic patients and to reduce the meal-related insulin requirement in Type 1 diabetic patients. GLP-1 and/or GIP are believed to regulate satiety,
20 lipidemia and osteogenesis. Exogenous GLP-1 has been proposed as a treatment for patients suffering from acute coronary syndrome, angina and ischemic heart diseases.

- Administration of DPP-IV inhibitors *in vivo* prevents N-terminal degradation of GLP-1 and GIP, resulting in higher circulating concentrations of these peptides, increased insulin secretion and improved glucose tolerance. On the basis of these observations, DPP-IV inhibitors are regarded as agents for the
25 treatment of Type 2 diabetes, a disease in which glucose tolerance is impaired. In addition, treatment with DPP-IV inhibitors prevents degradation of Neuropeptide Y (NPY), a peptide associated with a variety of central nervous system disorders, and Peptide YY which has been linked to gastrointestinal conditions such as ulcers, irritable bowel diseases, and inflammatory bowel disease.

- In spite of the early discovery of insulin and its subsequent widespread use in the treatment of
30 diabetes, and the later discovery of and use of sulfonylureas (e.g. chlorpropamide, tolbutamide, acetohexamide, biguanides (e.g., phenformin), metformin, thiazolidinediones (e.g., rosiglitazone), and pioglitazone as oral hypoglycemic agents, the treatment of diabetes remains less than satisfactory.

- The use of insulin, necessary in Type 1 diabetic patients and about 10% of Type 2 diabetic patients in whom currently available oral hypoglycemic agents are ineffective, requires multiple daily doses, usually by self-injection. Determination of the appropriate dosage of insulin necessitates frequent
35 estimations of the glucose concentration in urine or blood. The administration of an excess dose of insulin causes hypoglycemia, with consequences ranging from mild abnormalities in blood glucose to coma, or even death.

- Treatment of Type 2 diabetes usually comprises a combination of diet, exercise, oral agents, and in
40 more severe cases, insulin. However, the clinically available hypoglycemics can have side effects that limit their use. A continuing need for hypoglycemic agents, which may have fewer side effects or succeed where others fail, is clearly evident.

Poorly controlled hyperglycemia is a direct cause of the multiplicity of complications (cataracts, neuropathy, nephropathy, retinopathy, cardiomyopathy) that characterize advanced Type 2 diabetes. In addition, Type 2 diabetes is a comorbid disease that frequently confounds hyperlipidemia, atherosclerosis and hypertension, adding significantly to the overall morbidity and mortality attributable to those diseases.

Epidemiological evidence has firmly established hyperlipidemia as a primary risk factor for cardiovascular disease (CVD) due to atherosclerosis. Atherosclerosis is recognized to be a leading cause of death in the United States and Western Europe. CVD is especially prevalent among diabetic subjects, at least in part because of the existence of multiple independent risk factors such as glucose intolerance, left ventricular hypertrophy and hypertension in this population. Successful treatment of hyperlipidemia in the general population, and in diabetic subjects in particular, is therefore of exceptional medical importance.

Hypertension (high blood pressure) is a condition that can occur in many patients in whom the causative agent or disorder is unknown. Such "essential" hypertension is often associated with disorders such as obesity, diabetes, and hypertriglyceridemia and it is known that hypertension is positively associated with heart failure, renal failure, and stroke. Hypertension can also contribute to the development of atherosclerosis and coronary disease. Hypertension, together with insulin resistance and hyperlipidemia, comprise the constellation of symptoms that characterize metabolic syndrome, also known as insulin resistance syndrome (IRS) and Syndrome X.

Obesity is a well-known and common risk factor for the development of atherosclerosis, hypertension, and diabetes. The incidence of obesity and its related sequelae is increasing worldwide. Currently, few pharmacological agents are available that reduce adiposity effectively and acceptably.

Osteoporosis is a progressive systemic disease characterized by low bone density and microarchitectural deterioration of bone tissue, with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture. Osteoporosis and the consequences of compromised bone strength are a significant cause of frailty, and of increased morbidity and mortality.

Heart disease is a major health problem throughout the world. Myocardial infarctions are a significant source of mortality among those individuals with heart disease. Acute coronary syndrome denotes patients who have or are at high risk of developing an acute myocardial infarction (MI).

Though there are therapies available for the treatment of diabetes, hyperglycemia, hyperlipidemia, hypertension, obesity, and osteoporosis there is a continuing need for alternative and improved therapies.

Various indications for DPP-IV inhibitors are discussed in Augustyns, et al., *Curr. Medicinal Chem.*, **5**, 311 (1998); Ohnuki, et al., *Drugs of the Future*, 1999, **24**, 665-670 (1999); Villhauer, et al., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, **36**, 191-200 (2001); Drucker, *Expert Opin. Invest. Drugs*, **12**, 87-100 (2003); and Waldeman, et al., *Curr. Opin. Invest. Drugs*, **4**, 412-420 (2003).

Orally administered compounds that inhibit DPP-IV have recently been prepared, such as those disclosed in International Application WO 02/14271.

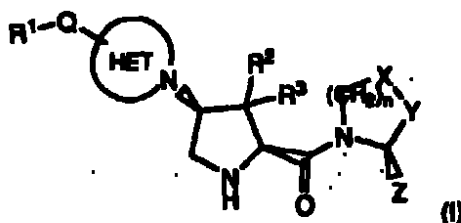
DPP-IV inhibitors, such as those disclosed in WO 02/14271, are believed to act by inhibiting the degradation of the natural hormones, GLP-1 and GIP. Therefore, it is important that a suitable concentration of the DPP-IV inhibitor be available in plasma to inhibit DPP-IV coincidentally with the

secretion of these GLP-1 and GIP hormones. To achieve such plasma concentrations, it is preferred that the DPP-IV inhibitor compounds maintain a higher plasma concentration over time than that which would be expected for other DPP-IV inhibitor compounds, such as those disclosed in WO 02/14271.

Therefore, what is needed is an orally administered DPP-IV inhibitor compound that has equivalent or better DPP-IV inhibitory activity and that maintains a higher plasma concentration over time.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds having the structure of Formula (I)



or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug, or a solvate of said compound, prodrug or salt, wherein:

R^1 is $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_1-C_6)$ alkoxy, $-(C_1-C_6)$ arylalkyl, $-NR^aR^b$, hydroxy, cyano, aryl, or heteroaryl, wherein said $-(C_1-C_6)$ alkyl, said aryl, or said heteroaryl is optionally substituted independently with one to three $-COOH$, $-C(O)(C_1-C_6)$ alkoxy, $-C(O)(C_1-C_6)$ alkyl, $-C(O)NR^aR^b$, cyano, halogen, nitro, trifluoromethyl, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_1-C_6)$ alkoxy, $-(C_2-C_6)$ cycloalkyl, or phenyl, and wherein R^a and R^b are, independently, hydrogen, $-(C_1-C_6)$ alkyl, aryl, or heteroaryl, or R^a and R^b , taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a four- to six-membered heterocyclic ring, wherein said ring optionally incorporates an additional one or two nitrogen, oxygen, or sulfur ring heteroatoms;

R^a and R^b are, independently, hydrogen, halogen, $-(C_1-C_6)$ alkyl, or $-(C_2-C_6)$ cycloalkyl;

Q is a covalent bond, $-C(O)-$, or $-SO_2-$;

HET is a heterocycloalkyl ring moiety, optionally substituted with: (A) one to four $-(C_1-C_6)$ alkyl, optionally substituted with one to six halogen atoms, $-(C_1-C_6)$ alkoxy, cyano, halogen, hydroxy, or $-NR^aR^b$, or (B) $-(C_1-C_6)$ arylalkyl, optionally substituted with one to six halogen atoms, $-(C_1-C_6)$ alkoxy, cyano, halogen, hydroxy, or $-NR^aR^b$;

n is zero or one;

X is $-CH_2-$, $-CHF-$, or $-CF_2-$ and Y is $-CH_2-$, $-CHF-$, or $-CF_2-$, provided that when n is one X and Y are not both CH_2 and when n is zero X is $-CH_2-$; and

Z is hydrogen or cyano.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or prodrug, or a solvate of the compound, prodrug or salt, and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle, diluent or excipient.

The present invention further relates to a method of treating diabetes comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or of the prodrug, or a solvate of the compound, prodrug or salt. Preferably, the type of diabetes treated is Type 2 diabetes.

18

The present invention additionally relates to a method of treating a condition mediated by dipeptidyl peptidase-IV in a mammal comprising administering to said mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug, or a solvate of said compound, prodrug or salt.

The compounds, and pharmaceutical compositions, of the present invention are useful for the treatment of diabetes, preferably Type 2 diabetes.

The compounds, and pharmaceutical compositions, of the present invention are also useful for the treatment of dipeptidyl peptidase-IV related conditions which include, but are not limited to, Type 2 diabetes; Type 1 diabetes, impaired glucose tolerance, hyperglycemia, metabolic syndrome (syndrome X and/or insulin resistance syndrome), glucosuria, metabolic acidosis, arthritis, cataracts, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic cardiomyopathy, obesity, conditions exacerbated by obesity, hypertension, hyperlipidemia, atherosclerosis, osteoporosis, osteopenia, frailty, bone loss, bone fracture, acute coronary syndrome, short stature due to growth hormone deficiency, infertility due to polycystic ovary syndrome, anxiety, depression, insomnia, chronic fatigue, epilepsy, eating disorders, chronic pain, alcohol addiction, diseases associated with intestinal motility, ulcers, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel syndrome; short bowel syndrome; and the prevention of disease progression in Type 2 diabetes.

DETAILED DESCRIPTION

The terms used to describe the present invention have the following meanings herein.

The phrase "pharmaceutically acceptable" indicates that the designated carrier, vehicle, diluent, excipient(s), and/or salt is generally chemically and/or physically compatible with the other ingredients comprising the formulation, and physiologically compatible with the recipient thereof.

The carbon atom content of the various hydrocarbon-containing moieties herein may be indicated by a prefix designating the minimum and maximum number of carbon atoms in the moiety, for example, the prefixes (C_a-C_b)alkyl, and C_{a-b}alkyl, indicate an alkyl moiety of the integer "a" to "b" carbon atoms, inclusive. Thus, for example, (C₁-C₆)alkyl and C₁₋₆alkyl refer to an alkyl group of one to six carbon atoms inclusive.

The term "alkyl" denotes a straight or branched chain of carbon atoms, wherein the alkyl group optionally incorporates one or more double or triple bonds, or a combination of double bonds and triple bonds. Examples of alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, vinyl, allyl, 2-methylpropenyl, 2-butenyl, 1,3-butadienyl, ethynyl, propargyl, and the like.

The term "alkoxy" refers to straight or branched, monovalent, saturated aliphatic chains of carbon atoms bonded to an oxygen atom that is attached to a core structure. Examples of alkoxy groups include methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, iso-butoxy, tert-butoxy, and the like.

The term "cycloalkyl" denotes a saturated monocyclic or bicyclic cycloalkyl group. Cycloalkyl groups may be optionally fused to aromatic hydrocarbons such as benzene to form fused cycloalkyl groups, such as indanyl and the like. Examples of cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and the like.

The term "halogen" or "halo" represents chloro, bromo, fluoro, and iodo atoms and substituents.

The term "aryl" denotes a monocyclic or polycyclic aromatic hydrocarbon group, for example, anthracenyl, fluorenyl, naphthyl, phenanthrenyl, phenyl, and the like.

The term "aryalkyl" means an alkyl group, as defined hereinabove, wherein at least one of the hydrogen atoms thereof has been substituted with an aryl group, also as defined hereinabove. Examples of aryalkyl groups include, *inter alia*, benzyl groups.

The term "heterocycloalkyl", as employed with reference to HET hereinabove, refers to a saturated four- to eight-membered heterocyclic ring system, optionally fused to a five- or six-membered aromatic or heteroaromatic ring system. Examples of heterocycloalkyl groups comprise homopiperazinyl, piperazinyl, piperidyl, pyrrolidinyl, azetidyl, 2-aza-bicyclo[2.2.1]heptanyl, 3-aza-bicyclo[3.1.0]hexanyl, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanyl, 5,6,7,8-tetrahydro-2H-imidazo[1,2-a]pyrazinyl, 5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazinyl, 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazinyl, 5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidyl, 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidyl, octahydropyrrolo[3,4-b]pyrrolyl, octahydropyrrolo[3,4-c]pyrrolyl, 6-azabicyclo[3.2.1]octanyl, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanyl, 2,3-dihydrospiro[indane-1,4'-piperidyl], spiro[indane-1,4'-piperidyl], 1-oxa-8-azaspiro[4.5]decanyl, 8-azabicyclo[3.2.1]octanyl, 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepinyl, hexahydro-2H-pyrrolo[3,4-d]isothiazolyl-1,1-dioxide, 2,7-diazaspiro[4.4]nonanyl, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-g][1,4]diazepinyl, 5,6-dihydro-5H-imidazo[1,2-a]pyrazinyl, 5,6-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazinyl, 7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-a]pyrimidyl, 7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidyl, pyrazolo[1,5-a]pyrimidyl, and the like.

The term "heteroaryl" denotes a monocyclic or polycyclic aromatic heterocyclic ring system. Examples of heteroaryl groups comprise benzisothiazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, cinnolinyl, furanyl, furopyridyl, imidazopyrimidyl, imidazolyl, indazolyl, indolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxadiazolyl, isoxazolyl, oxazolopyridyl, oxadiazolyl, oxazolyl, phthalazinyl, pteridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrrolopyrimidyl, pyrrolopyridyl, pyrazolopyrimidyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinoxalyl, quinazolyl, quinolyl, quinoxalinyl, tetrazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thiazolopyridyl, thienopyridyl, thienyl, triazinyl, triazolyl, 1,1-dioxo-1H-1,2-benzisothiazolyl, oxazolopyridyl, and the like.

The term "oxo", means a carbonyl group formed by the combination of a carbon atom and an oxygen atom.

The term "substituted" means that a hydrogen atom on a molecule has been replaced with a different atom or molecule. The atom or molecule replacing the hydrogen atom is denoted as a "substituent."

The symbol "-" represents a covalent bond.

The phrase "inert solvent" refers to a solvent, or mixture of solvents, that does not interact with starting materials, reagents, intermediates, or products in a manner that adversely affects their desired properties.

The terms "treating", "treated", or "treatment" as employed herein includes preventative (e.g., prophylactic), palliative, and curative uses or results.

The phrase "therapeutically effective amount" means an amount of a compound of the present invention that (i) treats or prevents the particular disease, condition, or disorder, (ii) attenuates,

ameliorates, or eliminates one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder, or (ii) prevents or delays the onset of one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder described herein.

The term "mammal" is an individual animal that is a member of the taxonomic class Mammalia. The class Mammalia includes, for example, humans, monkeys, chimpanzees, gorillas, cattle, swine, horses, sheep, dogs, cats, mice and rats. In the present invention, the preferred mammal is a human.

Preferably, the compounds of the present invention have the structure of Formula (I) wherein:

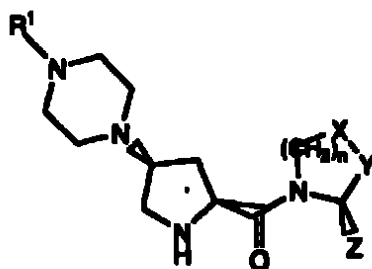
R^1 is aryl or heteroaryl, optionally substituted independently with one to three cyano, halogen, nitro, trifluoromethyl, $-(C_1-C_6)$ alkyl, $-(C_1-C_6)$ alkoxy, $-(C_3-C_6)$ cycloalkyl, or phenyl;

R^2 is -H or $-(C_1-C_6)$ alkyl;

R^3 is -H $-(C_1-C_6)$ alkyl; and

HET is azolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, 5,6-dihydro-8H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-yl, 5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl, or 7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-a]pyrimidin-6-yl.

More preferably, the compounds of the present invention have the structure of Formula (IA)



(IA)

wherein R^1 is benzothiazolyl, benzoxazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxazolopyridyl; pyrazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, quinoxalinyl, thiazolyl, triazinyl, or 1,1-dioxo-1H-1,2-benzothiazolyl.

In the present invention, it is preferred, for the compounds of Formula (IA), that R^1 is pyridinyl or pyrimidinyl and more preferred that R^1 is pyridinyl or pyrimidinyl, n is 1, X is $-CF_3$ and Y is $-CH_3$.

In the present invention, the compound (3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug, is most preferred.

In an alternate embodiment, a compound selected from the group consisting of:

((2S,4S)-4-(3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone,

(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone,

(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(4-methylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone,

((2S,4S)-4-(2-(trifluoromethyl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone,

((5S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone,

((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(2-trifluoromethyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone,

(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone,

5 ((2S,4S)-4-(2-cyclopropyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-pyrrolidin-2-yl)-(3-fluoro-azetidin-1-yl)-methanone,

(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(2-ethoxy-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone,

2-(4-((3S,5S)-5-(3-fluoro-azetidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl)-nicotinonitrile,
10 ((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone,

(3-fluoro-azetidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(2-trifluoromethyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone,

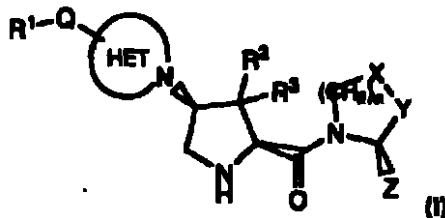
2-(4-((3S,5S)-5-((S)-3-fluoro-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl)-nicotinonitrile,

15 (3-fluoro-azetidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(2-trifluoromethyl-quinolin-4-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone,

((3R',4S'')-3,4-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(2-trifluoromethyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-pyrrolidin-3-yl)-methanone, and

20 ((3R',4S'')-3,4-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug, is preferred.

The compounds of the present invention contain all contain at least two stereogenic centers, specifically the (2S, 4S) pyrrolidin-2-yl, stereogenic centers shown below in Formula (I).



25 The compounds of the present invention may be resolved into the pure enantiomers by methods known to those skilled in the art, for example by formation of diastereoisomeric salts which may be separated, for example, by crystallization; formation of diastereoisomeric derivatives or complexes which may be separated, for example, by crystallization, gas-liquid or liquid chromatography; selective reaction of one enantiomer with an enantiomer-specific reagent, for example enzymatic esterification; or gas-
30 liquid or liquid chromatography in a chiral environment, for example on a chiral support for example silica with a bound chiral ligand or in the presence of a chiral solvent. It will be appreciated that where the desired stereoisomer is converted into another chemical entity by one of the separation procedures described above, a further step is required to liberate the desired enantiomeric form. Alternatively, the specific stereoisomers may be synthesized by using an optically active starting material, by asymmetric
35 syntheses using optically active reagents, substrates, catalysts or solvents, or by converting one stereoisomer into the other by asymmetric transformation.

Wherein said compounds contain one or more additional stereogenic centers, those skilled in the art will appreciate that all diastereoisomers and diastereoisomeric mixtures of the compounds illustrated and discussed herein are within the scope of the present invention. These diastereoisomers may be isolated by methods known to those skilled in the art, for example, by crystallization, gas-liquid or liquid chromatography. Alternatively, intermediates in the course of the synthesis may exist as racemic mixtures and be subjected to resolution by methods known to those skilled in the art, for example by formation of diastereoisomeric salts which may be separated, for example, by crystallization; formation of diastereoisomeric derivatives or complexes which may be separated, for example, by crystallization, gas-liquid or liquid chromatography; selective reaction of one enantiomer with an enantiomer-specific reagent, for example enzymatic esterification; or gas-liquid or liquid chromatography in a chiral environment, for example on a chiral support for example silica with a bound chiral ligand or in the presence of a chiral solvent. It will be appreciated that where the desired stereoisomer is converted into another chemical entity by one of the separation procedures described above, a further step is required to liberate the desired enantiomeric form. Alternatively, specific stereoisomers may be synthesized by asymmetric synthesis using optically active reagents, substrates, catalysts or solvents, or by converting one stereoisomer into the other by asymmetric transformation.

Certain compounds of Formula (I) may exist in different stable conformational forms which may be separable. Torsional asymmetry due to restricted rotation about an asymmetric single bond, for example because of steric hindrance or ring strain, may permit separation of different conformers. The present invention includes each conformational isomer of compounds of Formula (I) and mixtures thereof. Practitioners will appreciate that certain compounds of Formula (I) may exist in tautomeric form, i.e., that an equilibrium exists between two isomers which are in rapid equilibrium with each other. A common example of tautomerism is keto-enol tautomerism, i.e.,



Examples of such compounds of the present invention include, *inter alia*, hydroxypyridines (pyridones) and hydroxypyrimidines (pyrimidones). In particular, a person skilled in the art will recognize that a hydroxypyridine of the instant invention can exist as two separate tautomers, e.g.,



The degree to which one tautomer is present over the other depends upon various factors, including substitution pattern and solvent type. Other examples in accordance with the present invention will be recognized by those skilled in the art. All tautomeric forms of Formula (I) are included within the scope of the claimed invention.

The compounds of the present invention may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like, and it is intended that the invention embrace unsolvated forms, solvated forms and mixtures of solvated forms.

Certain compounds of Formula (I) and their salts and solvates may exist in more than one crystal form. Polymorphs of compounds represented by Formula (I) form part of this invention and may be prepared by crystallization of a compound of Formula (I) under different conditions. For example, using different solvents or different solvent mixtures for recrystallization; crystallization at different temperatures; various modes of cooling, ranging from very fast to very slow cooling during crystallization. Polymorphs may also be obtained by heating or melting a compound of Formula (I) followed by gradual or fast cooling. The presence of polymorphs may be determined by solid probe nmr spectroscopy, ir spectroscopy, differential scanning calorimetry, powder X-ray diffraction or such other techniques.

This invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those described by Formula (I), but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, sulfur and fluorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{34}S , ^{35}Cl , ^{125}I , ^{131}I , and ^{18}F respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of the compounds or of the prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^3H), and carbon-14 (i.e., ^{14}C), isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (i.e., ^2H), can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of Formula (I) of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

Pharmaceutically acceptable salts, as used herein in relation to compounds of the present invention, include pharmaceutically acceptable inorganic and organic salts of said compound. These salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of a compound, or by separately reacting the compound or prodrug with a suitable organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed. Representative salts include, but are not limited to, the hydrobromide, hydrochloride, hydroiodide, sulfate, bisulfate, nitrate, acetate, trifluoroacetate, oxalate, besylate, palmitate, pamate, malonate, stearate, laurate, maleate, borate, benzoate, lactate, phosphate, hexafluorophosphate, benzene sulfonate, tosylate, formate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mesylate, glucoheptonate, lactobionate and laurylsulphonate salts, and the like. These may also include cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like, as well as non-toxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations including, but not limited to, ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine,

triethylamine, ethylamine, and the like. For additional examples see, for example, Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

The compounds of the present invention may be isolated and used *per se* or in the form of their pharmaceutically acceptable salts or solvates. In accordance with the present invention, compounds with multiple basic nitrogen atoms can form salts with varying number of equivalents of acid. It will be understood by practitioners that all such salts are within the scope of the present invention.

A prodrug of a compound of Formula (I) may be one formed in a conventional manner with a functional group of the compound, such as with an amino, hydroxy or carboxy group. The term "prodrug" means a compound that is transformed *in vivo* to yield a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of the compound. The transformation may occur by various mechanisms, such as through hydrolysis in blood. A discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioavailable Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

For example, if a compound of the present invention incorporates an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as R-carbonyl, RO-carbonyl, NRR'-carbonyl where R and R' are each independently (C₁-C₁₂)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, benzyl, or R-carbonyl is a natural α-aminoacyl or natural α-aminoacyl-natural α-aminoacyl, -C(OH)C(O)OY' wherein Y' is H, (C₁-C₆)alkyl or benzyl, -C(OY₀)Y₁ wherein Y₀ is (C₁-C₆)alkyl and Y₁ is (C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₆)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminoalkyl, -C(Y₂)Y₃ wherein Y₂ is H or methyl and Y₃ is mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl.

Similarly, if a compound of the present invention contains an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C₁-C₆)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C₁-C₆)alkanoyl, α-amino(C₁-C₆)alkanoyl, arylacyl and α-aminoacyl, or α-aminoacyl-α-aminoacyl, where each α-aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, P(O)(OH)₂, -P(O)O(C₁-C₆)alkyl₂ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate).

If a compound of the present invention contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino(C₂-C₆)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₆)alkyl, N,N-di(C₁-C₆)alkylcarbamoyl-(C₁-C₆)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C₂-C₆)alkyl.

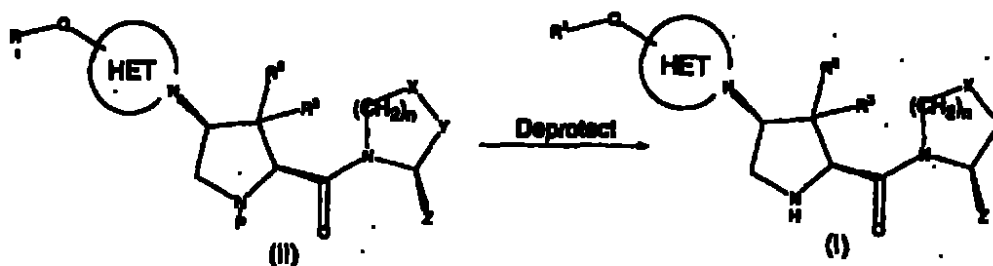
In general, the compounds of Formula (I) of this invention may be prepared by methods that include processes known in the chemical arts, particularly in light of the description contained herein. Certain processes for the manufacture of the compounds of Formula (I) of this invention are illustrated by the following reaction schemes. Other processes are described in the experimental section. The methods disclosed in the instant Schemes and Examples are intended for purposes of exemplifying the instant invention, and are not to be construed in any manner as limitations thereon.

Some of the starting compounds for the reactions described in the schemes and Examples are prepared as illustrated herein. All other starting compounds may be obtained from general commercial sources, such as Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO.

In the discussions below, the following abbreviations are used: BOC (*tert*-butoxycarbonyl), Cbz (benzyloxycarbonyl), DMF (N,N-dimethylformamide), NMP (N-methyl-2-pyrrolidinone), DMAC (N,N-dimethylacetamide), DME (dimethoxyethane), DMSO (dimethylsulfoxide), EtOAc (ethyl acetate), EtOH (ethanol), MeOH (methanol), TFA (trifluoroacetic acid), TFAA (trifluoroacetic anhydride), TEA (triethylamine), THF (tetrahydrofuran), DIPEA (diisopropylethylamine), EDC (1-(3-dimethylaminopropyl)-3-carbodimide), DCC (dicyclohexylcarbodiimide), CDI (1,1'-carbonyldiimidazole), HATU (O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate), HOAT (1-hydroxy-7-azabenzotriazole), HOBT (N-hydroxybenzotriazole), and EEDQ (2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydroquinoline).

A generalized method for preparing the compounds of formula (I) is depicted in Scheme 1 hereinbelow.

Scheme 1

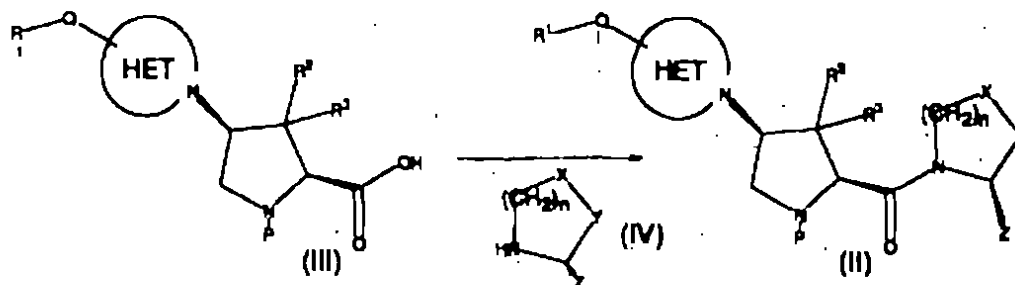


In Scheme 1, a compound of formula (II), prepared as described in Scheme 2, wherein P represents a nitrogen-protecting group, is deprotected according to known methods. If P represents BOC, deprotection is typically effected by first treating (II), dissolved in a solvent such as EtOAc, ether dioxane or water, with optional cooling at a suitable temperature, such as about 0°C, with acid (e.g., hydrogen chloride) for a suitable time, such as about 5 minutes to about an hour. The solution is allowed to warm to room temperature (RT), followed by stirring for an additional amount of time, typically an additional 30 minutes to about 16 hours. Preferably, the reaction mixture is stirred about 15 minutes, allowed to reach room temperature, then stirred an additional 30 minutes. Alternatively, (II) is dissolved in TFA and, after a suitable time (e.g., about 30 min to about 24 hours), excess TFA is removed *in vacuo*, and the residual product is triturated with a solvent such as ether. If P represents Cbz, deprotection may be performed by hydrogenolysis in the presence of catalyst, such as 10% palladium or palladium hydroxide, in a suitable solvent such as EtOH or EtOAc at a pressure of about 30 psi to about 60 psi, for a sufficient period of

time, usually overnight, at a temperature of between about 20° C and about 80° C. Preferably, hydrogenolysis is effected at a pressure of about 45 psi at room temperature.

The compounds of formula (II) may be prepared by coupling an appropriately-substituted carboxylic acid derivative (III) with an appropriately-substituted amine derivative (IV) as depicted hereinbelow in Scheme 2.

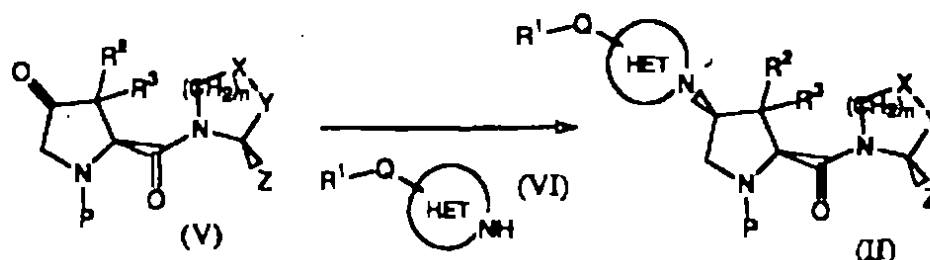
Scheme 2



The coupling is typically accomplished by combining (III) and (IV) in a reaction-inert solvent, preferably an aprotic solvent such as acetonitrile, dichloromethane, DMF, THF, or chloroform. A coupling agent, such as EDC, HATU, DCC, EEDQ, CDI, phthaloyl chloride or diethylphosphoryl cyanide is then added, optionally in the presence of a base, such as TEA or pyridine, and an optional adjuvant, such as HOBT or HOAT. The coupling is typically effected at a temperature of between about 0° C and about 50° C, for a suitable time, such as from about one hour and about 24 hours, for example about 18 hours. For a discussion of other conditions useful for coupling carboxylic acids see Houben-Weyl, Vol. XV, Part II, E. Wunsh, Ed., G. Thieme Verlag, (1974), Stuttgart; M. Bodansky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag Berlin (1984); and "The Peptides: Analysis, Synthesis and Biology" (ed. E. Gross and J. Molenhofer), Vols. 1-5 (Academic Press NY 1979-1983). The compounds of formulae (III) and (IV) may be prepared by known methods or, alternatively, according to the exemplary preparative procedures described hereinbelow. For exemplary preparations of formula (IV) amines, see PCT International Application Publication No. WO 2003/101856 and U.S. Pat. No. 6,710,040, the disclosure of which is incorporated herein by reference.

Alternatively, the compounds of formula (II) may be prepared as described below in Scheme 3.

Scheme 3

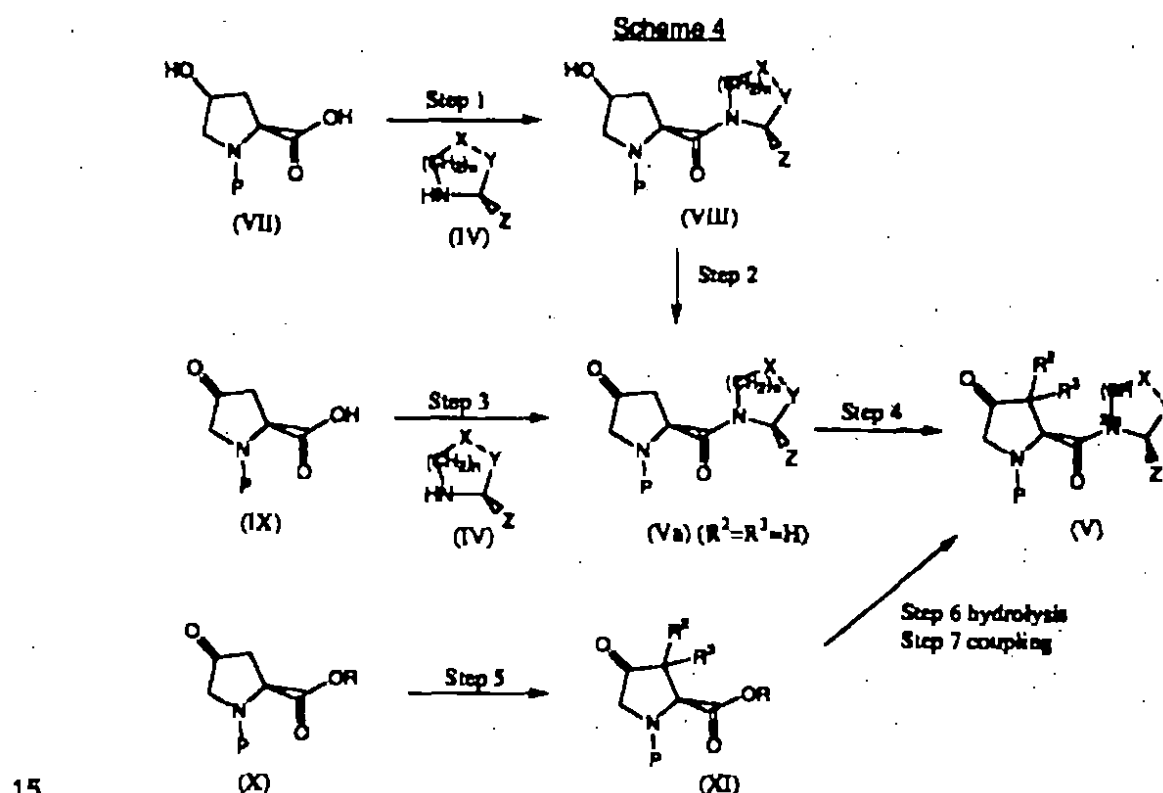


In Scheme 3, the compounds of formula (II) are prepared by reductive amination of a protected ketone (V), prepared as described hereinbelow in Scheme 4, with an appropriately-substituted heterocycloalkylamine (VI). Such amination reactions are well-known to one skilled in the art. See, for example, A.F. Abdel-Magid, et al., J. Org. Chem., 61, 3849 (1996); R.F. Borch, et al., J. Am. Chem. Soc., 93, 2897 (1971); and S. Bhattacharyya, et al., Synlett, 1079 (1995). The formula (VI) amines are well-known in the relevant art and may be obtained commercially or prepared by known methods. See,

for example, D.A. Horton, et al., Chem. Rev., **103**, 883-830 (2003), H. Fukui, et al, Heterocycles, **56**, 257-264 (2002), M.Y. Chu-Moyer, et al., J. Org. Chem., **60**, 5721-5726 (1995), and J.P. Yevich, et al., J. Med. Chem., **29**, 359-369 (1986).

Typically, (V) and (VI) are condensed in the presence of a reducing agent such as sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxyborohydride, tetramethylammonium triacetoxyborohydride, or hydrogen in the presence of a catalyst (10% Pd/C, platinum oxide, etc.), optionally in the presence of an acid (e.g. acetic acid (AcOH), hydrochloric acid, etc.). The coupling is normally effected in a reaction-inert solvent, such as 1,2-dichloroethane, THF, DMF, EtOH, or MeOH. The reaction is performed at a suitable temperature, such as 0 to 50°C, for a suitable period of time, such as between about one to about 24 hours, for example, about 16 hours.

The compounds of formula (V) may be prepared as described hereinbelow in Scheme 4, beginning with, as appropriate, commercially available carboxylic acid (VII), ketocarboxylic acid (IX), or ketoester (X).



In Scheme 4, Step 1, protected acid (VII) is coupled with amine (IV) as described hereinabove in Scheme 2 to afford alcohol (VIII).

In Scheme 4, Step 2, alcohol (VIII) is oxidized to ketone (Va) by treating (VIII) with an oxidizing agent in a reaction-inert solvent. Examples of appropriate oxidizing agents comprise pyridine/sulfur trioxide in DMSO; aqueous sodium hypochlorite in the presence of sodium bromide and TEMPO (2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy) free radical catalyst; chromium based reagents, such as chromium trioxide, pyridinium dichromate, or pyridinium chlorochromate; and oxalyl chloride in DMSO in the presence of a tertiary amine. Examples of reaction-inert solvents comprise dichloromethane, EtOAc, toluene, or pyridine. The oxidation is typically conducted at a temperature of between about -78°C and about 50°C,

for between about one and about 24 hours, for example, about 16 hours. Such oxidations are well-known to one skilled in the art. See, for example, M. Tamaid, et al., J. Org. Chem., 66, 3593 (2001) and X.-I. Qiu, et al., J. Org. Chem., 67, 7182 (2002).

In Scheme 4, Step 3, protected ketocarboxylic acid (IX) is first coupled with amine (IV), as described
5 hereinabove in Scheme 2, to afford (Va), which is then alkylated to afford ketone (V). The alkylation is typically effected by first forming an enamine by reacting ketone (Va) with a secondary amine, for example, pyrrolidine, piperidine or morpholine, followed by treatment with an alkylating agent, optionally in the presence of a base, such as potassium carbonate. Typically, the reaction is effected in a solvent such as benzene, toluene, acetonitrile, or dioxane. Such conversions are well-known to one skilled in the art. See, for example, G. Stork, et al., J. Am. Chem. Soc., 85, 207 (1963); M.W. Holladay, et al., J. Med.
10 Chem., 34, 455 (1991); and P. Baranclough, et al., Tetrahedron, 51, 4195 (1995).

In Scheme 4, Step 5, protected ketoester (X), wherein R represents an alkyl or arylalkyl moiety, is alkylated under the conditions previously described in Step 4 to afford ketoester (XI).

In Scheme 4, Step 6, ketoester (XI) is saponified to yield the corresponding carboxylic acid which, in
15 Step 7, is coupled with an appropriately-substituted amine (IV), as previously described hereinabove in Scheme 2. The saponification step is typically accomplished by dissolving (XI) in a water-miscible solvent, such as MeOH or EtOH, and water in the presence of a base, such as lithium hydroxide or sodium hydroxide. The saponification is effected at suitable temperature, such as between about 0 °C and about 100 °C, preferably room temperature, for a suitable time, such as between about one and
20 about 24 hours, for example, about 16 hours.

Preferably, a pharmaceutical composition of the present invention comprises a therapeutically effective amount of a compound of Formula (IA), or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or prodrug, or a solvate of the compound, prodrug or salt, and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle, diluent or excipient.

25 More preferably, a pharmaceutical composition of the present invention comprises a therapeutically effective amount of the compound (3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug, or a solvate of said compound, prodrug or salt; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle, diluent or excipient.

30 The pharmaceutical compositions formed by combining the compounds of this invention and the pharmaceutically acceptable carriers, vehicles or diluents are then readily administered in a variety of dosage forms such as tablets, powders, lozenges, syrups, injectable solutions and the like. These pharmaceutical compositions can, if desired, contain additional ingredients such as flavorings, binders, excipients and the like.

35 Thus, for purposes of oral administration, tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and/or calcium phosphate, may be employed along with various disintegrants such as starch, alginate acid and/or certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and/or acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often useful for tableting purposes. Solid compositions of a
40 similar type may also be employed as fillers in soft and hard filled gelatin capsules. Preferred materials for this include lactose or milk sugar and high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous

suspensions or elixirs are desired for oral administration, the active pharmaceutical agent therein may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes and, if desired, emulsifying or suspending agents, together with diluents such as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and/or combinations thereof.

- 5 For parenteral administration, solutions of the compounds or compositions of this invention in sesame or peanut oil, aqueous propylene glycol, or in sterile aqueous solutions may be employed. Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These particular aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. In this connection, the sterile aqueous media employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art.

- For intranasal administration or administration by inhalation, the compounds or compositions of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of a compound of this invention. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound or compounds of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

- Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to those skilled in this art. For examples of methods of preparing pharmaceutical compositions, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995).

- In another aspect, the invention is directed to a pharmaceutical composition, which comprises a therapeutically effective amount of a first compound of Formula (I), a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or the prodrug; a second compound that is an antidiabetic agent selected from (insulin and insulin analogs; insulinotropin; biguanides; α_2 -antagonists and imidazolines; glitazones; aldose reductase inhibitors; glycogen phosphorylase inhibitors; sorbitol dehydrogenase inhibitors; fatty acid oxidation inhibitors; α -glucosidase inhibitors; β -agonists; phosphodiesterase inhibitors; lipid-lowering agents; antiobesity agents; vanadate and vanadium complexes and peroxovanadium complexes; amylin antagonists; glucagon antagonists; growth hormone secretagogues; gluconeogenesis inhibitors; somatostatin analogs; antilipolytic agents; a prodrug of the antidiabetic agents, or a pharmaceutically acceptable salt of the antidiabetic agents and the prodrugs.

- In another aspect, the invention is directed to a kit comprising: a first dosage form comprising a compound of Formula (I), or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or prodrug, or a solvate of the compound, prodrug or salt; and a second dosage form comprising an antidiabetic agent selected from insulin and insulin analogs; insulinotropin; biguanides; α_2 -antagonists and imidazolines; glitazones; aldose reductase inhibitors; glycogen phosphorylase inhibitors; sorbitol dehydrogenase inhibitors; fatty acid oxidation inhibitors; α -glucosidase inhibitors; β -agonists;

phosphodiesterase inhibitors; lipid-lowering agents; antiobesity agents; vanadate and vanadium complexes and peroxovanadium complexes; amylin antagonists; glucagon antagonists; growth hormone secretagogues; gluconeogenesis inhibitors; somatostatin analogs; antilipolytic agents; prodrugs of the antidiabetic agents, or a pharmaceutically acceptable salts of the antidiabetic agents and the prodrug; and a container for containing said first dosage (a) and said second dosage (b). In a preferred embodiment of the kit, both the first and the second dosage forms independently comprise a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

In another aspect, the invention is directed to a therapeutic method of inhibiting dipeptidyl peptidase-IV comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or of the prodrug, or a solvate of the compound, prodrug or salt; either alone or in combination with an antidiabetic agent as described above.

In another aspect, the invention is directed to a method of treating a condition mediated by dipeptidyl peptidase-IV inhibition comprising administering to a mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Formula (I), or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or of the prodrug, or a solvate of the compound, prodrug or salt; either alone or in combination with an antidiabetic agent as described above.

In one embodiment, the condition treated is Type 2 diabetes, Type 1 diabetes, impaired glucose tolerance, hyperglycemia, metabolic syndrome (syndrome X and/or insulin resistance syndrome), glucosuria, metabolic acidosis, arthritis, cataracts, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic cardiomyopathy, obesity, conditions exacerbated by obesity, hypertension, hyperlipidemia, atherosclerosis, osteoporosis, osteopenia, frailty, bone loss, bone fracture, acute coronary syndrome, short stature due to growth hormone deficiency, infertility due to polycystic ovary syndrome, anxiety, depression, insomnia, chronic fatigue, epilepsy, eating disorders, chronic pain, alcohol addiction, diseases associated with intestinal motility, ulcers, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel syndrome; short bowel syndrome; and the prevention of disease progression in Type 2 diabetes.

In a preferred embodiment, the condition treated is Type 2 diabetes.

In another aspect, the invention is directed to a method of identifying an insulin secretagogue agent for diabetes, comprising: administering an agent of Formula (I) to a fasted, diabetic KK/HIJ symptomatic mouse; and assessing a response in the mouse to a subsequent oral glucose challenge, wherein, if said mouse demonstrates an improvement in the symptoms, said agent is identified as a treatment for Type 2 diabetes, Type 1 diabetes, impaired glucose tolerance, hyperglycemia, metabolic syndrome (syndrome X and/or insulin resistance syndrome), glucosuria, metabolic acidosis, arthritis, cataracts, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic cardiomyopathy, obesity, conditions exacerbated by obesity, hypertension, hyperlipidemia, atherosclerosis, osteoporosis, osteopenia, frailty, bone loss, bone fracture, acute coronary syndrome, short stature due to growth hormone deficiency, infertility due to polycystic ovary syndrome, anxiety, depression, insomnia, chronic fatigue, epilepsy, eating disorders, chronic pain, alcohol addiction, diseases associated with intestinal motility, ulcers, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel syndrome; short bowel syndrome, and to prevent disease progression in Type 2 diabetes.

The present invention also relates to therapeutic methods for treating or preventing the above described conditions in a mammal, including a human, wherein a compound of Formula (I) of this invention is administered as part of an appropriate dosage regimen designed to obtain the benefits of the therapy. The appropriate dosage regimen, the amount of each dose administered and the intervals
5 between doses of the compound will depend upon the compound of Formula (I) of this invention being used, the type of pharmaceutical compositions being used, the characteristics of the subject being treated and the severity of the conditions.

In general, an effective dosage for the compounds of the present invention is in the range of 0.01 mg/kg/day to 30 mg/kg/day, preferably 0.01 mg/kg/day to 5 mg/kg/day of active compound in single
10 or divided doses. Some variation in dosage will necessarily occur, however, depending on the condition of the subject being treated. The individual responsible for dosing will, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject. Practitioners will appreciate that "kg" refers to the weight of the patient measured in kilograms.

The compounds or compositions of this invention may be administered in single (e.g., once daily) or
15 multiple doses or via constant infusion. The compounds of this invention may also be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers, vehicles or diluents, in either single or multiple doses. Suitable pharmaceutical carriers, vehicles and diluents include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solutions and various organic solvents.

The compounds or compositions of the present invention may be administered to a subject in need
20 of treatment by a variety of conventional routes of administration, including orally and parenterally, (e.g., intravenously, subcutaneously or intramedullary). Further, the pharmaceutical compositions of this invention may be administered intranasally, as a suppository, or using a "flash" formulation, i.e., allowing the medication to dissolve in the mouth without the need to use water.

EXEMPLIFICATION

25 Unless noted otherwise, all reactants were obtained commercially.

Flash chromatography was performed according to the method described by W.C. Still et al. in *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2823.

PREPARATIVE EXPERIMENTAL

The compounds and intermediates of the present invention were generally named according to the
30 IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) recommendations on Nomenclature of Organic Chemistry and the CAS Index rules.

Preparation 1

tert-butyl-(2*S*)-2-((3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)carbonyl)-4-oxopyrrolidine-1-carboxylate

Step 1 - *tert*-butyl-(2*S*)-2-((3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)carbonyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate

35 TEA (0.77 mL, 5.5 mmol) was added to a suspension of 3,3-difluoropyrrolidine hydrochloride (0.79 g, 5.5 mmol; Synlett, 55 (1995)), in 10 mL of dichloromethane. After five min, (4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-hydroxy-L-proline (1.16 g, 5 mmol), HOBT (0.74 g, 5.5 mmol), and EDC (1.05 g, 5.5 mmol) were added. After stirring the reaction overnight, the mixture was washed sequentially with saturated sodium bicarbonate and brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was
40 purified by chromatography (Biotage® Flash 40S (A Dynax Corp.; Charlottesville, VA), 8:1 dichloromethane:methanol) to afford 1.07 g of a light pink foam. Additional product (0.26 g) was obtained

by repeated dichloromethane extractions of the aqueous layer to provide an overall yield of 1.33 g (83%). MS m/z 321 (MH⁺).

Step 2

DMSO (0.57 mL, 8 mmol) in 3 mL dichloromethane was added dropwise to a solution of oxalyl chloride (0.38 mL, 4.4 mmol) in 10 mL dichloromethane at -85 °C. After five min, a solution of the product of Step 1 (1.28 g, 4 mmol) in 20 mL dichloromethane was added. After 15 min, TEA (2.79 mL, 20 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to RT. After 2 hr, the mixture was poured onto ice. The organic layer was separated, washed sequentially with 10% NaHCO₃ solution and brine, dried (MgSO₄), and concentrated. The residue was purified by chromatography (Biotage® Flash 408, 95:5 dichloromethane:MeOH) to afford 785 mg (80%) of the title compound. MS m/z 319 (MH⁺).

Alternatively, *tert*-butyl-(2*S*)-2-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)carbonyl]-4-oxopyrrolidine-1-carboxylate may be prepared according to the following procedure.

1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-oxo-L-proline (6.88 g, 30 mmol), HOBT (4.48 g, 33 mmol), EDC (8.326 g, 33 mmol), and 3,3-difluoropyrrolidine hydrochloride (4.52 g, 31.5 mmol) were dissolved in 100 mL of dichloromethane and the reaction mixture was cooled to 0 °C in an ice bath before adding TEA (8.4 mL, 60 mmol). The reaction mixture was then allowed to warm to RT. After stirring overnight, saturated sodium bicarbonate (100 mL) was added and the aqueous layer was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by chromatography (Biotage® Flash 40M, eluting with 1:10 dichloromethane:hexanes) to afford the title compound 7.85 g (82% yield). MS (EI) m/z 319.3 (MH⁺).

Preparation 2

tert-Butyl (2*S*)-2-[(3*R*,4*S*)-3,4-difluoropyrrolidin-1-ylcarbonyl]-4-oxopyrrolidine-1-carboxylate
Step 1 - *tert*-Butyl (2*S*,4*R*)-2-[(3*R*,4*S*)-3,4-difluoropyrrolidin-1-ylcarbonyl]-4-hydroxypyrrolidine-1-
carboxylate

(4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-hydroxy-L-proline (2.31 g, 10 mmol), was coupled with (3*R*,4*S*)-*rac*-3,4-difluoropyrrolidine hydrochloride (1.44 g, 10 mmol, Preparation 4), in a manner analogous to that described in Preparation 1, Step 1, to afford 2.15 g (87%) of the title product as an off-white foam. MS m/z 321 (MH⁺).

Step 2

The product of Step 1 (1.97 g, 6.15 mmol) was oxidized in a manner analogous to that described in Preparation 1, Step 2, to afford 0.74 g (38%) of the title compound as a light-yellow solid. MS m/z 319 (MH⁺).

Preparation 3

(4*S*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(4-oximidin-2-yl)piperazin-1-yl-L-proline

1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-oxo-L-proline (1.0 g, 4.4 mmol), 2-piperazin-1-ylpyrimidine (0.73 g, 4.4 mmol), and acetic acid (275 µL, 4.8 mmol) were dissolved in 20 mL of anhydrous 1,2-dichloroethane and sodium triacetoxyborohydride (1.85 g, 8.7 mmol) was added. After agitating at RT for 24 hr, the reaction mixture was quenched with saturated NaHCO₃. The pH was adjusted to pH 7 by addition of solid NaHCO₃ and concentrated HCl, the mixture was extracted with dichloromethane, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to afford 1.0 (81%) of crude material that was sufficiently pure for further use. MS m/z 378 (MH⁺).

Preparation 4(3R,4S)-ret-3,4-Difluoro-pyrrolidine hydrochlorideStep 1 - 2,5-Dihydro-pyrrole-1-carboxylic acid benzyl ester

3-Pyrroline (10 g, 0.145 mol) was added to a slurry of sodium bicarbonate (14 g, 0.17 mol) in toluene
5 (100 mL). The mixture was cooled to 0°C and benzyl chloroformate (23 mL, 0.16 mol) was added
dropwise. After stirring overnight the solution was diluted with dichloromethane, washed with cold water
and brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated to a pale yellow oil that was distilled in vacuo.
Bp 119-126 °C (0.32 mm).

Step 2 - 6-Oxa-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylic acid benzyl ester

10 The title compound of Step 1 (3.0 g, 15 mmol) was dissolved in a mixture of acetonitrile (100 mL)
and water (70 mL) containing ethylenediamine tetraacetate, disodium salt dihydrate (11 mg, 0.03 mmol).
The solution was cooled to 0°C and 1,1,1-trifluoroacetone (14.5 mL, 180 mmol) was added over 10 min.
Potassium peroxymonosulfate (45 g, 74 mmol) was added portionwise over 40 min while maintaining the
pH at 7 by adding sodium bicarbonate. The mixture was stirred at 0°C for 1.5 hr then poured into water
15 and extracted with dichloromethane. The combined extracts were dried over magnesium sulfate and
concentrated to a colorless oil (3.45 g, 100%).

Step 3 - (3R,5,4R,5)-3-Fluoro-4-hydroxy-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester

A mixture of TEA trihydrofluoride (1.95 mL, 12 mmol) and the title compound of Step 2 (2.82 g, 12
mmol) was heated to 155 °C for three hr, cooled, and partitioned between water and dichloromethane.
20 The aqueous phase was extracted again with dichloromethane and the combined organic extracts were
washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by flash-
chromatography (1% methanol in dichloromethane) to give the title compound as a pale oil (1.14 g,
40%).

Step 4 - (3R,4S)-ret-3,4-Difluoro-pyrrolidine-1-carboxylic acid benzyl ester

25 A solution of the title compound of Step 3 in dichloromethane (15 mL) was cooled to -50 °C and
(bis(2-methoxyethyl)amino)sulfur trifluoride (1.3 mL, 6.9 mmol) was added. The solution was warmed to
room temperature over 18 hr then partitioned between water and EtOAc. The aqueous phase was
extracted again with EtOAc and the combined organic extracts were washed with brine, dried over
magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by flash-chromatography
30 (dichloromethane) to give the product as a brown oil (1.14 g, 40%).

Step 5

A solution of the title compound of Step 4 (675 mg, 2.8 mmol) in EtOH (10 mL) containing 10% Pd/C
(200 mg) was hydrogenated at 40 psi in a Parr apparatus for 18 hr. The solution was filtered over
diatomaceous earth and the filtrate was concentrated to dryness, leaving a yellow solid (400 mg, 100%).

35

Preparation 5(S)-2-(3-Fluoro-azetidine-1-carbonyl)-4-oxo-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl esterStep 1 - Benzhydryl-3-fluoro-azetidine hydrochloride

1-Benzhydryl-azetidin-3-ol (5.0 g, 20.9 mmol) was dissolved in 50 mL of benzene, the solution
cooled to 15 °C, and (diethylamino)sulfur trifluoride (10.1 g, 62.7 mmol) was added dropwise. After
40 stirring overnight at room temperature, saturated sodium bicarbonate was added. The mixture was
extracted with EtOAc, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified

by chromatography (Biotage® 40S, 10% EtOAc/hexanes). The product was dissolved in EtOAc, treated with HCl (15 mL, 2N in ether), heated briefly, and concentrated. The solid was triturated with ether, filtered, and dried to provide 2.58 g of the title compound. MS m/z 242.3 (MH^+).

Step 2 - 3-Fluoro-pyrrolidine hydrochloride

- 5 A solution of the product of Step 1 (2.58 g, 9.3 mmol) in 30 mL of methanol containing 10% Pd/C (0.38 g) was hydrogenated at 30-50 psi in a Parr apparatus for 60 hr. The solution was filtered over diatomaceous earth and the filtrate concentrated to dryness. The solid was recrystallized from MeOH/EtOAc to furnish 0.82 g (60%) of the title compound.

Step 3

- 10 N-tert-Boc-4-oxo-L-proline (817 mg, 4 mmol), the title compound of Step 2 (448 mg, 4 mmol), and HATU (1.673 g, 4.4 mmol) were mixed under nitrogen in anhydrous methylene chloride. The solution was cooled in an ice bath before the addition of DIEA (1.4 mL, 8 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. Saturated sodium bicarbonate was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with methylene chloride. The combined organic portions were
15 washed with brine and dried over magnesium sulfate. The crude product (2.11 g) was purified by chromatography (Biotage® Flash 40S, 85:5 EtOAc:MeOH) to give the title product as light pink foam (1.06 g, 92%). MS m/z 287.3 (MH^+).

Preparation 6

(S)-2-((S)-3-Fluoro-pyrrolidine-1-carbonyl)-4-oxo-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

- 20 N-tert-Boc-4-oxo-L-proline (2.29 g, 10 mmol), (S)-3-fluoropyrrolidine hydrochloride (1.38 g, 11 mmol) and TEA (2.08 mL, 15 mmol) were mixed in anhydrous methylene chloride (30 mL) under nitrogen. HOBT (2.03 g, 15 mmol) was added and the mixture cooled to 0°C in an ice bath before addition of EDC (2.10, 11 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The mixture was washed with saturated sodium bicarbonate and brine and dried over magnesium sulfate. The crude
25 material (3.15 g) was recrystallized from hexane:EtOAc (2:1) to give the title compound as light yellow needles (2.18 g, 73%). MS m/z 301.3 (MH^+).

Preparation 7

(2S,4S)-2-(3,3-Difluoro-pyrrolidine-1-carbonyl)-4-piperazin-1-yl-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

- 30 Step 1 - 4-((3S,5S)-1-tert-Butoxycarbonyl-5-(3,3-difluoro-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester

To a solution of the title compound of Preparation 1 (1.59 g, 5 mmol) and 1-(benzyloxycarbonyl)piperazine (1.21 g, 5.5 mmol) in 1,2-dichloroethane (20 mL) was added AcOH (0.3 mL, 1.05 equiv.), followed by sodium triacetoxyborohydride (2.119 g, 10 mmol). The reaction mixture
35 was stirred at RT for 4 hr. Saturated sodium bicarbonate was added and the product extracted with methylene chloride. The organic phase was washed with brine and dried over magnesium sulfate. After evaporation, the crude product (2.28 g yellow foam) was purified by flash chromatography eluting with EtOAc to give title compound as white foam (1.28 g, 49%). MS m/z 523.3 (MH^+).

Step 2

- 40 The product of Step 1 (1g, 1.81 mmol) was dissolved in EtOH (50 mL) and 10% Pd/C (1g, 1 equiv. w/w) was carefully added, followed by 1,4-cyclohexadiene (1.81 mL, 10 equiv.). The mixture was stirred

gently in a tightly-capped flask at RT overnight. The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth and concentrated to give the product as yellow semisolid (758 mg, 100%). MS m/z 389.4 (MH⁺).

Preparation B

(S)-2-(3,3-Difluoro-azetidine-1-carbonyl)-4-oxo-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

- 5 N-tert-BOC-4-oxo-L-proline (458 mg, 2 mmol), 3,3-difluoroazetidine hydrochloride (258 mg, 2 mmol) (prepared as described in WO 2000/47582), and DIPEA (0.35 mL, 2 mmol) were mixed in anhydrous methylene chloride (10 mL) and cooled to 0°C. HOBT (405 mg, 3 mmol) was then added in one portion followed by EDC hydrochloride (422 mg, 2.2 mmol). The resulting mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. Saturated sodium bicarbonate was added, the organic layer was
10 separated, and the aqueous phase extracted with methylene chloride. The combined organic extracts were washed twice with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The crude product (570 mg) was triturated with hexanes:methylene chloride (10:1), filtered, and dried in a vacuum oven to afford 510 mg (84% yield) of the title product as a light orange powder. MS (m/z): 305.1 (MH⁺).

Preparation 9

- 15 (2S,4S)-4-Fluoro-pyrrolidine-2-carboxylic acid hydrochloride

Step 1 - (2S,4S)-4-Fluoro-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 2-tert-butyl ester 1-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl) ester

- To a solution of N-tert-BOC-4-fluoro-L-proline (700 mg, 3 mmol) in anhydrous DMF (8 mL) was at 0°C added N-hydroxysuccinimide (380 mg, 3.3 mmol) in one portion, followed by 1,3-
20 diisopropylcarbodiimide (391 mg, 3.1 mmol) in small portions. The reaction was allowed to warm to RT and stirred overnight. The mixture was diluted with 100 mL of water, the precipitate was collected, washed with cold water, and dried in a vacuum oven overnight. The product (1.093 g) was used without further purification. MS-m/z 331.3 (MH⁺).

Step 2 - (2S,4S)-2-Carbamoyl-4-fluoro-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

- 25 The title compound of Step 1 (1.03 g, 3.12 mmol) was dissolved in dioxane (12 mL) at RT and the solution was treated with concentrated aqueous ammonium hydroxide (10 mmol) dropwise. The resulting thick solution was stirred at RT for three hr, then acidified with 6N HCl to pH 4-5, and extracted with methylene chloride (2x). The combined extracts were washed with saturated sodium bicarbonate and brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to afford 562 mg (78% yield) of a clear oil. MS m/z 233.3 (MH⁺).
30

Step 3 - (2S,4S)-2-Cyano-4-fluoro-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

- To a solution of the title compound of Step 2 (550 mg, 2.37 mmol) and dry pyridine (0.4 mL, 2 equiv.) in anhydrous methylene chloride (15 mL) at 0°C was added a solution of TFAA in 2 mL of methylene chloride under nitrogen. The solution was stirred at 0°C for two hr and then at RT for one hr.
35 The reaction mixture was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate and brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to give 458 mg (90% yield) of an oil that solidified on standing. MS m/z 213.3 (MH⁺).

Step 4

- The title compound of Step 3 (400 mg) was dissolved in dry acetonitrile (8 mL) and 0.5 mL of 4N HCl
40 in dioxane was added under nitrogen. The resulting solution was stirred at RT overnight and the white

precipitate that formed was filtered and dried in a vacuum oven to yield 128 mg (46% yield) of the title compound. MS m/z 115.1 (MH^+). Additional product could be obtained from the filtrate.

Preparation 10

(2S)-4,4-Difluoro-pyrrolidine-2-carbonitrile hydrochloride

5 Step 1 - N-tert-BOC-4,4-Difluoropyrrolidine-2-carbonitrile

To a solution of N-tert-BOC-4,4-difluoropyrrolidine-L-proline amide (250 mg, 1 mmol) and dry pyridine (97 μ L, 1.2 equiv.) in anhydrous methylene chloride at 0°C was added a solution of TFAA (252 mg, 1.2 equiv.) in 1 mL of anhydrous methylene chloride. The solution was allowed to warm to RT and stirred for 36 hr. The reaction was quenched with saturated ammonium chloride, the organic phase was
10 washed successively with 1N HCl, saturated sodium bicarbonate and brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to afford 252 mg of a white semisolid. MS m/z 233.1 (MH^+).

Step 2

The title compound of Step 1 (245 mg) was dissolved in dry acetonitrile (10 mL) and 0.5 mL of 4N HCl was added. The resulting solution was stirred at RT for five hr and the solvents were removed. The
15 residue was triturated with EtOAc, the solid was filtered, and then dried under high-vacuum to afford 105 (59% yield) of the title compound as a white solid. MS m/z 133.2 (MH^+).

The compounds of formula (I), the stereoisomers thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds and stereoisomers, may be prepared as described in the following Examples. The free base compounds of the present invention may be obtained from their salt forms by conventional
20 means such as disclosed in Example 113, herein.

Example 1

[(2S,4S)-4-[4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-yl]-[3,3-difluoropyrrolidin-1-yl]-methanone dihydrochloride

25 Step 1 - tert-Butyl (2S,4S)-2-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)carbonyl]-4-[4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl]pyrrolidine-1-carboxylate

The title compound of Preparation 1 (98 mg, 0.3 mmol), 1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]piperazine (70 mg, 0.3 mmol) and AcOH (18 μ L, 0.3 mmol) were dissolved in 8 mL anhydrous 1,2-dichloroethane. Sodium triacetoxyborohydride (127 mg, 0.6 mmol) was added. After stirring the reaction at RT for 3 hr, the reaction was quenched with saturated sodium bicarbonate, extracted with EtOAc, washed with brine,
30 dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The crude material was purified by chromatography (Biotage® Flash 40S, 95:5 dichloromethane:MeOH) to afford 126 mg (79%) of the title compound as a white foam. MS m/z 533 (MH^+).

Step 2

The product of Step 1 (120 mg, 0.225 mmol) was treated with 4N HCl in dioxane (5 mL). After two hr
35 at RT, the mixture was concentrated to dryness, triturated with ether, filtered, and dried in vacuo to provide 82 mg of the title compound as a white solid. MS m/z 433 (MH^+).

Using appropriate starting materials, the hydrochloride salts of the compounds of Examples 2 to 112, disclosed in Table 1 hereinbelow, were prepared in a manner analogous to that described in Example 1.

Table 1

Example	Name	MS (M+1)
2	((2S,4S)-4-(4-(5-(Trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	434
3	((2S,4S)-4-(4-(5-(Trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1,4-diazepan-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	448
4	((2S,4S)-4-(4-(3-(Trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-((3R',4S')-3,4-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	433
5	((2S,4S)-4-(4-(2-(Trifluoromethyl)quinolin-4-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	484
6	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(5-nitropyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	411
7	((2S,4S)-4-(4-(3-Cyanopyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	391
8	((2S,4S)-4-(4-(5-(Trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-((3R',4S')-3,4-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	434
9	((2S,4S)-4-(4-(3-Cyanopyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-((3R',4S')-3,4-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	391
10	((2S,4S)-4-(4-(3-Cyanopyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-((3R',4S')-3,4-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	392
11	((2S,4S)-4-(4-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-((3R',4S')-3,4-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	433
12	((2S,4S)-4-(2-(Trifluoromethyl)-5,8-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)pyrrolidin-2-yl)-((3R',4S')-3,4-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	394
13	((2S,4S)-4-(4-(3-Cyanopyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	392
14	((2S,4S)-4-(2-(Trifluoromethyl)-5,8-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8H)-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	394
15	((3R',4S')-3,4-difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	367
16	((2S,4S)-4-(4-(2-(Trifluoromethyl)phenyl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	433
17	((2S,4S)-4-(1S,6R,8R)-8-Amino-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	301

18	((2S,4S)-4-(4-Cyano-4-phenylpiperidin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methanone	388
19	((2S,4S)-4-(4-(1,1-Dioxo-1H-1,2-benzodisothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methanone	454
20	((2S,4S)-4-(4-(5-(Trifluoromethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methanone	441
21	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	372
22	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(6-methyl-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrazin-3-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	421
23	((2S,4S)-4-(3-(Trifluoromethyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methanone	395
24	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(2,6-dimethylpyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	395
25	((2S,4S)-4-(4-(Benzo[d]isothiazol-3-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methanone	422
26	((2S,4S)-4-(4-(4-(Trifluoromethyl)-6-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methanone	448
27	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	407
28	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(4-methylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	381
29	((2S,4S)-4-(4-(4-Cyanopyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methanone	391
30	((2S,4S)-4-(4-(7-(Trifluoromethyl)quinolin-4-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methanone	484
31	((2S,4S)-4-(4-(5-Cyanopyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methanone	391
32	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	386
33	((2S,4S)-4-(4-(6-(Trifluoromethyl)quinolin-4-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methanone	484
34	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(5-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	380
35	((2S,4S)-4-(4-(4-(Trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methanone	435

36	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	370
37	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(quinolin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	418
38	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(6-methoxypyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	398
39	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperidin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	370
40	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(quinolin-6-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	418
41	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(1-phenyl-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	430
42	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(quinoxalin-5-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	417
43	((2S,4S)-4-(4-(Benzod[e]oxazol-3-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	408
44	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(8-trifluoromethyl-3,4-dihydro-1H-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	444
45	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-phenylpiperidin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	384
46	((2S,4S)-4-(4-(3-(Trifluoromethyl)phenyl)piperidin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	432
47	((2S,4S)-4-(4-(3-(Trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	434
48	((2S,4S)-4-(4-(4-(Trifluoromethyl)quinolin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	484
49	((2S,4S)-4-(2-(Trifluoromethyl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	408
50	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(4-methyl-6-phenylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	457
51	((2S,4S)-4-(4-(1H-Benzod[e][1,2,3]triazol-1-yl)piperidin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	405
52	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(thiazol-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	372
53	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(3-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	380

54	((2S,4S)-4-(4-(Benzo[d]oxazol-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone	408
55	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(8-phenylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	442
56	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-((3R,5S)-3,5-dimethyl-4-(4,6-dimethyl-1,3,5-triazin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	424
57	[(2S,4S)-4-(2-Cyclopropyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-pyrrolidin-2-yl]-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-methanone	378.4
58	(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-[(2S,4S)-4-(2-methoxy-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-pyrrolidin-2-yl]-methanone	388.3
59	(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-[(2S,4S)-4-(2-phenyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-pyrrolidin-2-yl]-methanone	414.4
60	(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-[(2S,4S)-4-(4-oxazolo[4,5-c]pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl]-methanone	407.4
61	(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-[(2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl]-methanone	407.4
62	(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-[(2S,4S)-4-(2,3,4,5-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-yl)-pyrrolidin-2-yl]-methanone	387.4
63	[(2S,4S)-4-(4-(3,5-Dichloro-pyridin-4-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl]-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-methanone	434.2
64	(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-[(2S,4S)-4-(4-quinoxalin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl]-methanone	417.4
65	4-[(3S,5S)-5-(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-piperazine-1-sulfonic acid dimethylamide	388.3
66	[(2S,4S)-4-(2-Amino-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-pyrrolidin-2-yl]-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-methanone	353.3
67	(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-[(2S,4S)-4-(2-methyl-4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl]-methanone	381.4
68	(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-[(2S,4S)-4-(4-(5-ethyl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl]-methanone	395.4
69	[(2S,4S)-4-(4-(5-Bromo-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl]-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-methanone	445.4
70	4-[(3S,5S)-5-(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-piperazine-1-carboxylic acid benzyl ester	423.4
71	((2S,4S)-4-(2-(4-Chlorophenyl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)pyrrolidin-2-yl)(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methanone	448.4

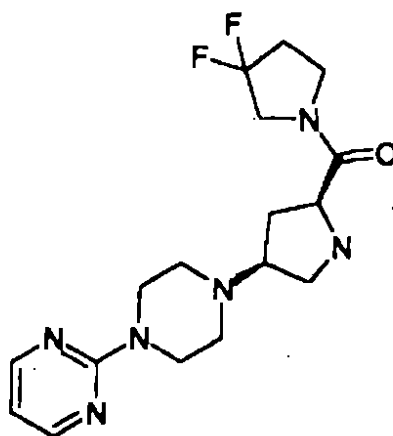
72	(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)((2S,4S)-4-(7,8-dihydro-2-propylpyrido[4,3-d]pyrimidin-8(5H)-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	382.4
73	((2S,4S)-4-(4-(5-Chloro-benzooxazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-methanone	440.4
74	(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(2-pyridin-2-yl)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-yl)-pyrrolidin-2-yl-methanone	415.4
75	(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(2-pyridin-4-yl)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-yl)-pyrrolidin-2-yl-methanone	415.4
76	(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(5-methyl-benzooxazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	420.4
77	((2S,4S)-4-(4-(6-Chloro-benzooxazol-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-methanone	440.4
78	(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	338.4
79	((S)-3-Fluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	388.4
80	4-((3S,5S)-5-((S)-3-Fluoro-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-(1,2')bipyrazinyl-3'-carbonitrile	374.4
81	((S)-3-Fluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	418.4
82	((S)-3-Fluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	388.4
83	2-(4-((3S,5S)-5-((S)-3-Fluoro-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl)-nicotinonitrile	373.4
84	((S)-3-Fluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	418.5
85	((2S,4S)-4-(2-(Trifluoromethyl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-8(5H)-yl)pyrrolidin-2-yl)((S)-3-fluoropyrrolidin-1-yl)methanone	388.4
86	((S)-3-Fluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(4-methyl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	383.5
87	((S)-3-Fluoropyrrolidin-1-yl)((2S,4S)-4-(4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	349.4
88	((2S,4S)-4-(2-Cyclopropyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-yl)-pyrrolidin-2-yl)-((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-methanone	380.4
89	((S)-3-Fluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(2-trifluoromethyl-quinolin-4-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	468.5

90	(3-Fluoroazetidin-1-yl)((2S,4S)-4-(4-(pyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	335.4
91	4-((3S,5S)-5-(3-Fluoro-azetidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-3,4,5,8-tetrahydro-2H-[1,2'b]pyrazin-3'-carbonitrile	360.4
92	(3-Fluoro-azetidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl-methanone	375.4
93	(3-Fluoro-azetidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	402.4
94	(3-Fluoro-azetidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl-methanone	375.4
95	[(2S,4S)-4-(2-Cyclopropyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-pyrrolidin-2-yl]-[3-Fluoro-azetidin-1-yl]-methanone	346.4
96	2-[4-((3S,5S)-5-(3-Fluoro-azetidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl]-nicotinonitrile	359.4
97	(3-Fluoroazetidin-1-yl)((2S,4S)-4-(4-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	402.4
98	(3-Fluoro-azetidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(2-trifluoromethyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	374.4
99	(3-Fluoro-azetidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(4-methyl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	349.4
100	(3-Fluoro-azetidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(2-trifluoromethyl-quinolin-4-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	452.5
101	[(2S,4S)-4-(4-Benzooxazolo-2-yl)piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl]-((3R*,4S*)-3,4-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-methanone	408.4
102	[(3R*,4S*)-3,4-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(2-trifluoromethyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	408.4
103	[(3R*,4S*)-3,4-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	407.4
104	[(3R*,4S*)-3,4-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	407.4
105	[(3R*,4S*)-3,4-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(4-methyl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	381.4
106	(3,3-Difluoro-azetidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	420.2
107	2-[4-((3S,5S)-5-(3,3-Difluoro-azetidin-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl]-nicotinonitrile	377.2
108	(3,3-Difluoro-azetidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(2-trifluoromethyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	392.2

109	(3,3-Difluoro-azetidin-1-yl)-((2S,4S)-4-[4-(2-trifluoromethyl-quinolin-4-yl)-piperazin-1-yl]-pyrrolidin-2-yl)-methanone	470.2
110	(3,3-Difluoro-azetidin-1-yl)-((2S,4S)-4-[4-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-yl]-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	388.2
111	((2S,4S)-4-[5-(4-Chloro-phenyl)-2-aza-bicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-methanone	410.2
112	(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(2-trifluoromethyl-5,8-dihydro-6H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	408.1

Example 113**(3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-pyrrolidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone**

5

**Step 1 - (S)-2-(3,3-Difluoro-pyrrolidine-1-carbonyl)-4-oxo-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester**

- (S)-4-Oxo-pyrrolidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl ester (6.6 kg, 1.0 equivalent) was charged to a reactor, followed by addition of dichloromethane (15 volumes). The reaction mixture was cooled to 0°C.
- 10 Triethylamine (4.82 liters, 1.2 equiv) was added over 30 minutes. The mixture turned from suspension to a clear solution at the end of triethylamine addition. The mixture was held at 0°C to 5°C for 10 minutes. Pivaloyl chloride (3.85 kg, 1.05 equivalents) was added slowly while keeping the reaction temperature at 0°C to 5°C. The reaction mixture turned back to slurry. The reaction mixture was sampled for completion by HPLC (using diethylamine to derivatize) after held for 1 hour at 0°C to 5°C.
- 15 3,3-Difluoro-pyrrolidine hydrochloride (4.13 kg, 1.0 equivalent) was charged to the above mixture over 10 minutes at -10°C to 0°C. Triethylamine (4.0 liters, 1.0 equiv) was introduced slowly over 70 minutes at -10°C to 0°C. Upon completion of triethylamine addition, the mixture was stirred for 1h at 0 to 5°C. The reaction was complete by HPLC assay (~1% starting material). The reaction was quenched with water (10 volumes) at 0°C to 5°C. The mixture was heated to 20°C to 25°C. The layers were separated, and the
- 20 organic layer was washed with 0.5 M HCl (5 volumes). The organic layer was again washed with combined 5% NaHCO₃ (2 volumes) and half saturated brine solution (1.84 M, 3 volumes). The organic solution was concentrated atmospherically to a low stirrable volume (approximately 20 liters). Ethyl

acetate (12.6 volumes, 82.8 liters) was added, the solution was concentrated atmospherically to ~8 volumes. The mixture was held at 60°C to 65 °C for 2 hours and cooled to room temperature over 3 hours. The mixture was held at 20°C to 25 °C for 8 hours. Heptane (8 volumes) was added, and the mixture was granulated for a minimum of 2 hours. The solid was filtered, rinsed with 2:1 heptane/ethyl acetate (1 volume), and dried in a tray dryer at 25°C to 35°C for a minimum of 12 h. Yield: 7.26 kg, 78%.
 5 HPLC purity: 99.7%. The mother liquor (86 liters) was concentrated to 12 liters under partial vacuum at 65°C to 70°C. The mixture was cooled to 60°C to 65 °C. Ethyl acetate (4.0 liters) was added slowly over 15 minutes. The mixture was cooled to 20°C to 25 °C over 2 hours and was held at that temperature for at least 2 hours. The solid was filtered and rinsed with heptane/ethyl acetate (3:1 v/v, 1.7 liters). Drying
 10 in a tray dryer for 12 hours at 35°C to 45 °C yielded 435 grams of product. HPLC purity: 98.4%.

Step 2 - (2S,4S)-2-(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-carbonyl)-4-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

A reactor was charged with THF (20 volumes), 2-piperazin-1-yl-pyrimidine (2.17 kg, 1.05 equivalents) and the product from Step 1 (4.00 kg, 1.0 equivalent). The mixture was held at 20°C to
 15 25°C until all material was dissolved over 30 minutes. Acetic acid (0.792 kg, 1.05 equivalents) was added. The mixture was stirred for 1 hour during which the reaction mixture turned to cloudy. The reaction mixture was refluxed for 30 minutes and then concentrated at 60°C to 70°C until a steady temperature of 68.9°C was observed in the overheads indicating complete removal of water from the system. More THF was added as necessary. At the end, THF was added to bring the total volume in the
 20 reactor to 15 volumes of the limit reagent. The reaction mixture was cooled to -3°C to 7°C and sampled for complete formation of imine by HPLC (using sodium triacetoxyborohydride to reduce imine). Sodium triacetoxyborohydride (5.33 kg, 2.0 equivalents) was added portion-wise to the suspension at -5°C to 15°C. The reaction mixture was heated to 20°C to 25°C and held for 12 hours. HPLC results confirmed the reaction was complete by 99.8%. Sodium bicarbonate aqueous solution (10% w/w, 10 volumes) was
 25 added. The slurry was concentrated to remove 10 volumes of THF under partial vacuum at 30°C to 60°C. Ethyl acetate (10 volumes) was added to the suspension after it cooled to 20°C to 25°C. The organic phase was separated and the aqueous phase was checked by HPLC. It contained less than 2% of the product. The organic phase was washed with water (5 volumes), saturated brine solution (5 volumes) and concentrated to a small volume (2 volumes) under partial vacuum at 45°C to 50°C. To the slurry
 30 was added heptane (10 volumes) at 45°C to 50°C over 30 minutes. The mixture was cooled to 20°C to 25°C and granulated for 2 hours. Solid was collected by filtration, rinsed with heptane (2 volumes). Drying in a tray dryer for 12 hours at 35°C to 45°C yield 5.35 kg (91.3%) of the product.

Step 3 - (3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-(2S,4S)-4-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl-methanone

Water (19 liters, 2 volumes) was charged to a reactor followed by the product from Step 2 (9.57 kg, 1.0 equivalent). To the slurry was added concentrated HCl (37 wt% in water, 19.1 liters, 2
 35 volumes) slowly at 20°C to 30°C over 4 hours. The slurry went into solution after 12 liters of HCl was added. After the addition completion, the reaction was complete by HPLC assay. The reaction mixture was cooled to 5°C to 15°C. To the mixture was added 50% NaOH aqueous solution slowly with
 40 agitation to pH 10 to pH 11. The pH was monitored with a pH meter closely during the neutralization. The total volume of 50% NaOH added was 12.45 liters. The mixture was warmed to 20°C to 25°C and

extracted with ethyl acetate twice (115 liters, 12 volumes and 57 liters, 6 volumes, respectively). The sample from aqueous layer after second extraction was analyzed by HPLC and showed only 1% of the product in that aqueous solution. The organic layers were combined and treated with magnesium sulfate (5 kg) for 1 hour. The mixture was filtered. The filter cake was rinsed with ethyl acetate (10 liters). The filtrate was charged back to the reactor via a 0.2 micron in-line filter for speck free operation. (The following operations were performed under speck free conditions.) The solution was concentrated to 20 liters (2 volumes) under partial vacuum at 50°C to 60°C. The mixture was cooled to 20°C to 25°C over 30 minutes. Upon cooling to room temperature, crystallization occurred. The mixture was held for 30 minutes. Hexanes (20 liters, 2 volumes) was added slowly over 1 hour. The mixture was granulated for 2 hours. The solid product was collected by filtration and rinsed with hexanes/ethyl acetate (10 liters, 1:1 v/v). The filter was blown dry with nitrogen for a minimum of 2 hours. The product was dried in a tray dryer at 44°C for 12 hours. Yield: 5.7 kg, 75.9%. m.p. 168°C. MS m/z 367 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 8.15 (d, 2H, J = 5.0 Hz, CH of pyrimidine), 6.55 (t, 1H, J = 4.8 Hz, CH of pyrimidine), 3.87-3.81 (dd, 1H, H_{2a} of proline, rotameric), 3.78-3.50 (m, 4H, N-CH₂ of pyrrolidine), 3.55-3.40 (m, 4H, N-CH₂ of piperazine), 2.97 (dd, 1H, J = 10.2, 6.8 Hz, H_{2a} of proline), 2.86-2.78 (m, 1H, H_{2a} of proline), 2.68 (dd, 1H, J = 10.0, 9.1 Hz, H_{2a} of proline), 2.55-2.20 (m, 7H, overlapping N-CH₂ of piperazine, CH₂ of pyrrolidine and H_{2b} of proline), 1.47-1.38 (m, 1H, H_{2b} of proline).

Alternatively, the dihydrochloride salt of the titled compound was prepared according to the method of Example 1.

20

Example 114

[(2S,4S)-4-(4-Pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl]-(3,3,4,4-tetrafluoropyrrolidin-1-yl)-methanone dihydrochloride

Step 1 - tert-Butyl (2S,4S)-4-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)-2-[(3,3,4,4-tetrafluoropyrrolidin-1-yl)carbonyl]pyrrolidine-1-carboxylate

25 DIPEA (281 mL, 1.5 mmol) was added dropwise to a suspension of the title compound of Preparation 3 (114 mg, 0.3 mmol), HATU (128 mg, 0.33 mmol), and 3,3,4,4-tetrafluoropyrrolidine hydrochloride (54 mg, 0.3 mmol) in 5 mL dichloromethane. After stirring overnight, saturated sodium bicarbonate solution was added, the mixture was extracted with dichloromethane, the extracts dried over magnesium sulfate, and concentrated. The residue was purified by chromatography (Biotage® Flash 40S, EIOAc) to afford the title compound. MS m/z 503 (MH⁺).

30

Step 2

35 An EIOAc/MeOH solution of the product from Step 1 was treated with 4M HCl in dioxane (ca. 5 mL). After 18 hr, the solvent was removed and the residue was taken up in acetonitrile and concentrated. The solid was taken up in hexanes, filtered, and dried to afford 50 mg (33%, two steps) of the title compound. MS m/z 403 (MH⁺).

Using appropriate starting materials, the hydrochloride salts of the compounds of Examples 115 to 122, disclosed in Table 2, were prepared in a manner analogous to that described in Example 114.

Table 2

Example	Name	MS (M+1)
115	(3-Fluoroazetidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	335
116	((3R*,4R*)-3,4-Difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	367
117	((S)-3-Fluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	349
118	((R)-3-Fluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone	349
119	(3,3-Difluoroazetidin-1-yl)((4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	353.3
120	(2S,4S)-4-Fluoro-1-((2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidine-2-carbonyl)-pyrrolidine-2-carbonitrile	374.1
121	(S)-4,4-Difluoro-1-((2S,4S)-4-(2-trifluoromethyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-yl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-pyrrolidine-2-carbonitrile	431.2
122	(2S,4S)-4-Fluoro-1-((2S,4S)-4-(2-trifluoromethyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-yl)-pyrrolidine-2-carbonyl)-pyrrolidine-2-carbonitrile	413.3
123	(Azetidin-1-yl)((2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)methanone	317

Example 124

((2S,3R,4S)-4-(4-(3-(Trifluoromethyl)pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)-3-methylpyrrolidin-2-yl)-3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methanone dihydrochloride

5

Step 1

The title compound of Preparation 1 (5.6 g, 20 mmol) was dissolved in benzene (50 mL) containing 4 Å molecular sieves (7.9 g) and treated with pyrrolidine (2.0 mL, 24 mmol). The solution was filtered and concentrated to dryness, leaving an orange foam (7.0 g, 100% yield).

10

Step 2

A solution of the product of Step 1 (7.0 g, 20 mmol) in acetonitrile (100 mL) was added to crushed potassium carbonate (5.2 g, 38 mmol) and treated with methyl iodide (1.5 mL, 24 mmol). The mixture was heated to 90° C for 16 hrs, cooled to RT, and concentrated. The residue was taken up in chloroform (150 mL) and a mixture of AcOH (5 mL) and water (45 mL) was added. After three hr at RT, the layers were separated, the aqueous layer was extracted with chloroform (3 x 25 mL), and the combined organic phases were washed with saturated sodium bicarbonate (2 x 25 mL) and brine, and concentrated to a brown oil. The oil was dissolved in ether (75 mL), filtered, and concentrated to a pale brown solid (0.97 g, 16% yield).

15

Step 3

To a mixture of the product of Step 2 (74 mg, 0.25 mmol), 1-(3-trifluoromethyl)pyridin-2-yl-piperazine (83 mg, 0.28 mmol), AcOH (16 μ L), and sodium acetate (23 mg, 0.28 mmol) in MeOH (1 mL) was added sodium cyanoborohydride (21 mg, 0.28 mmol). The mixture was stirred at RT for 65 hr and then concentrated. The residue was taken up in EtOAc (20 mL) and the solution was washed with 1N sodium hydroxide (2 x 3 mL) and brine (3 mL), dried over magnesium sulfate, and concentrated to dryness. The residue was purified by preparative HPLC (Shimadzu, Columbia, MD; 30 x 50 cm Waters-Xterra[®] C18 column - Waters Instrument Co., Milford, MA; 30 mL/min gradient of 15% acetonitrile with 0.1% ammonium hydroxide over 10 min) to afford a colorless solid (35.7 mg, 26% yield).

Step 4

HCl (4M) in dioxane (0.5 mL) was added to a solution of the product of Step 3 (35 mg, 0.084 mmol) in acetonitrile (1 mL). After 16 hr, the mixture was concentrated to dryness and the residue was triturated with ether (2 mL). The title compound was obtained as a solid (32 mg, 96% yield). MS m/z 448.4 (MH^+).

Using appropriate starting materials, the hydrochloride salts of the compounds of Examples 126 to 127, disclosed in Table 3 hereinbelow, were prepared in a manner analogous to that described in Example 124.

Table 3

Example	Name	MS ($M+1$)
125	((2S,3R,4S)-4-{4-(2-tert-Butyl-5-(trifluoromethyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)piperazin-1-yl}-3-methylpyrrolidin-2-yl)(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)methanone	544.5
126	(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,3R,4S)-3-methyl-4-{4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl}-pyrrolidin-2-yl)-methanone	448.4
127	(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,3R,4S)-3-methyl-4-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	381.4

Example 126

(2,4-Difluoro-phenyl)-14-((3S,5S)-5-(3,3-difluoro-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl)-methanone dihydrochloride

Step 1 - (2S,4S)-4-{4-(2,4-Difluoro-benzoyl)-piperazin-1-yl}-2-(3,3-difluoro-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

The title compound of Preparation 7 (97 mg, 0.25 mmol), 2,4-difluorobenzoic acid (40 mg, 0.25 mmol) and HATU (95 mg, 0.3 mmol) were mixed in anhydrous methylene chloride under nitrogen and cooled to 0 °C in an ice bath before addition of DIEA (32 mg, 45 μ L, 0.3 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to RT and stirred overnight. The reaction was quenched with saturated sodium bicarbonate and the aqueous layer was extracted with methylene chloride. The combined organic extracts were washed with brine and dried over magnesium sulfate. The crude product was purified by flash chromatography using methylene chloride/MeOH (85:5) to give the final product as white powder (132 mg, 100%). MS m/z 529.4 (MH^+).

Step 2 - An acetonitrile solution of the product of Step 1 (120 mg) was treated with 4N HCl in dioxane (1 mL). The reaction was stirred at RT overnight and evaporated. The residue was dissolved in water, filtered, and lyophilized overnight to afford the title product as white powder (110 mg, 96%). MS m/z 429.2 (MH⁺).

- 5 Using appropriate starting materials, the hydrochloride salts of the compounds of Examples 129 to 133, disclosed in Table 4, were prepared in a manner analogous to that described in Example 128.

Table 4

Example	Name	MS (M+1)
129	(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(toluene-4-sulfonyl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl)-methanone	443.2
130	(3-Amino-pyrazin-2-yl)-4-((3S,5S)-5-(3,3-difluoro-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl-methanone	410.2
131	4-((3S,5S)-5-(3,3-Difluoro-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-piperazin-1-yl-quinolin-4-yl-methanone	444.3
132	4-((3S,5S)-5-(3,3-Difluoro-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-piperazine-1-carboxylic acid-ethylamide	380.2
133	4-((3S,5S)-5-(3,3-Difluoro-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl)-piperazine-1-carboxylic acid-(4-fluoro-phenyl)-amide	428.2

BIOLOGICAL METHODOLOGIES

- 10 The utility of the compounds of formula (I), the prodrugs and stereoisomers thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds, prodrugs, and stereoisomers, in the treatment or prevention of the conditions enumerated hereinabove in mammals may be demonstrated in conventional assays known to one of ordinary skill in the relevant art, including the *in vivo* and *in vitro* assays described below. Such assays also provide a means by which the activities of the compounds of formula (I), the prodrugs, and stereoisomers thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds, prodrugs, and stereoisomers, may be compared with the activities of other compounds.

In Vitro Assay for DPP-IV Inhibition

DPP-IV inhibition may be demonstrated *in vitro* by the following assay, which is adapted from methods of

- 20 Scharpe, et al., A. Clin. Chem., 2299 (1988) and Lodja, Z. Czechoslovak Medicine, 181 (1988). 150 μ L of an enzyme-substrate solution is pipetted into microtiter wells of a polystyrene 96-well plate, and maintained at 4°C. The enzyme-substrate solution comprises 50 μ M Gly-Pro-4-methoxy- β -naphthylamide hydrochloride in 50mM Tris assay buffer pH 7.3 containing 0.1M sodium chloride, 0.1% (v/v) Triton and 50 μ U/mL DPP-IV (MP Biomedicals, Livermore, CA; DPP-IV 5 mU/mL stock). 5 μ L per well of the compound of formula (I) is added, bringing the final concentrations of the formula (I) compound to between 3 μ M and 10 nM per well.

Controls. Enzyme is omitted from four (4) wells, as a reagent blank. 5 μ L of 3 mM Diprotin A (Bachem

Bioscience, Inc.; King of Prussia, PA) is added to four wells as a positive quality control, providing a final Diprotin A concentration of 100 μ M. To measure total enzyme activity (*i.e.*, a negative control), without the influence of any compounds of formula (I), 5 μ L of distilled water is added to four wells.

The entire assay is incubated overnight (between 14 and 18 hours) at 37 °C. The reaction is
5 quenched

by adding 10 μ L of Fast Blue B solution (0.5 mg/mL Fast Blue B in a buffer comprising 0.1M sodium acetate pH 4.2 and 10% (v/v) Triton X-100 to each well, followed by shaking for approximately 5 min at room temperature. The plates may be analyzed on a Spectramax spectrophotometer (Molecular
Devices; Sunnyvale, CA), or equivalent equipment, (absorption maximum at 525 nm). IC₅₀ data for
10 compounds may be obtained by measuring the activity of DPP-IV over a range of compound concentrations from 10nM to 3 μ M.

In Vivo Assay for Glucose Lowering

The glucose lowering effects of DPP-IV inhibitors, including the compounds of formula (I), may be exemplified in 4-6 week old KK/H1J mice (Jackson Labs; Bar Harbor, ME) in the context of an oral
15 glucose tolerance test.

Oral glucose tolerance tests (OGTT) have been in use in humans since, at least, the 1930s, as described by Pincus, et al., Am. J. Med. Sci., 782 (1934), and are routinely used in the diagnosis of human diabetes, though not to evaluate the efficacy of therapeutic agents in patients.

KK mice have been used to evaluate (i) glitazones (Fujita et al. Diabetes, 804 (1983); Fujiwara, et al.,
20 Diabetes, 1549 (1988); and Izumi, et al., Biopharm Drug. Dispos., 247 (1997)); (ii) metformin (Reddi, et al., Diabet. Metabol., 44 (1983)); (iii) glucosidase inhibitors (Hamada, et al., Jap. Pharmacol. Ther., 17 (1988) and Matsuo, et al., Am. J. Clin. Nutr., 314S (1992)), and (iv) extra-pancreatic effects of sulfonylureas (Kameda, et al., Arzneim. Forsch./Drug Res., 36044 (1982) and Muller et al., Horm. Metabl. Res., 469 (1980)).

KK mice are derived from an inbred line first established and described by Kondo, et al., Bull. Exp. Anim., 107 (1957). These mice spontaneously develop a hereditary form of polygenic diabetes that progresses to cause renal, retinal, and neurological complications analogous to those seen in human diabetic subjects, however, they do not require insulin or other medication for survival.

Another aspect of the invention is directed to the use of KK mice to evaluate the effects of insulin secretagogue agents in the context of an oral glucose tolerance test. The mice are fasted overnight (about 14 to about 18 hr), but allowed free access to water. After fasting, (time T = 0), 25 μ L of blood is drawn from the retro-orbital sinus and added to 0.025% heparinized saline (100 μ L) on ice. The mice (10 per group) are then orally dosed with a solution of a compound of formula (I) in 0.5% methylcellulose (0.2 mL/mouse). Two controls groups receive only 0.5% methylcellulose. At t = 15 min, the mice are bled, as
35 described above, and then dosed with 1 mg/kg glucose in distilled water (0.2 mL/mouse). The first control group is dosed with glucose. The second control group is dosed with water. At t = 45 min, the mice are again bled, as described above. The blood samples are centrifuged, the plasma collected and analyzed for glucose content on a Roche-Hitachi 912 glucose analyzer (Roche Diagnostics Corp.; Indianapolis, IN).
40 The data may be expressed as percent (%) inhibition of glucose excursion relative to the two control groups (*i.e.*, the glucose level in the animals receiving glucose but no test compound representing 0%

inhibition and the glucose concentration in the animals receiving only water representing 100% inhibition).

The compounds of formula (I) generally exhibit inhibitory activity, expressed as IC_{50} 's, against DPP-IV that are $<1,000$ nM. Generally preferred compounds have IC_{50} 's <100 nM. For example, ((2S,4S)-4-(4-(3-cyanopyrazin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-((3R*,4S*)-3,4-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone dihydrochloride has an IC_{50} of 3.5 nM.

Comparative Rat Pharmacokinetics Experiments

Rat Pharmacokinetics experiments were performed to demonstrate the improvement in plasma concentrations maintained over time for a compound of the present invention as compared to a structurally similar prior art compound generically disclosed in International Application WO 02/14271. Specifically, plasma concentrations over time were measured for rats administered (a) the dihydrochloride salt of (3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone (hereinafter "CPD 113"), which was prepared as described in Example 113, and (b) the comparative dihydrochloride salt of ((2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)(pyrrolidin-1-yl)-methanone (hereinafter "comparator"), which may be prepared according to the method of Example 1 or as generally described in WO 02/14271.

In this experiment, male Sprague-Dawley rats (200-250 grams) implanted with jugular vein cannulas (JVC) were obtained from Charles River Laboratories. Each compound was administered to two rats or by oral gavage. The oral dose was administered as a solution in 0.5% methylcellulose with a dose volume of 10 mL/kg. The amount of each compound administered was 5 mg/kg body weight. Blood samples (0.25mL) were collected at multiple time points from 0-24 hours and placed into tubes containing lithium heparin (Becton Dickinson, Microtainer®). The blood samples were then centrifuged at 12000 rpm for 10 minutes. Plasma aliquots were taken for determination of compound plasma concentrations (pharmacokinetic analysis). The plasma samples were frozen at -70°C until analysis.

The rat plasma samples were analyzed for compound concentrations by LC/MS/MS (Applied Biosystems API 4000 mass spectrometer). In brief, compound standard curves were prepared in control rat plasma with a dynamic range of 1.0-2000 ng/mL. Aliquots (0.02mL) of both standards and samples were placed into Marsh™ tubes in a 96-well block. Proteins were precipitated by addition of 0.1mL acetonitrile containing 0.1 $\mu\text{g/mL}$ of internal standard. The 96-well blocks were vortexed and then centrifuged at 3000rpm for 5 minutes. The resulting supernatant was removed and placed into a new 96-well block and taken to dryness at 50°C under a nitrogen stream. Residues were reconstituted in mobile phase (60% 5mM ammonium acetate and 40% acetonitrile). Aliquots (0.01mL) were then injected onto the LC/MS/MS for analysis.

The average plasma concentrations, measured are provided in the following table.

Compound/ Time (hr)	CPD 113 Mean Plasma Level ng/ml	Std dev	Comparator Mean Plasma Level ng/ml	Std dev
0.25	1406.0	338.0	448	71.1
0.5	1322.5	359.9	425	108
0.75	979.2	137.0	319	59.8
1	768.2	314.0	283	13.3
2	289.2	71.8	128	40.4
4	97.8	66.2	27.3	11.2
6	49.3	19.1	12.7	1.2
8	32.8	25.5	8.16	2.82

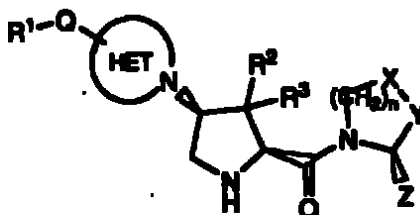
As shown by their respective plasma concentrations, CPD 113 achieved and maintained significantly higher plasma concentrations than did the comparator compound.

CLAIMS

We claim:

1. A compound of formula (I)

(I)



or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug, or a solvate of said compound, prodrug or salt, wherein:

R^1 is $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_1-C_6)alkoxy$, $-(C_1-C_6)arylalkyl$, $-NR^aR^b$, hydroxy, cyano, aryl, or heteroaryl, wherein said $-(C_1-C_6)alkyl$, said aryl, or said heteroaryl is optionally substituted independently with one to three $-COOH$, $-C(O)(C_1-C_6)alkoxy$, $-C(O)(C_1-C_6)alkyl$, $-C(O)NR^aR^b$, cyano, halogen, nitro, trifluoromethyl, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_1-C_6)alkoxy$, $-(C_2-C_6)cycloalkyl$, or phenyl, wherein:

R^a and R^b are, independently, hydrogen, $-(C_1-C_6)alkyl$, aryl, or heteroaryl, or

R^a and R^b , taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a four- to six-membered heterocyclic ring, wherein said ring optionally incorporates an additional one or two nitrogen, oxygen, or sulfur ring heteroatoms;

R^a and R^b are, independently, hydrogen, halogen, $-(C_1-C_6)alkyl$, or $-(C_2-C_6)cycloalkyl$;

Q is a covalent bond, $-C(O)-$, or $-SO_2-$;

HET is a heterocycloalkyl ring moiety, optionally substituted with: (A) one to four $-(C_1-C_6)alkyl$, optionally substituted with one to six halogen atoms, $-(C_1-C_6)alkoxy$, cyano, halogen, hydroxy, or $-NR^aR^b$, or (B) $-(C_1-C_6)arylalkyl$, optionally substituted with one to six halogen atoms, $-(C_1-C_6)alkoxy$, cyano, halogen, hydroxy, or $-NR^aR^b$;

n is 0 or 1;

when n is 0, X is $-CH_2-$, and Y is $-CH_2-$, $-CHF-$, or $-CF_2-$;

or when n is 1, X is $-CH_2-$, $-CHF-$, or $-CF_2-$; and Y is $-CH_2-$, $-CHF-$, or $-CF_2-$, provided that X and Y are not both $-CH_2-$; and

Z is hydrogen or cyano.

2. The compound of claim 1, wherein:

R^1 is aryl or heteroaryl, optionally substituted independently with one to three cyano, halogen, nitro, trifluoromethyl, $-(C_1-C_6)alkyl$, $-(C_1-C_6)alkoxy$, $-(C_2-C_6)cycloalkyl$, or phenyl;

R^2 is $-H$ or $-(C_1-C_6)alkyl$;

R^3 is $-H$ or $-(C_1-C_6)alkyl$; and

HET is azetidyl, piperazyl, piperidyl, pyrrolidyl, 5,6-dihydro-8H-imidazo[1,2-a]

pyrazin-7-yl, 5,6-dihydro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7-yl, or 7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-a]pyrimidin-6-yl.

3. The compound of claim 1, wherein:

- 5 R^1 is benzothiazolyl, benzisoxazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxazolopyridyl, pyrazinyl, pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, quinoxalinyl, thiadiazolyl, triazinyl, or 1,1-dioxo-1H-1,2-benzothiazolyl;
 R^2 and R^3 are -H;
 Q is a covalent bond; and
 HET is piperazinyl.

10

4. The compound of Claim 3 wherein R^1 is pyridinyl or pyrimidinyl.

5. The compound of Claim 4 wherein n is 1, X is -CF₂- and Y is -CH₂-.

15 6. The compound of Claim 1 selected from the group consisting of

((2S,4S)-4-(3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone,

(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone,

20

(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(4-methylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone,

((2S,4S)-4-(2-(trifluoromethyl)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-methanone,

((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(3-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone,

25

((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(2-trifluoromethyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone,

(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone,

30

((2S,4S)-4-(2-cyclopropyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3-fluoro-azetidin-1-yl)-methanone,

(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(2-ethoxy-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone,

2-(4-((3S,5S)-5-(3-fluoro-azetidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl)piperazin-1-yl)-nicotinonitrile,

35

((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone,

(3-fluoro-azetidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(2-trifluoromethyl-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl)pyrrolidin-2-yl)-methanone,

2-(4-((3S,5S)-5-((S)-3-fluoro-pyrrolidine-1-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl)piperazin-1-yl)-

40

nicotinonitrile,

(3-fluoro-azetidin-1-yl)-{(2S,4S)-4-{4-(2-trifluoromethyl-quinolin-4-yl)-piperazin-1-yl}-pyrrolidin-2-yl}-methanone,

((3R,4S)-3,4-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-{(2S,4S)-4-(2-trifluoromethyl-7,8-dihydro-5H-pyrido [4,3-d]pyrimidin-6-yl)-pyrrolidin-2-yl}-methanone, and

((3R,4S)-3,4-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-{(2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrrolidin-2-yl}-methanone; or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug.

7. (3,3-Difluoropyrrolidin-1-yl)-{(2S,4S)-4-(4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl}methanone, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said prodrug.

8. A compound of Claim 1, 2, 3, 4, 5 or 7, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug, or a solvate of said compound, prodrug or salt, for use in therapy.

9. A pharmaceutical composition comprising:

- (a) a compound of Claim 1, 2, 3, 4, 5 or 7, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug, or a solvate of said compound, prodrug or salt; and
- (b) a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle, diluent or excipient.

10. A method of inhibiting dipeptidyl peptidase-IV in a mammal comprising administering to said mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1, 2, 3, 4, 5 or 7, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug, or a solvate of said compound, prodrug or salt.

11. A method of treating a condition mediated by dipeptidyl peptidase-IV in a mammal comprising administering to said mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1, 2, 3, 4, 5 or 7, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug, or a solvate of said compound, prodrug or salt.

12. The method of Claim 11 wherein the condition treated is Type 2 diabetes, Type 1 diabetes, impaired glucose tolerance, hyperglycemia, metabolic syndrome (syndrome X and/or insulin resistance syndrome), glucosuria, metabolic acidosis, arthritis, cataracts, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic cardiomyopathy, obesity, conditions exacerbated by obesity, hypertension, hyperlipidemia, atherosclerosis, osteoporosis, osteopenia, frailty, bone loss, bone fracture, acute coronary syndrome, short stature due to growth hormone deficiency, infertility due to polycystic ovary syndrome, anxiety, depression, insomnia, chronic fatigue, epilepsy, eating disorders, chronic pain, alcohol addiction, diseases associated with intestinal motility, ulcers, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel syndrome; short bowel syndrome; and the prevention of disease progression in Type 2 diabetes.

13. The method of Claim 12 wherein the condition treated is Type 2 diabetes.

14. A method of treating diabetes comprising administering to said mammal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1, 2, 3, 4, 5 or 7, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or prodrug, or a solvate of said compound, prodrug or salt.

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PCT/IB2005/001194

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D403/14 C07D401/14 C07D417/14 C07D413/14 C07D487/04
C07D498/04 A61K31/496 A61P3/10
//(C07D487/04,241:00,235:00),(C07D487/04,249:00,241:00),(C07D498/04

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

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 boxes used)

EPO-Internal, MPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 308 439 A (WELFIDE CORPORATION; MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) 7 May 2003 (2003-05-07) cited in the application see whole document, especially examples 182,186,85,38, claim 2 and claim 3, formulae VI,VII	1-14
Y	WO 03/000250 A (FERRING BV; PITT, GARY, ROBERT, WILLIAM; EVANS, DAVID, MICHAEL) 3 January 2003 (2003-01-03) see definitions of R2 and R3	1-14
P.Y	WO 2005/019168 A (PFIZER PRODUCTS INC; HULIN, BERNARD; PARKER, JANICE, C) 3 March 2005 (2005-03-03) the whole document	1-14

☒ 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 raise doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (to be specified)

"O" document relating 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2005

Date of drafting of the international search report

27/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 051 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/001194

C-(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

COMPUESTOS TERAPÉUTICOS

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a inhibidores selectivos de la enzima dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV), composiciones farmacéuticas de las misma, y
5 usos de la misma para tratar las enfermedades y afecciones asociadas con proteínas que están sujetas a procesamiento mediante DPP-IV.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

DPP-IV (EC 3.4.14.5) es una serina proteasa que hidroliza preferencialmente un dipéptido N-terminal a partir de proteínas que tienen
10 prolina o alanina en la posición 2. Se cree que DPP-IV está implicada en diabetes, tolerancia a glucosa, obesidad, regulación del apetito, lipidemia, osteoporosis, metabolismo de neuropéptidos y activación de células T, entre otras. De acuerdo con ello, la administración de inhibidores de DPP-IV *in vivo* previene la degradación N-terminal de péptidos sustrato, dando como resultado
15 de este modo concentraciones de circulación más grandes de tales péptidos, y beneficios terapéuticos asociados con tales concentraciones elevadas.

Se ha implicado a DPP-IV en el control de la homeostasis de glucosa porque sus sustratos incluyen los péptidos incretina péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) y polipéptido inhibitorio gástrico (GIP). La escisión de los
20 aminoácidos N-terminales de estos péptidos los vuelve funcionalmente inactivos. Se ha demostrado que GLP-1 es una terapia antidiabética eficaz en pacientes diabéticos tipo 2 y para reducir el requerimiento de insulina relacionada con la comida en los pacientes diabéticos tipo 1. GLP-1 y/o GIP se cree que regulan la saciedad, lipidemia y osteogénesis. GLP-1 exógeno se ha
25 propuesto como un tratamiento para pacientes que sufren de síndrome

coronario agudo, angina de pecho y enfermedad cardíaca isquémica.

La administración de inhibidores de DPP-IV *in vivo* previene degradación N-terminal de GLP-1 y GIP, dando como resultado mayores concentraciones circulantes de estos péptidos, incrementando la secreción de insulina y
5 potenciando la tolerancia a glucosa. Sobre la base de estas observaciones, los inhibidores de DPP-IV se consideran como agentes para el tratamiento de la diabetes tipo 2, una enfermedad en la cual la tolerancia a glucosa está disminuida. Además, el tratamiento con inhibidores de DPP-IV previene la degradación de neuropéptido Y (NPY), un péptido asociado con una variedad
10 de trastornos del sistema nervioso central, y péptido YY el cual se ha relacionado con afecciones gastrointestinales tales como úlceras, enfermedad del intestino irritable, y enfermedad inflamatoria del intestino.

A pesar del descubrimiento temprano de insulina y su subsiguiente uso general en el tratamiento de diabetes, y el descubrimiento posterior y el uso de
15 sulfonilureas (por ejemplo clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, biguanidas (por ejemplo, fenformina), metformina, tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona), y ploglitazona como agentes hipoglucémicos orales, el tratamiento de diabetes sigue siendo menos que satisfactorio.

El uso de insulina, necesario en pacientes diabéticos tipo 1 y
20 aproximadamente en el 10% de los pacientes diabéticos tipo 2 en los cuales los agentes orales hipoglucémicos disponibles actualmente son ineficaces, requiere múltiples dosis diarias, usualmente por autoinyección. La determinación de la dosificación apropiada de insulina necesita estimaciones frecuentes de la concentración de glucosa en orina o sangre. La administración
25 de una dosis excesiva de insulina causa hipoglucemia, con consecuencias que

varían de anomalías leves en la glucosa en sangre a coma, o incluso muerte.

El tratamiento de la diabetes tipo 2 comprende usualmente una combinación de dieta, ejercicio, agentes orales, y en los casos más graves, 5 insulina. Sin embargo, los hipoglucémicos clínicamente disponibles pueden tener efectos secundarios que limitan su uso. Una necesidad continua de agentes hipoglucémicos, los cuales pueden tener menos efectos secundarios o tener éxito donde otros fallan, es claramente evidente.

La hiperglucemia pobremente controlada es una causa directa de la 10 multiplicidad de complicaciones (cataratas, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cardiomiopatía) que caracterizan a la diabetes tipo 2 avanzada. Además, la diabetes tipo 2 es una enfermedad comórbida que frecuentemente se confunde con hiperlipidemia, aterosclerosis e hipertensión, añadiéndose significativamente a la morbilidad y mortalidad generales atribuibles a esas 15 enfermedades.

La evidencia epidemiológica ha establecido firmemente la hiperlipidemia como un factor de riesgo primario para la enfermedad cardiovascular (CVD) debida a aterosclerosis. La aterosclerosis se reconoce que es una causa líder de muerte en los Estados Unidos y Europa occidental. CVD es especialmente 20 prevalente entre sujetos diabéticos al menos en parte debido a la existencia de múltiples factores de riesgo independientes tales como intolerancia a glucosa, hipertrofia ventricular izquierda e hipertensión en esta población. El tratamiento exitoso de hiperlipidemia en la población general, y en sujetos diabéticos en particular, es por lo tanto de importancia médica excepcional.

25 La hipertensión (presión sanguínea elevada) es una afección que puede

ocurrir en muchos pacientes en los cuales el agente causante o trastorno es desconocido. Tal hipertensión "esencial" se asocia a menudo con trastornos tales como obesidad, diabetes, e hipertrigliceridemia y se sabe que la hipertensión se asocia positivamente con insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y apoplejía. La hipertensión puede contribuir también al desarrollo de aterosclerosis y enfermedad coronaria. La hipertensión, conjuntamente con resistencia a insulina e hiperlipidemia, comprende la constelación de síntomas que caracterizan el síndrome metabólico, también conocido como síndrome de resistencia a insulina (IRS) y síndrome X.

10 La obesidad es un factor de riesgo bien conocido y común para el desarrollo de aterosclerosis, hipertensión y diabetes. La incidencia de la obesidad y sus secuelas relativas se incrementa en el mundo. Actualmente, están disponibles pocos agentes farmacológicos que reducen la adiposidad efectivamente y aceptablemente.

15 La osteoporosis es una enfermedad progresiva sistémica caracterizada por baja densidad ósea y deterioro de la microarquitectura de tejido óseo, con un incremento consiguiente en fragilidad ósea y susceptibilidad a fractura. La osteoporosis y las consecuencias de resistencia ósea comprometida son una causa significativa de fragilidad, y de morbilidad y mortalidad incrementadas.

20 La enfermedad cardíaca es un problema de salud principal por todo el mundo. Los infartos de miocardio son una fuente significativa de mortalidad entre aquellos individuos con enfermedad cardíaca. Síndrome coronario agudo significa pacientes que tienen o están en alto riesgo de desarrollar un infarto de miocardio agudo (MI).

25 Aunque hay terapias disponibles para el tratamiento de diabetes,

hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertensión, obesidad, y osteoporosis hay una necesidad continua de terapias alternativas y mejoradas.

Diversas indicaciones para Inhibidores de DPP-IV se discuten en Augustyns y col., Curr. Medicinal Chem., 6, 311 (1999); Ohnuki, y col., Drugs of the Future, 1999, 24, 665-670 (1999); Villhauer, y col., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 36, 191-200 (2001); Drucker, Expert Opin. Invest. Drugs, 12, 87-100 (2003); y Weideman, y col., Curr. Opin. Invest. Drugs, 4, 412-420 (2003).

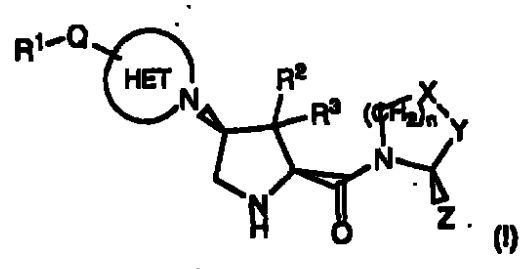
Los compuestos administrados oralmente que inhiben DPP-IV se han preparado recientemente, tales como aquellos descritos en la solicitud internacional WO 02/14271.

Los inhibidores de DPP-IV, tales como aquellos descritos en el documento WO 02/14271, se cree que actúan inhibiendo la degradación de las hormonas naturales, GLP-1 y GIP. Por lo tanto, es importante que una concentración adecuada del inhibidor DPP-IV esté disponible en plasma para inhibir DPP-IV coincidentemente con la secreción de las hormonas GLP-1 y GIP. Para lograr tales concentraciones en plasma, se prefiere que los compuestos inhibidores de DPP-IV mantengan una concentración más alta en plasma a lo largo del tiempo que aquella que se esperaría para otros compuestos inhibidores de DPP-IV, tales como aquellos descritos en el documento WO 02/14271.

Por lo tanto, lo que se necesita es un compuesto inhibidor de DPP-IV administrado oralmente que tenga actividad inhibidora de DPP-IV equivalente o mejor y que mantenga una concentración en plasma más elevada a lo largo del tiempo.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a los compuestos que tienen la estructura de la fórmula (I)



5

o un profármaco de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, o un solvato de dicho compuesto, profármaco o sal, en el que:

- 10 R^1 es -alquilo(C_1-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), -arilalquilo(C_1-C_6), $-NR^aR^b$, hidroxí, ciano, arilo, o heteroarilo, en los que dicho -alquilo(C_1-C_6), dicho arilo, o dicho heteroarilo está sustituido opcionalmente de forma independiente con de uno a tres $-COOH$, $-C(O)alcoxi(C_1-C_6)$, $-C(O)alquilo(C_1-C_6)$, $-C(O)NR^aR^b$, ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, -alquilo(C_1-C_6), -alcoxi(C_1-C_6), -cicloalquilo(C_3-
- 15 C_6), o fenilo, y en el que R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno, -alquilo(C_1-C_6), arilo, o heteroarilo, o R^a y R^b , tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, en el que dicho anillo heterocíclico incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo adicionales de nitrógeno,
- 20 oxígeno, o azufre;

R^2 y R^3 son, independientemente, hidrógeno, halógeno, -alquilo(C_1-C_6) o -cicloalquilo(C_3-C_6);

Q es un enlace covalente, -C(O)-, o -SO₂;

HET es un resto anillo heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente con
(A) de uno a cuatro -alquilo(C₁-C₆), sustituidos opcionalmente con de uno a
seis átomos de halógeno, -alcoxi(C₁-C₆), ciano, halógeno, hidroxilo, o -NR^aR^b, o
5 (B) -arilalquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con de uno a seis átomos de
halógeno, -alcoxi(C₁-C₆), ciano, halógeno, hidroxilo, o -NR^aR^b;

n es cero o uno;

X es -CH₂-, -CHF-, o -CF₂- e Y es -CH₂-, -CHF-, o -CF₂-, con la
condición de que cuando n es uno y X e Y no son ambos CH₂ y cuando n es
10 cero X es -CH₂-; y

Z es hidrógeno o ciano.

La presente invención se refiere también a una composición
farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un
compuesto de la presente invención, o un profármaco del mismo, o una sal
15 farmacéuticamente aceptable del compuesto o profármaco, o un solvato del
compuesto, profármaco o sal, y un transportador, vehículo, diluyente o
excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento de
tratar diabetes que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal
20 tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la
presente invención, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente
aceptable del compuesto o del profármaco, o un solvato del compuesto,
profármaco o sal. Preferiblemente, el tipo de diabetes tratado es diabetes de
tipo 2.

25 La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento de

tratar una afección mediada por dipeptidilpeptidasa-IV en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, o un solvato del compuesto, profármaco o sal.

Los compuestos, y las composiciones farmacéuticas, de la presente invención son útiles para el tratamiento de la diabetes, preferiblemente diabetes de tipo 2.

Los compuestos, y las composiciones farmacéuticas, de la presente invención son también útiles para el tratamiento de las afecciones relacionadas con dipeptidilpeptidasa-IV las cuales incluyen, pero no se limitan a, diabetes de tipo 2; diabetes de tipo 1, tolerancia a glucosa alterada, hiperglucemia, síndrome metabólico (síndrome X y/o síndrome de resistencia a insulina), glucosuria, acidosis metabólica, artritis, cataratas, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, cardiomiopatía diabética, obesidad, afecciones exacerbadas por obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, aterosclerosis, osteoporosis, osteopenia, fragilidad, pérdida de hueso, fractura de hueso, síndrome coronario agudo, estatura corta debida a deficiencia en la hormona del crecimiento, infertilidad debida al síndrome ovárico poliquístico, ansiedad, depresión, insomnio, fatiga crónica, epilepsia, trastornos de la alimentación, dolor crónico, adicción al alcohol, enfermedades asociadas con motilidad Intestinal, úlceras, síndrome del intestino irritable, síndrome del Intestino inflamatorio; síndrome del intestino corto; y la prevención de la progresión de la enfermedad en la diabetes de tipo 2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los términos usados para describir la presente invención tienen los siguientes significados en el presente documento.

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que el transportador, 5 vehículo, diluyente, excipiente(s), y/o sal designado es generalmente compatible químicamente y/o físicamente con los otros ingredientes que comprende la formulación, y fisiológicamente compatibles con el receptor de los mismos.

El contenido en átomos de carbono de los diversos restos que contienen 10 hidrocarburos en el presente documento se puede indicar mediante un sufijo que designa el número máximo y mínimo de átomos de carbono en el resto, por ejemplo, los sufijos alquilo(C_a-C_b) y alquilo C_a-C_b , indican un resto alquilo de número entero de átomos de carbono "a" a número entero de átomos de carbono "b", inclusive. Así, por ejemplo alquilo(C_1-C_6) y alquilo C_1-6 se refiere a 15 un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono inclusive.

El término "alquilo" significa una cadena de átomos de carbono lineal o ramificada, en la que el grupo alquilo incorpora opcionalmente uno o más dobles o triples enlaces, o una combinación de enlaces dobles y enlaces triples. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, 20 butilo, isobutilo, vinilo, alilo, 2-metilpropenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, etinilo, propargilo, y similares.

El término "alcoxi" se refiere a cadenas de átomos de carbono alifáticas saturadas, monovalentes, lineales o ramificadas unidas a un átomo de oxígeno que se ancla a una estructura de núcleo. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen 25 metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, y similares.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo saturado monocíclico o bicíclico. Los grupos cicloalquilo se pueden condensar opcionalmente a hidrocarburos aromáticos tales como benceno para formar grupos cicloalquilo condensados, tales como indanilo y similares. Ejemplos de
5 grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

El término halógeno o halo representa átomos y sustituyentes de cloro, bromo, fluoro, y yodo.

El término "arilo" designa un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o
10 policíclico, por ejemplo, antracenilo, fluorenilo, naftilo, fenantrenilo, fenilo, y similares.

El término "arilalquilo" significa un grupo alquilo, como se define anteriormente en este documento, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del mismo se ha sustituido por un grupo arilo, también como se
15 define anteriormente en este documento. Ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, entre otros, grupos bencilo.

El término "heterocicloalquilo", según se emplea con referencia a HET anteriormente en este documento, se refiere a un sistema de anillo heterocíclico saturado de cuatro a ocho miembros, opcionalmente condensado
20 a un sistema de anillo aromático o heteroaromático de cinco o seis miembros. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo comprenden homopiperazínilo, piperazínilo, piperidilo, pirrolidinilo, azetidínilo, 2-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, 3-aza-biciclo[3.1.0]hexanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanilo, 5,6,7,8-tetrahidro-2H-imidazo[1,2-a]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo,
25 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-

d]pirimidilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidilo, octahidropirrol[3,4-b]pirolilo, octahidropirrol[3,4-c]pirolilo, 6-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidilo], espiro[indeno-1,4'-piperidilo], 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decanilo, 8-
 5 azabicyclo[3.2.1]octanilo, 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepinilo, hexahidro-2H-pirrol[3,4-d]isotiazolilo-1,1-dióxido, 2,7-diazaespiro[4,4]nonanilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-g][1,4]diazepinilo, 5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazinilo, 5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, 7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-a]pirimidilo, 7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidilo, pirazolo[1,5-a]pirimidilo, y similares.

El término "heteroarilo" significa un sistema anillo heterocíclico aromático monocíclico o policíclico. Ejemplos de grupos heteroarilo comprenden benzisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, cinnolinilo, furanilo, furopiridilo, imidazolopirimidilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxadiazolilo, isoxazolilo, oxazolopiridilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pteridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolopirimidilo, pirrolopiridilo, pirazolopirimidilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirolilo, quinazolilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolopiridilo, tienopiridilo, tienilo, triazolinilo, triazolilo, 1,1-dioxo-1H-1,2-benzisotiazolilo, oxazolopiridilo, y similares.

El término "oxo", significa un grupo carbonilo formado por la combinación de un átomo de carbono y un átomo de oxígeno.

El término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno en una molécula se ha reemplazado por una molécula o átomo diferente. El átomo o

molécula que reemplaza al átomo de hidrógeno se designa como un "sustituyente".

El símbolo "-" representa un enlace covalente.

La frase "disolvente inerte" se refiere a un disolvente, o mezcla de disolventes, que no interactúa con los materiales iniciales, reactivos, intermedios, o productos en una forma que afecte adversamente sus propiedades deseadas.

Los términos "tratar", "tratado", o "tratamiento" tal como se emplean en el presente documento incluyen usos o resultados preventivos (por ejemplo, profilácticos), paliativos, y curativos.

La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno en particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno en particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno en particular descrito en el presente documento.

El término "mamífero" es un animal individual que es un miembro de la clase taxonómica Mamíferos. La clase Mamíferos, incluye, por ejemplo, humanos, monos, chimpancés, gorilas, ganado vacuno, cerdos, caballos, ovejas, perros, gatos, ratones y ratas. En la presente invención, el mamífero preferido es un humano.

Preferiblemente, los compuestos en la presente invención tienen la estructura de fórmula (I) en la que:

R^1 es un anillo o heteroanillo, sustituido opcionalmente independientemente con de uno a tres ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, -

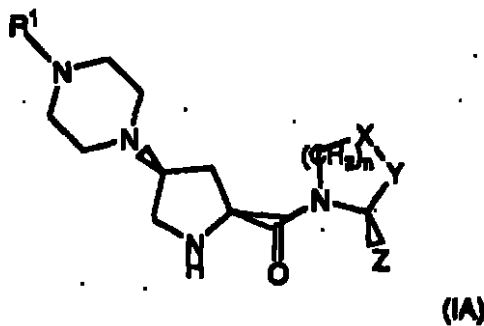
alquilo(C₁-C₈), -alcoxi(C₁-C₈), -cicloalquilo(C₃-C₈), o fenilo;

R² es -H o -alquilo(C₁-C₈);

R³ es -H o -alquilo(C₁-C₈); y

HET es azetidínico, piperazínico, piperidínico, pirrolidínico, 5,6-dihidro-8H-
5 imidazo[1,2-a]pirazin-7-ilo, 5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilo, o
7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-a]pirimidin-6-ilo.

Más preferiblemente, los compuestos de la presente invención tienen la
estructura de la fórmula (IA)



10

en el que R¹ es benzisotiazolilo, benzoisoxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolopiridilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tiadiazolilo, triazinilo, o 1,1-dioxo-1H-1,2-benzisotiazolilo.

15 En la invención actual, se prefiere, para los compuestos de fórmula (IA), que R¹ sea piridinilo o pirimidinilo y se prefiere más que R¹ sea piridinilo o pirimidinilo, n sea 1, X sea -CF₂ e Y sea -CH₂.

En la presente invención, el compuesto más preferido es (3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente
20 aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco.

En una realización alternativa, se prefiere un compuesto seleccionado del grupo que consta de:

- ((2S,4S)-4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona,
- 5 ((3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona,
- ((3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(4-metilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona,
- ((2S,4S)-4-(2-(trifluorometil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona,
- 10 ((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-[4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-pirrolidin-2-il]-metanona,
- ((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(2-trifluorometil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-il]-metanona,
- 15 ((3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-oxazolo[4,5-c]piridin-2-il)-piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il]-metanona,
- [(2S,4S)-4-(2-ciclopropil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-il]-((3-fluoro-azetidín-1-il)-metanona,
- ((3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(2-etoxi-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-il]-metanona,
- 20 d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-il]-metanona,
- 2-(4-[(3S,5S)-5-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo,
- ((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)-piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il]-metanona,
- 25 ((3-fluoro-azetidín-1-il)-((2S,4S)-4-(2-trifluorometil-7,8-dihidro-5H-

pirido[4,3-*d*]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-il]-metanona,

2-{4-[(3*S*,5*S*)-5-[(*S*)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil]-pirrolidin-3-il]-

piperazin-1-il]-nicotinonitrilo,

(3-fluoro-azetidín-1-il)-{(2*S*,4*S*)-4-[4-(2-trifluorometil-quinolin-4-il)-

5 piperazin-1-il]-pirrolidín-2-il]-metanona,

((3*R*^{*},4*S*^{*})-3,4-difluoro-pirrolidín-1-il)-[(2*S*,4*S*)-4-(2-trifluorometil-7,8-

dihidro-5*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-il]-metanona, y

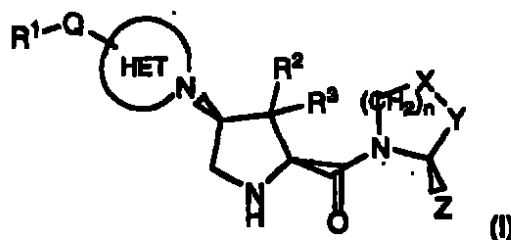
((3*R*^{*},4*S*^{*})-3,4-difluoro-pirrolidín-1-il)-[(2*S*,4*S*)-4-(4-oxazolo[5,4-*b*]piridin-

2-il-piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il]-metanona, o un profármaco de los mismos, o

10 una sal farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos o dichos profármacos.

Los compuestos de la presente invención contienen todos al menos dos centros estereogénicos, específicamente los centros estereogénicos (2*S*, 4*S*) pirrolidin-2-ilo, centros estereogénicos mostrados a continuación en la fórmula

15 (I).



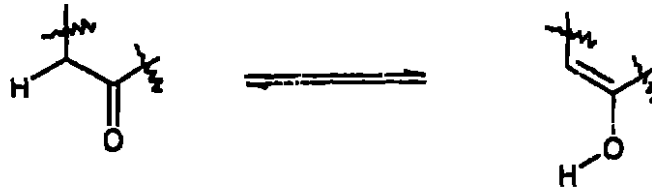
Los compuestos de la presente invención se pueden resolver en los
20 enantiómeros puros mediante procedimientos conocidos por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo mediante formación de sales diastereoméricas las cuales se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización; formación de

derivados diastereoméricos o complejos los cuales se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía líquido-gas o cromatografía líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo esterificación enzimática; o cromatografía líquido-gas o cromatografía líquida en un entorno quiral, por ejemplo en un soporte quiral por ejemplo sílice con un ligando quiral unido o en la presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que donde el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación anteriormente descritos, se requiere una etapa adicional para liberar la forma enantiómera deseada. Alternativamente, los estereoisómeros específicos se pueden sintetizar usando un material de inicio ópticamente activo, mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores, o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un estereoisómero en el otro mediante transformación asimétrica.

15 Cuando dichos compuestos contienen uno o más centros estereogénicos adicionales, aquellos expertos en la técnica apreciarán que todos los diastereómeros y mezclas diastereómeras de los compuestos ilustrados y discutidos en el presente documento están dentro del alcance de la presente invención. Estos diastereómeros se pueden aislar mediante
20 procedimientos conocidos por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía líquido-gas o cromatografía líquida. Alternativamente, los intermedios a lo largo de la síntesis pueden existir en forma de mezclas racémicas y estar sometidos a resolución mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo
25 mediante formación de sales diastereoméricas que se pueden separar, por

ejemplo mediante cristalización; formación de derivados o complejos diastereómeros los cuales se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía líquido-gas o cromatografía líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo esterificación enzimática; o cromatografía líquido-gas o cromatografía líquida en un entorno quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, por ejemplo sílice, con un ligando quiral unido o en la presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación anteriormente descritos, se requiere una etapa adicional para liberar la forma enantiómera deseada. Alternativamente, los estereoisómeros específicos se pueden sintetizar mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores, o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un estereoisómero en el otro mediante transformación asimétrica.

15 Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes formas estables conformacionales las cuales pueden ser separables. La asimetría torsional debida a rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo debida a impedimento estérico o tensión de anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros. La presente invención
20 incluye cada isómero conformacional de compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos. Quienes lleven esto a la práctica apreciarán que ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma tautomérica, es decir, que un equilibrio existe entre dos isómeros los cuales están en un equilibrio rápido el uno con el otro. Un ejemplo común de tautomería es la tautomería ceto-
25 enólica, es decir,



Ejemplos de tales compuestos de la presente invención incluyen, entre
 5 otros, hidroxipiridinas (piridonas) e hidroxipirimidinas (pirimidonas). En particular, una persona experta en la técnica reconocerá que una hidroxipiridina de la invención actual puede existir como dos tautómeros separados, por ejemplo,



10

El grado al cual está presente un tautómero respecto del otro depende de diversos factores, incluyendo el patrón de sustitución y el tipo de disolvente. Otros ejemplos de acuerdo con la presente invención se reconocerán por
 15 aquellos expertos en la técnica. Todas las formas tautoméricas de fórmula (I) se incluyen dentro del alcance de la invención reivindicada.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas igual que en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se desea que la invención

abarque formas no solvatadas, formas solvatadas y mezclas de formas solvatadas.

Ciertos compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos pueden existir en más de una forma cristalina. Los polimorfos de los compuestos representados por la fórmula (I) forman parte de esta invención y se pueden preparar mediante cristalización de un compuesto de fórmula (I) bajo condiciones diferentes. Por ejemplo, usando diferentes disolventes o diferentes mezclas de disolventes para recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; diversos modos de enfriamiento, variando de enfriamiento muy rápido a muy lento durante cristalización. Los polimorfos se pueden obtener también calentando o fundiendo un compuesto de fórmula (I) seguido por enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos se puede determinar mediante espectroscopía de RMN de sonda sólida, espectroscopía de IR, calorimetría de barrido diferencial, difracción de rayos X en polvo u otras técnicas similares.

Esta invención incluye también compuestos marcados isotópicamente, los cuales son idénticos a aquellos descritos mediante la fórmula (I), excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra usualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre y flúor, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , ^{129}I , y ^{18}F respectivamente. Los compuestos de la presente invención, profármacos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o de los profármacos los cuales contienen los

57

isótopos mencionados anteriormente y/o otros isótopos u otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos dentro de los cuales se incorporan los isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritio (es decir, ^3H), y carbono-14 (es decir, ^{14}C), se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H), pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de estabilidad metabólica mayor, por ejemplo semivida incrementada *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos y, así, se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos de fórmula (I) de esta invención y profármacos de los mismos marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos discutidos en los esquemas y/o los ejemplos más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo fácilmente disponible marcado isotópicamente.

Las sales farmacéuticamente aceptables, según se usan en el presente documento en relación a los compuestos de la presente invención, incluyen sales inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de un compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto o profármaco con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen, pero no se limitan a, las sales bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitato, pamoato,

malonato, estearato, laurato, malato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, bencenosulfonato, tosilato, formiato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. Estas pueden incluir también cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares, al igual que cationes amonio, amonio cuaternario, y amina no tóxicos, incluyendo, pero no limitados a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Para ejemplos adicionales véase, por ejemplo, Berge y col., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

Los compuestos de la presente invención se pueden aislar y usar por sí mismos o en la forma de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con la presente invención, los compuestos con múltiples átomos de nitrógeno básicos pueden formar sales con número variable de equivalentes de ácido. Se entenderá por los que lleven la invención a la práctica que tales sales están todas dentro del alcance de la presente invención.

Un profármaco de un compuesto de fórmula (I) puede ser uno formado en una manera convencional con un grupo funcional del compuesto, tal como con un grupo amino, hidroxilo o carboxi. El término "profármaco" significa un compuesto que se transforma *in vivo* produciendo un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede ocurrir mediante diversos mecanismos, tales como por hidrólisis de la sangre. Una discusión del uso de profármacos se proporciona por T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design; ed.

59

Edward B. Roche. American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un grupo funcional amino, un profármaco puede estar formado por el
 5 reemplazamiento de un átomo de hidrógeno del grupo amino con un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo donde R y R' son cada uno independientemente alquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₇), bencilo, o R-carbonilo es un α -aminoacilo natural o un α -aminoacil natural- α -aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY' en el que Y' es H, alquilo(C₁-C₈) o bencilo, -C(OY₀)Y₁ en el que
 10 Y₀ es alquilo(C₁-C₄) e Y₁ es alquilo(C₁-C₈), carboxialquilo(C₁-C₈), aminoalquilo(C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo(C₁-C₈), -C(Y₂)Y₃ en el que Y₂ es H o metilo y Y₃ es mono-N- o di-N,N-alquilamino(C₁-C₈), morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

De forma similar, si un compuesto de la presente invención contiene un
 15 grupo funcional alcohol, se puede formar un profármaco mediante el reemplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como alcaniloximetilo(C₁-C₈), 1-(alcaniloxi(C₁-C₈))etilo, 1-metil-1-(alcaniloxi(C₁-C₈))etilo, alciloxycarboniloximetilo(C₁-C₈), N-alciloxycarbonilaminometilo(C₁-C₈), succinilo, alcanilo(C₁-C₈), α -aminoalcanilo(C₁-C₄), arilacilo y α -aminoacilo, o α -aminoacil- α -aminoacilo, donde cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente de los L-aminoácidos que se dan en la naturaleza, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(alquilo(C₁-C₈)))₂ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

25 Si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional

ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado mediante el reemplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como alquilo(C_1-C_8), alcanoiloximetilo(C_2-C_{12}), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxycarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxycarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxycarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxycarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxycarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino(C_1-C_2)alquilo(C_2-C_3) (tal como β -dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo(C_1-C_2), N,N-dialquil(C_1-C_2)carbamoil-alquilo(C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo(C_2-C_3).

En general, los compuestos de fórmula (I) de esta invención se pueden preparar mediante procedimientos que incluyen procedimientos conocidos en las artes técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Ciertos procedimientos para la elaboración de los compuestos de fórmula(I) de esta invención se ilustran mediante los siguientes esquemas de reacción. Otros procedimientos se describen en la sección experimental. Los procedimientos discutidos en los esquemas y ejemplos actuales se desean para propósitos de ejemplificar la presente invención, y no son para interpretarse de ninguna manera como limitaciones en ella.

Algunos de los compuestos de partida para las reacciones descritas en los esquemas y ejemplos se preparan como se ilustra en el presente documento. Todos los otros compuestos de partida se pueden obtener a partir de fuentes comerciales generales, tales como Sigma-Aldrich Corporation, St.

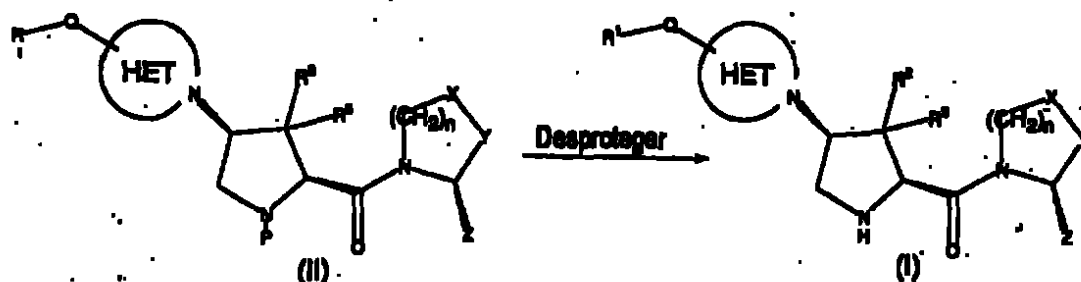
Louis, MO.

En las discusiones más adelante, se usan las siguientes abreviaturas:
 BOC (*tert*-butoxicarbonilo), Cbz (bencloxicarbonilo), DMF (N,N-
 dimetilformamida), NMP (N-metil-2-pirrolidinona), DMAC (N,N-
 5 dimetilacetamida), DME (dimetoxietano), DMSO (dimetilsulfóxido), EtOAc
 (acetato de etilo), EtOH (etanol), MeOH (metanol), TFA (ácido trifluoroacético),
 TFAA (anhídrido trifluoroacético), TEA (triethylamina), THF (tetrahydrofurano),
 DIPEA (diisopropyletilamina), EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-carbodiimida),
 DCC (dicyclohexilcarbodiimida), CDI (1,1'-carbonyldiimidazol), HATU
 10 (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio),
 HOAT (1-hidroxi-7-azabenzotriazol), HOBT (N-hidroxibenzotriazol), y EEDQ (2-
 etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina).

Un procedimiento generalizado para preparar los compuestos de fórmula
 (I) se representa en el esquema 1 a continuación en el presente documento.

15

Esquema 1

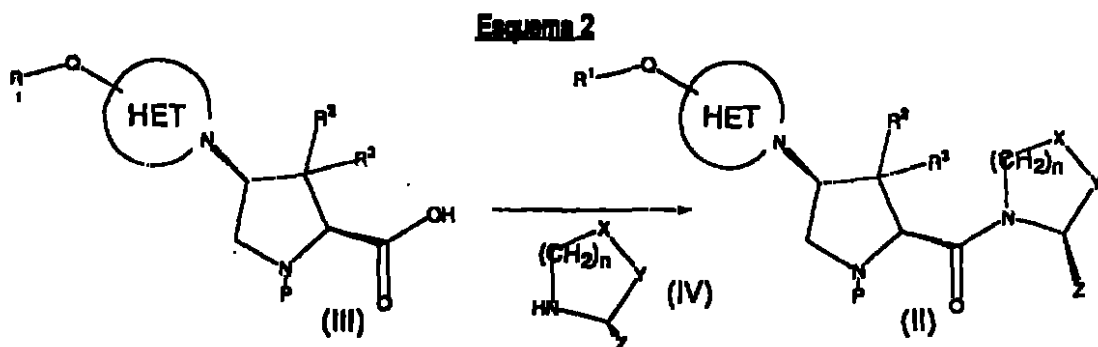


En el esquema 1, un compuesto de fórmula (II), preparado como se
 describe en el esquema 2, en el que P representa un grupo protector de
 20 nitrógeno, se desprotege de acuerdo a procedimientos conocidos. Si P

representa BOC, la desprotección se lleva a cabo típicamente tratando en primer lugar (II), disuelto en un disolvente tal como EtOAc, éter dioxano o agua, con enfriamiento opcional a una temperatura adecuada, tal como aproximadamente 0°C, con ácido (por ejemplo, cloruro de hidrógeno) durante un tiempo adecuado, tal como de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente una hora. La disolución se deja calentar a temperatura ambiente (TA), seguido por agitación durante una cantidad adicional de tiempo, típicamente de unos 30 minutos adicionales a aproximadamente 16 horas adicionales. Preferiblemente, la mezcla de reacción se agitó aproximadamente 15 minutos, se dejó que alcanzara la temperatura ambiente, después se agitó durante 30 minutos adicionales. Alternativamente, (II) se disolvió en TFA y, después de un tiempo adecuado (por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas), el exceso de TFA se eliminó al vacío, y el producto residual se trituró con un disolvente tal como éter. Si P representa Cbz, la desprotección se puede llevar a cabo mediante hidrogenólisis en la presencia de catalizador, tal como paladio al 10% o hidróxido de paladio al 10%, en un disolvente adecuado tal como EtOH o EtOAc a una presión de aproximadamente 206842,8 pascales (30 psi) a aproximadamente 413685,6 pascales (60 psi), durante un periodo suficiente de tiempo, usualmente durante toda una noche, a una temperatura de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 80°C. Preferiblemente, la hidrogenólisis se realiza a una presión de aproximadamente 310264,2 pascales (45 psi) a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar acoplando un derivado de ácido carboxílico apropiadamente sustituido (III) con un derivado

de amina apropiadamente sustituido (IV) como se describe a continuación en el presente documento en el esquema 2.



5

El acoplamiento se realiza típicamente combinando (III) y (IV) en un disolvente inerte a la reacción, preferiblemente un disolvente aprótico tal como acetonitrilo, diclorometano, DMF, THF, o cloroformo. Se añade después un agente de acoplamiento, tal como EDC, HATU, DCC, EEDQ, CDI, cloruro de pivalilo o dietilfosforilcianuro, opcionalmente en la presencia de una base, tal como TEA o piridina, y un coadyuvante opcional, tal como HOBT o HOAT. El acoplamiento se lleva a cabo típicamente a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 50°C, durante un tiempo adecuado, tal como durante aproximadamente una hora a aproximadamente 24 horas, por ejemplo aproximadamente 16 horas. Para una discusión de otras condiciones útiles para acoplar ácidos carboxílicos véase Houben-Weil, vol. XV, parte II, E. Wunsch, Ed., G. Theime Verlag, (1974), Stuttgart; M. Bodansky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag Berlín (1984); y "The Peptides: Analysis, Synthesis and Biology" (ed. E. Gross y J. Meienhofer), volúmenes 1-5 (Academic Press NY 1979-1983). Los compuestos de fórmulas (III) y (IV) se

10

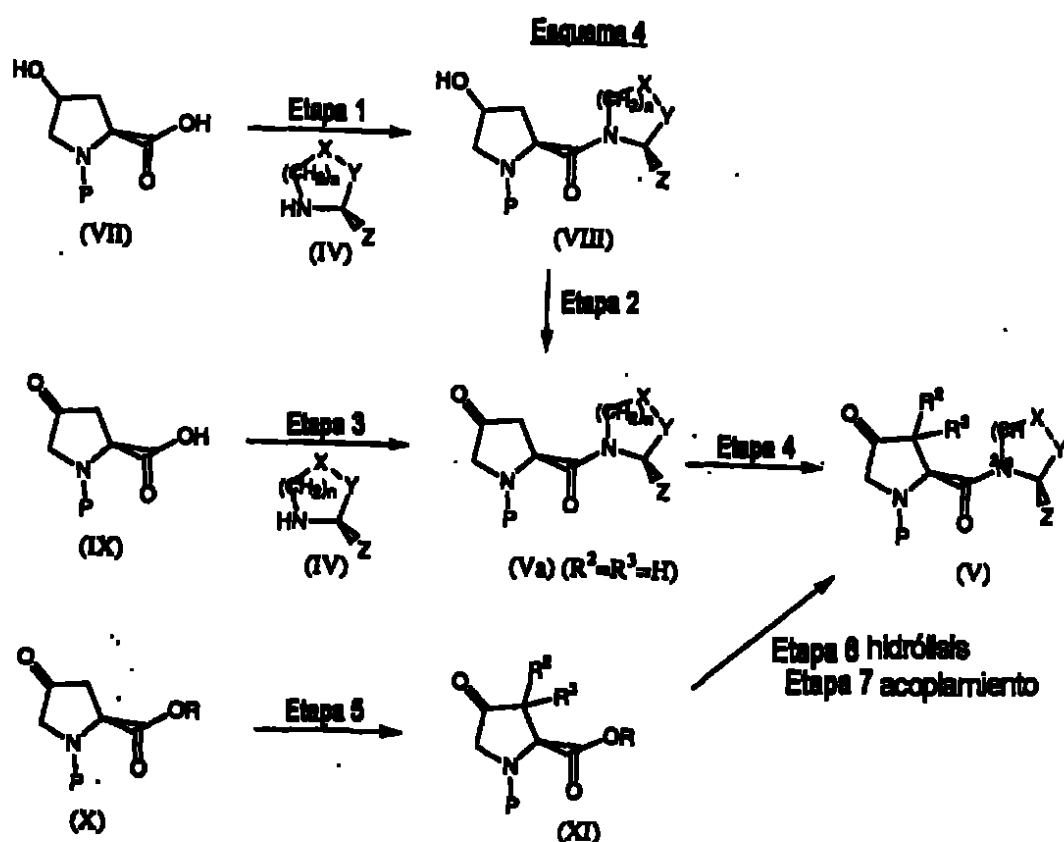
15

20

103, 893-930 (2003), H. Fukui, y col., *Heterocycles*, 56, 257-264 (2002), M.Y. Chu-Moyer, y col, *J. Org. Chem.*, 60, 5721-5725 (1995), y J.P. Yevich, y col., *J. Med. Chem.*, 29, 359-369 (1986).

Típicamente, (V) y (VI) se condensan en presencia de un agente
5 reductor tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio, o hidrógeno en presencia de un catalizador (Pd al 10%/C, óxido de platino, etc.), opcionalmente en presencia de un ácido (por ejemplo ácido acético (AcOH), ácido clorhídrico, etc.). El acoplamiento se lleva a cabo normalmente en un
10 disolvente inerte a la reacción, tal como 1,2-dicloroetano, THF, DMF, EtOH o MeOH. La reacción se lleva a cabo a una temperatura adecuada, tal como de 0 a 50°C, durante un periodo de tiempo adecuado, tal como entre aproximadamente una y aproximadamente 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 18 horas.

15 Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar como se describe a continuación en el presente documento en el esquema 4, comenzando con, según sea apropiado, ácido carboxílico (VII) comercialmente disponible, ácido cetocarboxílico (IX), o cetoéster (X).



En el esquema 4, etapa 1, el ácido protegido (VII) se acopla con amina (IV) según se describe anteriormente en el presente documento en el esquema 5 2 proporcionando alcohol (VIII).

En el esquema 4, etapa 2, el alcohol (VIII) se oxida a cetona (Va) tratando (VIII) con un agente oxidante en un disolvente inerte a la reacción. Ejemplos de agentes oxidantes apropiados comprenden piridina/trióxido de azufre en DMSO; hipoclorito de sodio acuoso en presencia de bromuro de sodio y el catalizador radical libre TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi); 10 reactivos basados en cromo, tales como trióxido de cromo, dicromato de piridinio, o clorocromato de piridinio; y cloruro de oxalilo en DMSO en presencia de una amina terciaria. Ejemplos de disolventes inertes a la reacción

comprenden diclorometano, EtOAc, tolueno, o piridina. La oxidación se lleva a cabo típicamente a una temperatura de entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 50°C , para entre aproximadamente una y aproximadamente 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 18 horas. Tales oxidaciones son conocidas para alguien experto en la técnica. Véase, por ejemplo, M. Tamaki, y col., J. Org. Chem., 66, 3593 (2001) y X-l, Qiu, y col., J. Org. Chem., 67, 7162 (2002).

En el esquema 4, etapa 3, el ácido cetocarboxílico (IX) se acopla primero con amina (IV), según se describe anteriormente en el presente documento en el esquema 2, proporcionando (Va), el cual se alquila después proporcionando cetona (V). La alquilación se lleva a cabo típicamente formando primero una enamina haciendo reaccionar cetona (Va) con una amina secundaria; por ejemplo, pirrolidina, piperidina o morfolina, seguida por tratamiento con un agente alquilante, opcionalmente en presencia de una base, tal como carbonato de potasio. Típicamente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como benceno, tolueno, acetonitrilo, o dioxano. Tales conversiones son conocidas para alguien experto en la técnica. Véase, por ejemplo, G. Stork y col., J. Am. Chem. Soc., 85, 207 (1963); M.W. Holladay, y col., J. Med. Chem., 34, 455 (1991); y P. Barraclough, y col., Tetrahedron, 51, 4195 (1995).

En el esquema 4, etapa 5, el cetoéster protegido (X), en el que R representa un resto alquilo o arilalquilo, se alquila bajo las condiciones previamente descritas en la etapa 4 proporcionando cetoéster (XI).

En el esquema 4, etapa 6, el cetoéster (XI) se saponifica produciendo el correspondiente ácido carboxílico el cual, en la etapa 7, se acopla con una amina apropiadamente sustituida (IV), como se describe previamente

anteriormente en el presente documento en el esquema 2. La etapa de saponificación se lleva a cabo típicamente disolviendo (XI) en un disolvente miscible en agua, tal como MeOH o EtOH, y agua en presencia de una base, tal como hidróxido de litio o hidróxido de sodio. La saponificación se lleva a cabo a temperatura adecuada, tal como entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C, preferiblemente a temperatura ambiente, durante un tiempo adecuado, tal como entre aproximadamente una y aproximadamente 24 horas, por ejemplo, aproximadamente 16 horas.

Preferiblemente, una composición farmacéutica de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (IA), o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o profármaco, o un solvato del compuesto, profármaco o sal, y un transportador, vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Más preferiblemente, una composición farmacéutica de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto (3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, o un solvato de dicho compuesto, profármaco o sal; y un transportador, vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos de esta invención y los transportadores, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables se administran fácilmente en una diversidad de formas de dosificación tales como comprimidos, polvos, pastillas, jarabes,

disoluciones inyectables y similares. Estas composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares.

Así, para los propósitos de administración oral, los comprimidos que
5 contienen diversos excipientes tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y/o fosfato de calcio, se pueden emplear con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y/o ciertos silicatos complejos, junto con agentes de unión tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y/o goma arábiga. Adicionalmente, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio,
10 lauril sulfato de sodio y talco son a menudo útiles para los propósitos de formación de comprimidos. Se pueden emplear también composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de carga en cápsulas de gelatina cargadas blandas y duras. Los materiales preferidos para esto incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean
15 suspensiones acuosas o elixires para administración oral, el agente farmacéutico activo en ellas puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materia colorante o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o de suspensión, conjuntamente con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y/o combinaciones de los mismos.

20 Para la administración parenteral, se pueden emplear disoluciones de los compuestos o composiciones de esta invención en aceite de sésamo o de cacahuete, propilenglicol acuoso, o en disoluciones acuosas estériles. Tales disoluciones acuosas deberían tamponarse adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido primero hacerse isotónico con suficiente disolución salina o
25 glucosa. Estas disoluciones acuosas particulares son especialmente

adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, los medios acuosos estériles empleados están todos disponibles fácilmente mediante técnicas estándar conocidas por aquellos expertos en la técnica.

5 Para la administración Intranasal o administración mediante inhalación, los compuestos o composiciones de la invención se administran convenientemente en la forma de una disolución o suspensión a partir de un recipiente pulverizador de bomba, que se aprieta o bombea por el paciente o como una presentación de pulverización de aerosol a partir de un recipiente
10 presurizado o un nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad deseada. El recipiente o nebulizador presurizado
15 puede contener una disolución o suspensión de un compuesto de esta invención. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo de un compuesto o compuestos de la invención y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

20 Se conocen procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo, o serán evidentes a la luz de esta discusión, para aquellos expertos en esta técnica. Para ejemplos de procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa,
25 19ª edición (1995).

En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un primer compuesto de fórmula (I), un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco; un segundo
5 compuesto que es un agente antidiabético seleccionado de insulina y análogos de insulina; insulínotropina; biguanidas; α_2 -antagonistas e imidazolinas; glitazonas; inhibidores de aldosa reductasa; inhibidores de glucógeno fosforilasa; inhibidores de sorbitol deshidrogenasa; inhibidores de oxidación de ácidos grasos; inhibidores de α -glucosidasa; β -agonistas; inhibidores de
10 fosfodiesterasa; agentes que disminuyen los lípidos; agentes antiobesidad; vanadato y complejos de vanadio y complejos de peroxovanadio; antagonistas de amilina; antagonistas de glucagón; secretagogos de hormona del crecimiento; inhibidores de gluconeogénesis; análogos de somatostatina; agentes antilipolíticos; un profármaco de agentes antidiabéticos; o una sal
15 farmacéuticamente aceptable de los agentes antidiabéticos y los profármacos.

En otro aspecto, la invención se refiere a un kit que comprende: una primera forma de dosificación que comprende un compuesto de fórmula (I), o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o profármaco, o un solvato del compuesto, profármaco o sal; y una
20 segunda forma de dosificación que comprende un agente antidiabético seleccionado de insulina y análogos de insulina; insulínotropina, biguanidas; α_2 -antagonistas e imidazolinas; glitazonas; inhibidores de aldosa reductasa; inhibidores de glucógeno fosforilasa; inhibidores de sorbitol deshidrogenasa; inhibidores de la oxidación de ácidos grasos; inhibidores de α -glucosidasa; β -
25 agonistas; inhibidores de fosfodiesterasa; agentes que disminuyen los lípidos;

agentes antiobesidad; vanadato y complejos de vanadio y complejos de peroxovanadio; antagonistas de amilina; antagonistas de glucagón; secretagogos de hormona del crecimiento; inhibidores de gluconeogénesis; análogos de somatostatina; agentes antilipolíticos; profármacos de agentes antidiabéticos; o sales farmacéuticamente aceptables de los agentes antidiabéticos y los profármacos; y un recipiente para contener dicha primera dosificación (a) y dicha segunda dosificación (b). En una realización preferida del kit, tanto la primera como la segunda formas de dosificación comprenden independientemente un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento terapéutico para inhibir dipeptidilpeptidasa IV que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco, o un solvato del
15 compuesto, profármaco o sal; bien solo o bien en combinación con un agente antidiabético como se describe anteriormente.

En otro aspecto, la invención se refiere al procedimiento de tratar una afección mediada mediante inhibición de dipeptidilpeptidasa-IV que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad
20 terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco, o un solvato del compuesto, profármaco o sal; bien solo o bien en combinación con un agente antidiabético como se describe anteriormente.

En una realización, la afección tratada es diabetes de tipo 2, diabetes de
25 tipo 1, tolerancia a glucosa alterada, hiperglucemia, síndrome metabólico

(síndrome X y/o síndrome de resistencia a insulina), glucosuria, acidosis metabólica, artritis, cataratas, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, cardiomiopatía diabética, obesidad, afecciones exacerbadas por obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, aterosclerosis, osteoporosis, osteopenia, fragilidad, pérdida de hueso, fractura de hueso, síndrome coronario agudo, estatura corta debida a deficiencia en la hormona del crecimiento, infertilidad debida al síndrome ovárico poliquístico, ansiedad, depresión, insomnio, fatiga crónica, epilepsia, trastornos de la alimentación, dolor crónico, adicción al alcohol, enfermedades asociadas con motilidad intestinal, úlceras, síndrome del intestino irritable; síndrome del intestino inflamatorio; síndrome del intestino corto; y la prevención de la progresión de la enfermedad en la diabetes de tipo 2.

En una realización preferida, la afección tratada es diabetes de tipo 2.

En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para identificar un agente secretagogo de insulina para diabetes, comprendiendo: administrar un agente de fórmula (I) a un ratón KK/H1J con síntomas diabéticos, en ayuno; y valorar una respuesta en el ratón a una exposición de glucosa oral subsiguiente, en la que, si dicho ratón demuestra una mejora en los síntomas, dicho agente se identifica como un tratamiento para la diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, tolerancia a glucosa alterada, hiperglucemia, síndrome metabólico (síndrome X y/o síndrome de resistencia a insulina), glucosuria, acidosis metabólica, artritis, cataratas, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, cardiomiopatía diabética, obesidad, afecciones exacerbadas por obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, aterosclerosis, osteoporosis, osteopenia, fragilidad, pérdida de hueso, fractura

de hueso, síndrome coronario agudo, estatura corta debida a deficiencia en la hormona del crecimiento, infertilidad debida al síndrome ovárico poliquístico, ansiedad, depresión, insomnio, fatiga crónica, epilepsia, trastornos de la alimentación, dolor crónico, adicción al alcohol, enfermedades asociadas con
5 motilidad intestinal, úlceras, síndrome del intestino irritable; síndrome del intestino inflamatorio; síndrome del intestino corto; y la prevención de la progresión de la enfermedad en la diabetes de tipo 2.

La presente invención se refiere también a procedimientos terapéuticos para tratar o prevenir las afecciones anteriormente descritas en un mamífero,
10 incluyendo un humano, en los que un compuesto de fórmula (I) de esta invención se administra como parte de un régimen de dosificación apropiado diseñado para obtener los beneficios de la terapia. El régimen de dosificación apropiado, la cantidad de cada dosis administrada y los intervalos entre dosificaciones del compuesto dependerán del compuesto de fórmula (I) de esta
15 invención que se use, el tipo de composiciones farmacéuticas que se usen, las características del sujeto que se trata y la gravedad de las afecciones.

En general, una dosificación efectiva para los compuestos de la presente invención está en el intervalo de 0,01 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, preferiblemente de 0,01 mg/kg/día a 5 mg/kg/día de compuesto activo en dosis
20 únicas o divididas. Ocurrirá necesariamente, sin embargo, alguna variación en la dosificación, dependiendo de la afección del sujeto que se esté tratando. El individuo responsable de la dosificación determinará, en cualquier caso, la dosificación apropiada para el sujeto individual. Los que lleven a la práctica la invención apreciarán que "kg" se refiere al peso del paciente medido en
25 kilogramos.

Los compuestos o composiciones de esta invención se pueden administrar en dosis individuales (es decir, una vez al día) o múltiples o por medio de infusión constante. Los compuestos de esta invención se pueden administrar también solos o en combinación con transportadores, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, bien en dosis únicas o bien en dosis múltiples. Los transportadores, vehículos o diluyentes farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes sólidos inertes o agentes de carga, disoluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos.

Los compuestos o composiciones de la presente invención se pueden administrar a un sujeto en necesidad de tratamiento mediante una diversidad de vías de administración convencionales, que incluyen oralmente y parenteralmente, (por ejemplo, intravenosamente, subcutáneamente o intramedularmente). Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar intranasalmente, como un supositorio, o usando una formulación "ultrarrápida", es decir, que permite a la medicación disolverse en la boca sin la necesidad de usar agua.

EJEMPLIFICACIÓN

A menos que se señale lo contrario, todos los reactivos se obtuvieron comercialmente.

La cromatografía ultrarrápida se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito por W.C. Still y col. en *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923.

PREPARATORIO EXPERIMENTAL

Los compuestos e intermediarios de la presente invención se llamaron generalmente de acuerdo a las recomendaciones de la IUPAC (Unión Internacional para la Química Pura y Aplicada) sobre las reglas de

Nomenclatura de Química Orgánica y las reglas del Índice CAS.

Preparación 1

(2S)-2-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonilo]-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 Etapas 1 – (2S,4R)-2-[(3,3-difluoropirrolidina-1-il)carbonilo]-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió TEA (0,77 ml, 5,5 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (0,79 g, 5,5 mmol; Synlett, 55 (1995)), en 10 ml de diclorometano. Después de cinco minutos, se añadieron (4R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-L-prolina (1,16 g, 5 mmol), HOBt (0,74 g, 5,5 mmol), y EDC (1,05 g, 5,5 mmol). Después de agitar la reacción durante toda una noche, la mezcla se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (Biotage® Flash 40S (A Dynax Corp.; Charlottesville, VA), 9:1 diclorometano:metanol) proporcionando 1,07 g de una espuma rosa claro. El producto adicional (0,26 g) se obtuvo mediante extracciones repetidas con diclorometano de la fase acuosa proporcionando un rendimiento general de 1,33 g (83%). MS m/z 321 (MH⁺).

Etapas 2

20 Se añadió gota a gota DMSO (0,57 ml, 8 mmol) en 3 ml de diclorometano a una disolución de cloruro de oxalilo (0,38 ml, 4,4 mmol) en 10 ml de diclorometano a -85°C. Después de cinco minutos, se añadió una disolución del producto de la etapa 1 (1,28 g, 4 mmol) en 20 ml de diclorometano. Después de 15 minutos, se añadió TEA (2,79 ml, 20 mmol). La
25 mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2

horas, la mezcla se vertió en hielo. La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con disolución de NaHCO_3 al 10% y salmuera, se secó (MgSO_4), y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (Biotage® Flash 40S, 95:5 diclorometano:MeOH) proporcionando 765 mg (60%) del compuesto del título. MS m/z 319 (MH^+).

Alternativamente, el (2S)-2-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo se puede preparar de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Se disolvieron 1-(*tert*-butoxicarbonilo)-4-oxo-L-prolina (6,88 g, 30 mmol), HOBT (4,46 g, 33 mmol), EDC (6,326 g, 33 mmol), y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (4,52 g, 31,5 mmol) en 100 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo antes de añadir TEA (8,4 ml, 60 mmol). La mezcla de reacción se dejó después calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante toda una noche, se añadió bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía (Biotage® Flash 40M, eluyendo con diclorometano:hexanos 1:10) proporcionando el compuesto del título 7,85 g (rendimiento del 82%). MS (EI) m/z 319,3 (MH^+).

Preparación 2

(2S)-2-[(3*R**,4*S**)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]carbonil]-4-oxopirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Etapas 1 – (2*S*,4*R*)-2-[(3*R**,4*S**)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]carbonil]-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se acopló (4R)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-L-prolina (2,31 g, 10 mmol), con clorhidrato de (3R,4S)-*rel*-3,4-difluoropirrolidina (1,44 g, 10 mmol, preparación 4), en una forma análoga a la que se describe en la preparación 1, etapa 1, proporcionando 2,15 g (67%) del producto título como una espuma
5 blanquecina. MS m/z 321 (MH^+).

Etapa 2

El producto de la etapa 1 (1,97 g, 6,15 mmol) se oxidó en una forma análoga a la que se describe en la preparación 1, etapa 2, proporcionando 0,74 g (38%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro. MS m/z 319
10 (MH^+).

Preparación 3

(4S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-il)-L-prolina

Se disolvieron 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-oxo-L-prolina (1,0 g, 4,4 mmol), 2-piperazin-1-ilpirimidina (0,73 g, 4,4 mmol), y ácido acético (275 μ l, 4,6 mmol)
15 en 20 ml de 1,2-dicloroetano anhidro y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,85 g, 8,7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de reacción se desactivó con $NaHCO_3$ saturado. El pH se ajustó a pH 7 mediante adición de $NaHCO_3$ sólido y HCl concentrado, la mezcla se extrajo con diclorometano, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se
20 concentró proporcionando 1,0 (61%) de material en bruto que estaba suficientemente puro para uso adicional. MS m/z 378 (MH^+).

Preparación 4

Clorhidrato de (3R,4S)-*rel*-3,4-difluoro-pirrolidina

Etapa 1 – éster bencílico del ácido 2,5-dihidro-pirrol-1-carboxílico

25 Se añadió 3-pirrolina (10 g, 0,145 mol) a una suspensión de bicarbonato

79

de sodio (14 g, 0,17 mol) en tolueno (100 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (23 ml, 0,16 mol). Después de agitar durante toda una noche la disolución se diluyó con diclorometano, se lavó con agua fría y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se
5 concentró dando un aceite amarillo pálido que se destiló al vacío. P.e.: 119-126°C (0,32 mm) (47,2 Pa).

Etapas 2 – Éster bencilico del ácido 6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico

El compuesto del título de la etapa 1 (3,0 g, 15 mmol) se disolvió en una
10 mezcla de acetonitrilo (100 ml) y agua (70 ml) conteniendo sal disódica dihidratada de tetraacetato de etilendiamina (11 mg, 0,03 mmol). La disolución se enfrió a 0°C y se añadió 1,1,1-trifluoroacetona (14,5 ml, 160 mmol) durante 10 minutos. Se añadió por partes peroximonosulfonato de potasio (45 g, 74 mmol) durante 40 minutos manteniendo el pH a 7 mediante la adición de
15 bicarbonato sódico. La mezcla se agitó a 0°C durante 1,5 horas vertiéndose después en agua y extrayéndose con diclorometano. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron dando un aceite incoloro (3,45 g, 100%).

Etapas 3 – Éster bencilico del ácido (3RS,4RS)-3-fluoro-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico

Se calentó una mezcla de trifluorhidrato de TEA (1,95 ml, 12 mmol) y el
compuesto del título de la etapa 2 (2,62 g, 12 mmol) a 155°C durante 3 horas, se enfrió y se repartió entre agua y diclorometano. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se lavaron con
25 salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo

se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (metanol al 1% en diclorometano) dando el compuesto del título como un aceite pálido (1,14 g, 40%).

Etapa 4 – Éster bencilico del ácido (3*R*,4*S*)-*rel*-3,4-difluoro-pirrolidina-1-carboxílico

Una disolución del compuesto del título de la etapa 3 en diclorometano (15 ml) se enfrió a -50°C y se añadió trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (1,3 ml, 6,9 mmol). La disolución se calentó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano) dando el producto como un aceite marrón (1,14 g, 40%).

Etapa 5

Una disolución del compuesto del título de la etapa 4 (675 mg, 2,8 mmol) en EtOH (10 ml) conteniendo Pd al 10% /C (200 mg) se hidrogenó a 275790,4 pascales (40 psi) en una aparato Parr durante 18 horas. La disolución se filtró sobre tierra de diatomeas y el filtrado se concentró hasta sequedad, dejando un sólido amarillo (400 mg, 100%).

Preparación 5

Éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-4-oxo-pirrolidina-1-carboxílico

Etapa 1 – Clorhidrato de benzhidril-3-fluoro-azetidina

Se disolvió 1-benzhidril-azetidin-3-ol (5,0 g, 20,9 mmol) en 50 ml de

benceno, la disolución se enfrió a 15°C, y se añadió gota a gota trifluoruro d
(dietilamino)azufre (10,1 g, 62,7 mmol). Después de agitar durante toda una
noche a temperatura ambiente, se añadió bicarbonato de sodio saturado. La
mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se
5 concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (Biotage® 40S, EtOAc
al 10%/hexanos). El producto se disolvió en EtOAc, se trató con HCl (15 ml, 2N
en éter), se calentó brevemente, y se concentró. El sólido se trituró con éter, se
filtró, y se secó proporcionando 2,58 g del compuesto del título. MS m/z 242,3
(MH⁺).

10 **Etapas 2 – Clorhidrato de 3-fluoro-azetidina**

Una disolución del producto de la Etapa 1 (2,58 g, 9,3 mmol) en 30 ml de
metanol que contiene Pd al 10%/C (0,38 g) se hidrogenó a 206842,8-344738
pascales (30-50 psi) en un aparato Parr durante 60 horas. La disolución se filtró
sobre tierra de diatomeas y el filtrado se concentró hasta sequedad. El sólido
15 se recristalizó a partir de MeOH/EtOAc suministrando 0,62 g (60%) del
compuesto del título.

Etapas 3

Se mezclaron N-*tert*-Boc-4-oxo-L-prolina (917 mg, 4 mmol), el
compuesto del título de la etapa 2 (446 mg, 4 mmol), y HATU (1,673 g, 4,4
20 mmol) bajo nitrógeno en cloruro de metileno anhidro. La disolución se enfrió en
un baño de hielo antes de la adición de DIEA (1,4 ml, 8 mmol). La mezcla de
reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda una
noche. Se añadió bicarbonato de sodio saturado, las fases se separaron y la
fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las partes orgánicas
25 combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio.

El producto en bruto (2,11 g) se purificó mediante cromatografía (Biotage® Flash 40S, 95:5 EtOAc:MeOH) proporcionando el compuesto del título en forma de espuma rosa claro (1,06 g, 92%). MS m/z 287,3 (MH⁺).

Preparación 6

5 Éster *tert*-butilico del ácido (S)-2-((S)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-4-oxo-pirrolidina-1-carboxílico

Se mezclaron N-*tert*-boc-4-oxo-L-prolina (2,29 g, 10 mmol), clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina (1,38 g, 11 mmol) y TEA (2,09 ml, 15 mmol) en cloruro de metileno anhidro (30 ml) bajo nitrógeno. Se añadió HOBt (2,03 g, 15 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo antes de la adición de EDC (2,10 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda una noche. La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto en bruto (3,15 g) se recrystalizó a partir de hexano:EtOAc (2:1) dando el compuesto del título en forma de agujas de color amarillo claro (2,18 g, 73%). MS m/z 301,3 (MH⁺).

Preparación 7

Éster *tert*-butilico del ácido (2S,4S)-2-(3,3-difluoro-pirrolidina-1-carbonil)-4-piperazin-1-il-pirrolidina-1-carboxílico

20 Etapas 1 – Éster bencilico del ácido 4-[(3S,5S)-1-*tert*-butoxicarbonil-5-(3,3-difluoro-pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-piperazina-1-carboxílico

A una disolución del compuesto del título de la preparación 1 (1,59 g, 5 mmol) y 1-(benciloxicarbonil)piperazina (1,21 g, 5,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se añadieron AcOH (0,3 ml, 1,05 equivalentes), seguidos por triacetoxiborohidruro de sodio (2,119 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió bicarbonato de sodio saturado y el producto se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación, el producto en bruto (2,28 g de espuma amarilla) se purificó
5 mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc dando el compuesto del título en forma de espuma blanca (1,28 g, 49%). MS m/z 532,3 (MH⁺).

Etapas 2

El producto de la etapa 1 (1 g, 1,91 mmol) se disolvió en EtOH (50 ml) y se añadieron cuidadosamente Pd al 10%/C (1 g, 1 equivalente p/p), seguido
10 por 1,4-ciclohexadieno (1,81 ml, 10 equiv.). La mezcla se agitó suavemente en un matraz herméticamente cerrado a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró dando el producto como un semisólido amarillo (758 mg, 100%). MS m/z 389,4 (MH⁺).

15

Preparación 8

Éster *terc*-butílico del ácido (S)-2-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-4-oxo-pirrolidina-1-carboxílico

Se mezclaron N-*terc*-BOC-4-oxo-L-prolina (458 mg, 2 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (258 mg, 2 mmol) (preparado como se describe en el
20 documento WO 2000/47582), y DIPEA (0,35 ml, 2 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) y se enfriaron a 0°C. Se añadió después HOBt (405 mg, 3 mmol) en una porción seguido por clorhidrato de EDC (422 mg, 2,2 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda una noche. Se añadió bicarbonato de sodio saturado, la fase orgánica se
25 separó, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos

orgánicos combinados se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron. El producto en bruto (570 mg) se trituró con hexanos:cloruro de metileno (10:1), se filtró, y se secó en un horno al vacío produciendo 510 mg (rendimiento del 84%) del producto título
5 como un polvo naranja claro . MS (m/z): 305,1 (MH⁺).

Preparación 9

Clorhidrato de (2S,4S)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo

Etapas 1 - Éster 1-(2,5-dioxopirrolidin-1-ilico) éster 2-terc-butílico del ácido (2S,4S)-4-fluoropirrolidina-1,2-dicarboxílico

10 Se añadió a 0°C en una porción N-hidroxisuccinimida (380 mg, 3,3 mmol) a una disolución de N-terc-BOC-cis-4-fluoro-L-prolina (700 mg, 3 mmol) en DMF anhidra (8 ml), seguida por 1,3-diisopropilcarbodiimida (391 mg, 3,1 mmol) en pequeñas partes. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda una noche. La mezcla se diluyó con 100 ml de
15 agua, el precipitado se recogió, se lavó con agua fría, y se secó en un horno al vacío durante toda una noche. El producto (1,093 g) se usó sin purificación adicional. MS m/z 331,3 (MH⁺).

Etapas 2 - Éster terc-butílico del ácido (2S,4S)-2-carbamoil-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxílico

20 El compuesto del título de la etapa 1 (1,03 g, 3,12 mmol) se disolvió en dioxano (12 ml) a temperatura ambiente y la disolución se trató con hidróxido de amonio acuoso concentrado (10 mmol) gota a gota. La disolución espesa resultante se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, después se acidificó con HCl 6N a pH 4-5, y se extrajo con cloruro de metileno (2x). Los
25 extractos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y

salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron proporcionando 562 mg (rendimiento del 78%) de un aceite transparente. MS m/z 233,3 (MH^+).

Etapa 3 - Éster *terc*-butílico del ácido (2*S*,4*S*)-2-ciano-4-fluoro-pirrolidina-1-carboxílico

Se añadió una disolución de TFAA en 2 ml de cloruro de metileno bajo nitrógeno a una disolución del compuesto del título de la etapa 2 (550 mg, 2,37 mmol) y piridina seca (0,4 ml, 2 equiv.) en cloruro de metileno anhidro (15 ml) a 0°C. La disolución se agitó a 0°C durante dos horas y después a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice dando 458 mg (rendimiento del 90%) de un aceite que solidificó al reposar. MS m/z 215,3 (MH^+).

Etapa 4

El compuesto del título de la etapa 3 (400 mg) se disolvió en acetonitrilo seco (8 ml) y se añadieron 0,5 ml de HCl 4 N en dioxano bajo nitrógeno. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche y el precipitado blanco que se formó se filtró y secó en un horno al vacío produciendo 128 mg (rendimiento del 46%) del compuesto del título. MS m/z 115,1 (MH^+). El producto adicional se pudo obtener a partir del filtrado.

Preparación 10

Clorhidrato de (2*S*)-4,4-difluoropirrolidina-2-carbonitrilo

Etapa 1 – N-*terc*-BOC-4,4-difluoropirrolidina-2-carbonitrilo

Se añadió una disolución de TFAA (252 mg, 1,2 equiv.) en 1 ml de

cloruro de metileno anhidro a una disolución de amida de N-*tert*-BOC-4,4-difluoropirrolidina-L-prolina (250 mg, 1 mmol) y piridina seca (97 µl, 1,2 equiv.) en cloruro de metileno anhidro a 0°C. La disolución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 36 horas. La reacción se desactivó con cloruro de amonio saturado, la fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró proporcionando 252 mg de un semisólido blanco. MS m/z 233,1 (MH⁺).

Etapas 2

10 El compuesto del título de la etapa 1 (245 mg) se disolvió en acetonitrilo seco (10 ml) y se añadieron 0,5 ml de HCl 4N. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas y los disolventes se eliminaron. El residuo se trituró con EtOAc, el sólido se filtró, y después se secó bajo condiciones de alto vacío proporcionando 105 mg (rendimiento del 59%) del
15 compuesto del título como un sólido blanco. MS m/z 133,2 (MH⁺).

Los compuestos de fórmula (I), los estereoisómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y estereoisómeros, se pueden preparar como se describe en los siguientes ejemplos. Los compuestos de base libre de la presente invención se pueden obtener a partir de sus formas
20 de sal por medios convencionales tales como los descritos en el ejemplo 113, en el presente documento.

Ejemplo 1

Diclorhidrato de ((2S,4S)-4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-
(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona

25 Etapas 1 - ((2S,4S)-2-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-4-[3-

(trifluorometil)fenil]piperazina-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de ~~terc~~-butilo

El compuesto del título de la preparación 1 (96 mg, 0,3 mmol), 1-[3-(trifluorometil)fenil]piperazina (70 mg, 0,3 mmol) y AcOH (18 µl, 0,3 mmol) se disolvió en 8 ml de 1,2-dicloroetano anhidro. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (127 mg, 0,6 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, la reacción se desactivó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía (Biotage® Flash 40S, 95:5 diclorometano:MeOH) proporcionando 126 mg (79%) del compuesto del título en forma de una espuma blanca. MS m/z 533 (MH⁺).

Etapas 2

El producto de la etapa 1 (120 mg, 0,225 mmol) se trató con HCl 4N en dioxano (5 ml). Después de dos horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró hasta sequedad, se trituró con éter, se filtró, y se secó al vacío proporcionando 92 mg del compuesto del título como un sólido blanco. MS m/s 433 (MH⁺).

Usando los materiales de partida apropiados, las sales clorhidrato de los compuestos de los ejemplos 2 a 112, descritos en la tabla 1 más adelante en el presente documento, se prepararon de manera análoga a la que se describe en el ejemplo 1.

Tabla 1

Ejemplo	Nombre	MS (M + 1)
2	((2S,4S)-4-(4-(5-	434

	(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	
3	((2S,4S)-4-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	448
4	((2S,4S)-4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-((3R*,4S*)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	433
5	((2S,4S)-4-(4-(2-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	484
6	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(5-nitropiridin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona	411
7	((2S,4S)-4-(4-(3-cianopiridin-2-il)piperazin-1-	391

	il)pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	
8	((2S,4S)-4-(4-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-((3R*,4S*)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	434
9	((2S,4S)-4-(4-(3-cianopiridin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-((3R*,4S*)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	391
10	((2S,4S)-4-(4-(3-cianopirazin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-((3R*,4S*)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	392
11	((2S,4S)-4-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-((3R*,4S*)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	433
12	((2S,4S)-4-(2-(trifluorometil)-	394

	5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)pirrolidin-2-il)-((3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	
13	((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(4-(3-cianopirazin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	392
14	((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	394
15	((3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)-((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona	387
16	((2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	433

17	((2S,4S)-4-((1S,5R,6R)-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-metanona	301
18	((2S,4S)-4-(4-cloro-4-fenilpiperidin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)metanona	389
19	((2S,4S)-4-(4-(1,1-dioxo-1H-1,2-benzo[d]isotiazol-3-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-metanona	454
20	((2S,4S)-4-(4-(5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)-(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-metanona	441
21	(3,3-difluoropyrrolidin-1-yl)-((2S,4S)-4-(4-(isotiazol-3-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-yl)metanona	372

22	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- ((2S,4S)-4-(4-(8-metil- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin- 3-il)piperazin-1-il)pirrolidin- 2-il)-metanona	421
23	((2S,4S)-4-(3-(trifluorometil)- 5,6-dihidro- [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin- 7(8H)-il)pirrolidin-2-il)-(3,3- difluoropirrolidin-1-il)- metanona	395
24	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- ((2S,4S)-4-(4-(2,6- dimetilpirimidin-4- il)piperazin-1-il)pirrolidin-2- il)-metanona	395
25	((2S,4S)-4-(4- (benzo[d]isotiazol-3- il)piperazin-1-il)pirrolidin-2- il)-(3,3-difluoropirrolidin-1- il)-metanona	422
26	((2S,4S)-4-(4-(4- (trifluorometil)-6-metilpiridin- 2-il)piperazin-1-il)pirrolidin- 2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-	448

	il)-metanona	
27	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- ((2S,4S)-4-(4-(oxazolo[5,4- b]piridin-2-il)piperazin-1- il)pirrolidin-2-il)-metanona	407
28	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- ((2S,4S)-4-(4-(4- metilpirimidin-2-il)piperazin- 1-il)pirrolidin-2-il)-metanona	381
29	((2S,4S)-4-(4-(4- (cianopiridin-2-il)piperazin- 1-il)pirrolidin-2-il)-(3,3- difluoropirrolidin-1-il)- metanona	391
30	((2S,4S)-4-(4-(7- (trifluorometil)quinolin-4- il)piperazin-1-il)pirrolidin-2- il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- metanona	484
31	((2S,4S)-4-(4-(5- (cianopiridin-2-il)piperazin- 1-il)pirrolidin-2-il)-(3,3- difluoropirrolidin-1-il)- metanona	391
32	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-	368

	((2S,4S)-4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona	
33	((2S,4S)-4-(4-(6-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	484
34	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona	380
35	((2S,4S)-4-(4-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	435
36	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona	370
37	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona	418

38	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- ((2S,4S)-4-(4-(6-metoxipiridin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona	398
39	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- ((2S,4S)-4-(4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperidin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona	370
40	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- ((2S,4S)-4-(4-(quinolin-8-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona	416
41	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- ((2S,4S)-4-(4-(1-fenil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona	430
42	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- ((2S,4S)-4-(4-(quinoxalin-5-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona	417
43	((2S,4S)-4-(4-benzo[d]isoxazol-3-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	408

44	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- [(2S,4S)-4-(8-trifluorometil- 3,4-dihidro-1H- benzo[4,5]imidazo[1,2- a]pirazin-2-il)-pirrolidin-2-il]- metanona	444
45	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- ((2S,4S)-4-(4-fenilpiperidin- 1-il)pirrolidin-2-il)-metanona	364
46	((2S,4S)-4-(4-(3- (trifluorometil)fenil)piperidin- 1-il)pirrolidin-2-il)-(3,3- difluoropirrolidin-1-il)- metanona	432
47	((2S,4S)-4-(4-(3- (trifluorometil)piridin-2- il)piperazin-1-il)pirrolidin-2- il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- metanona	434
48	((2S,4S)-4-(4-(4- (trifluorometil)quinolin-2- il)piperazin-1-il)pirrolidin-2- il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- metanona	484
49	((2S,4S)-4-(2-(trifluorometil)-	408

	7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	
50	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(4-metil-6-fenilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona	457
51	((2S,4S)-4-(4-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)piperidin-1-il)pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	405
52	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(tiazol-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona	372
53	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona	380
54	((2S,4S)-4-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-	406

	metanona	
55	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- ((2S,4S)-4-(4-(6-fenilpiridin- 2-il)piperazin-1-il)pirrolidin- 2-il)-metanona	442
56	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- ((2S,4S)-4-((3R,5S)-3,5- dimetil-4-(4,6-dimetil-1,3,5- triazin-2-il)piperazin-1- il)pirrolidin-2-il)-metanona	424
57	[(2S,4S)-4-(2-ciclopropil-7,8- dihidro-5H-pirido[4,3- d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2- il]-(3,3-difluoro-pirrolidin-1- il)-metanona	378,4
58	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- [(2S,4S)-4-(2-metoxi-7,8- dihidro-5H-pirido[4,3- d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2- il]-metanona	368,3
59	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- [(2S,4S)-4-(2-fenil-7,8- dihidro-5H-pirido[4,3- d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2- il]-metanona	414,4

60	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- [(2S,4S)-4-(4-oxazolo[4,5- c]piridin-2-il-piperazin-1-il)- pirrolidin-2-il]-metanona	407,4
61	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- [(2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4- c]piridin-2-il-piperazin-1-il)- pirrolidin-2-il]-metanona	407,4
62	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- [(2S,4S)-4-(2,3,4,5- tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4- il)-pirrolidin-2-il]-metanona	387,4
63	{(2S,4S)-4-[4-(3,5- dicloropiridin-4-il)-piperazin- 1-il]-pirrolidin-2-il}-(3,3- difluoro-pirrolidin-1-il)- metanona	434,2
64	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- [(2S,4S)-4-(4-quinoxalin-2-il- piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il]- metanona	417,4
65	Dimetilamida del ácido 4- [(3S,5S)-5-(3,3-difluoro- pirrolidina-1-carbonil)- pirrolidin-3-il]-piperazina-1-	398,3

	sulfónico	
66	[(2S,4S)-4-(2-amino-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-metanona	353,3
67	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-[(2S,4S)-4-(2-metil-4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il]-metanona	381,4
68	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-{(2S,4S)-4-[4-(5-etil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-pirrolidin-2-il]-metanona	395,4
69	{(2S,4S)-4-[4-(5-bromo-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	445,4
70	Ester bencílico del ácido 4-[(3S,5S)-5-(3,3-difluoro-pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-piperazina-1-carboxílico	423,4
71	((2S,4S)-4-(2-(4-clorofenil)-	448,4

	7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)pirrolidin-2-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	
72	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)((2S,4S)-4-(7,8-dihidro-2-propilpirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)pirrolidin-2-il)metanona	382,4
73	((2S,4S)-4-(4-(5-clorobenzooxazol-2-il)-piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	440,4
74	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-[(2S,4S)-4-((2-piridin-2-il)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-il]metanona	415,4
75	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-[(2S,4S)-4-(2-piridin-4-il-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-il]metanona	415,4
76	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-	420,4

	{{(2S,4S)-4-[4-(5-metil-benzooxazol-2-il)-piperazin-1-il]-pirrolidin-2-il}-metanona	
77	{{(2S,4S)-4-[4-(6-cloro-benzooxazol-2-il)-piperazin-1-il]-pirrolidin-2-il}-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona	440,4
78	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-[(2S,4S)-4-(7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-il]metanona	338,4
79	((S))-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-[(2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il]-metanona	389,4
80	4-[(3S, 5S)-5-((S)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-3,4-5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-3'-carbonitrilo	374,4
81	((S))-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-{{(2S,4S)-4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-	416,4

	piperazin-1-il]-pirrolidin-2-il)- metanona	
82	((S))-3-fluoro-pirrolidin-1-il)- [(2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4- b]piridin-2-il-piperazin-1-il)- pirrolidin-2-il]-metanona	389,4
83	2-[4-[(3S,5S)-5-((S)-3- fluoro-pirrolidina-1-carbonil)- pirrolidin-3-il]-piperazin-1-il)- nicotinonitrilo	373,4
84	((S))-3-fluoro-pirrolidin-1-il)- {(2S,4S)-4-[4-(3- trifluorometil-piridin-2-il)- piperazin-1-il]-pirrolidin-2-il)- metanona	416,5
85	((2S,4S)-4-(2-(trifluorometil)- 7,8-dihidropirido[4,3- d]pirimidin-6(5H)-il)pirrolidin- 2-il)((S)-3-fluoropirrolidin-1- il)-metanona	388,4
86	((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)- {(2S,4S)-4-[4-(4-metil- pirimidin-2-il)-piperazin-1-il)- pirrolidin-2-il]-metanona	363,5
87	((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-	349,4

	((2S,4S)-4-(4-(pirazin-2-il)-piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il)-metanona	
88	[(2S,4S)-4-(2-ciclopropil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-il]-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-metanona	360,4
89	((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-[4-(2-trifluorometil-quinolin-4-il)-piperazin-1-il]-pirrolidin-2-il)-metanona	466,5
90	(3-fluoroazetidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(pirazin-2-il)-piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il)-metanona	335,4
91	4-[(3S,5S)-5-(3-fluoroazetidina-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazin-3'-carbonitrilo	360,4
92	(3-fluoroazetidin-1-il)-[(2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)-piperazin-1-il)-	375,4

	pirrolidin-2-il]-metanona	
93	(3-fluoroazetidin-1-il)- {(2S,4S)-4-[4-(3- trifluorometil-piridin-2-il)- piperazin-1-il]-pirrolidin-2-il}- metanona	402,4
94	(3-fluoroazetidin-1-il)- [(2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4- c]piridin-2-il-piperazin-1-il)- pirrolidin-2-il]-metanona	375,4
95	[(2S,4S)-4-(2-ciclopropil-7,8- dihidro-5H-pirido[4,3- d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2- il]- (3-fluoroazetidin-1-il)- metanona	348,4
96	2-[4-[(3S, 5S)-5-(3-fluoro- azetidina-1-carbonil)- pirrolidin-3-il]-piperazin-1-il]- nicotinonitrilo	359,4
97	(3-fluoroazetidin-1-il)- ((2S,4S)-4-(4-(5- (trifluorometil)piridin-2-il)- piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il)- metanona	402,4
98	(3-fluoroazetidin-1-il)-	374,4

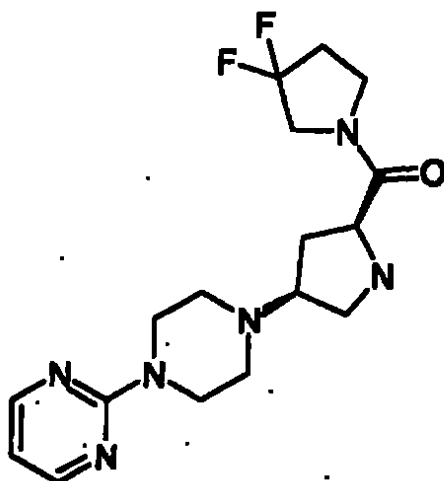
	[(2S,4S)-4-(2-trifluorometil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-il]-metanona	
99	(3-fluoroazetidin-1-il)-{(2S,4S)-4-[4-(4-metil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-pirrolidin-2-il]-metanona	349,4
100	(3-fluoroazetidin-1-il)-{(2S,4S)-4-[4-(2-trifluorometil-quinolin-4-il)-piperazin-1-il]-pirrolidin-2-il]-metanona	452,5
101	[(2S,4S)-4-(4-benzooxazolo-2-ilpiperazin-1-il)-pirrolidin-2-il][(3R*,4S*)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]-metanona	408,4
102	((3R*,4S*)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)-[(2S,4S)-4-(2-trifluorometil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-il]-metanona	408,4
103	((3R*,4S*)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)-[(2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4-c]piridin-2-il-	407,4

	piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il)- metanona	
104	((3R*,4S*)-3,4-difluoro- pirrolidin-1-il)-[(2S,4S)-4-(4- oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)- piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il]- metanona	407,4
105	((3R*,4S*)-3,4-difluoro- pirrolidin-1-il)-[(2S,4S)-4-[4- (4-metilpirimidin-2-il)- piperazin-1-il]-pirrolidin-2-il]- metanona	381,4
106	(3,3-difluoroazetidin-1-il)- [(2S,4S)-4-[4-(3- (trifluorometilpiridin-2-il)- piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il]- metanona	420,2
107	2-[4-[(3S, 5S)-5-(3,3- difluoro-azetidin-1-carbonil)- pirrolidin-3-il]-piperazin-1-il]- nicotinonitrilo	377,2
108	(3,3-difluoroazetidin-1-il)- [(2S,4S)-4-(2-trifluorometil- 7,8-dihidro-5H-pirido[4,3- d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-	392,2

	il]-metanona	
109	(3,3-difluoroazetidín-1-il)- {(2S,4S)-4-[4-(2- trifluorometil-quinolin-4-il)- piperazin-1-il]-pirrolidin-2-il)- metanona	470,2
110	(3,3-difluoroazetidín-1-il)- [(2S,4S)-4-(4-oxazolo[5,4- c]piridin-2-il)-piperazin-1-il)- pirrolidin-2-il]-metanona	393,2
111	{(2S,4S)-4-[5-(4-clorofenil)- 2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]- pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoro- pirrolidin-1-il)-metanona	410,2
112	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)- [(2S,4S)-4-(2-trifluorometil- 5,8-dihidro-6H-pirido[3,4- d]pirimidin-7-il)-pirrolidin-2- il]-metanona	406,1

Ejemplo 113

(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona



Etapa 1 – Éster *tert*-butilico del ácido (S)-2-(3,3-difluoro-pirrolidina-1-carbonil)-4-oxo-pirrolidina-1-carboxílico

- 5 Se cargó éster 1-*tert*-butilico del ácido (S)-4-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (6,6 kg, 1,0 equivalente) en un reactor, seguido por adición de diclorometano (15 volúmenes). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió trietilamina (4,82 litros, 1,2 equiv.) durante 30 minutos. La mezcla se transformó de suspensión a una disolución transparente al final de la adición de
- 10 trietilamina. La mezcla se mantuvo a 0°C-5°C durante 10 minutos. El cloruro de pivalolilo (3,65 kg, 1,05 equivalentes) se añadió lentamente mientras se mantenía la temperatura de reacción a 0°C-5°C. La mezcla de reacción se volvió de nuevo una suspensión. Se tomaron muestras de la mezcla de reacción para controlar el final de la reacción mediante HPLC (usando
- 15 dietilamina para derivatizar) después de mantenerla durante 1 hora a 0°C-5°C. Se cargó clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (4,13 kg, 1,0 equivalente) a la mezcla anteriormente mencionada durante 10 minutos a -10°C-0°C. Se introdujo lentamente trietilamina (4,0 litros, 1,0 equiv.) durante 70 minutos a -

10°C-0°C. Tras la completación de la adición de trietilamina, la mezcla se agitó durante 1 hora a 0-5°C. La reacción se completó según ensayo de HPLC (~1% del material de partida). La reacción se desactivó con agua (10 volúmenes) a 0°C-5°C. La mezcla se calentó a 20°C-25°C. Las fases se separaron, y la fase
5 orgánica se lavó con HCl 0,5 M (5 volúmenes). La fase orgánica se lavó de nuevo con NaHCO₃ al 5% combinado (2 volúmenes) y disolución de salmuera semisaturada (1,64 M, 3 volúmenes). La disolución orgánica se concentró atmosféricamente a un volumen poco agitable (aproximadamente 20 litros). Se añadió acetato de etilo (12,6 volúmenes, 82,8 litros), la disolución se concentró
10 atmosféricamente a ~6 volúmenes. La mezcla se mantuvo a 60°C-65°C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla mantuvo a 20°C-25°C durante 8 horas. Se añadió heptano (8 volúmenes), y la mezcla se granuló durante un mínimo de 2 horas. Se filtró el sólido, se aclaró con 2:1 heptano/acetato de etilo (1 volumen), y se secó en una bandeja de
15 secado a 25°C-35°C durante un mínimo de 12 horas. Rendimiento: 7,26 kg, 79%. Pureza de HPLC: 99,7%. Las aguas madres (86 litros) se concentraron a 12 litros a vacío parcial a 65°C-70°C. La mezcla se enfrió a 60°C-65°C. Se añadió lentamente acetato de etilo (4,0 litros) durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a 20°C-25°C durante 2 horas y se mantuvo a esa temperatura durante al
20 menos 2 horas. El sólido se filtró y se aclaró con heptano/acetato de etilo (3:1 v/v, 1,7 litros). El secado en una bandeja de secado durante 12 horas a 35°C-45°C produjo 435 gramos de producto. Pureza de HPLC: 96,4%.

Etapas 2 – Éster terc-butilico del ácido (2S,4S)-2-(3,3-difluoro-pirrolidina-1-carbonil)-4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-pirrolidina-1-carboxílico

25 Un reactor se cargó con THF (20 volúmenes), 2-piperazin-1-il-pirimidina

(2,17 kg, 1,05 equivalentes) y el producto de la etapa 1 (4,00 kg, 1,0 equivalente). La mezcla se mantuvo a 20°C-25°C hasta que todo el material se disolvió durante 30 minutos. Se añadió ácido acético (0,792 kg, 1,05 equivalentes). La mezcla se agitó durante 1 hora durante la cual la mezcla de reacción se vuelve turbia. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 minutos y después se concentró a 60°C-70°C hasta que una temperatura estable de 66,9°C se observó en términos generales indicando la completa eliminación de agua del sistema. Se añadió más THF según se necesitó. Al final, se añadió THF para llevar el volumen total en el reactor a 15 volúmenes del reactivo límite. La mezcla de reacción se enfrió a -3°C-7°C y se tomaron muestras para controlar la formación completa de imina mediante HPLC (usando triacetoxiborohidruro de sodio para reducir imina). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,33 kg, 2,0 equivalentes) por partes a la suspensión a -5°C-15°C. La mezcla de reacción se calentó a 20°C-25°C y se mantuvo durante 12 horas. Los resultados de HPLC confirmaron que la reacción se completó al 99,8%. Se añadió la disolución acuosa de bicarbonato de sodio (10% p/p, 10 volúmenes). La suspensión se concentró para eliminar 10 volúmenes de THF a vacío parcial a 30°C-60°C. Se añadió acetato de etilo (10 volúmenes) a la suspensión después de que esta se enfriara a 20°C-25°C. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se comprobó mediante HPLC. Contenía menos del 2% del producto. La fase orgánica se lavó con agua (5 volúmenes), disolución saturada de salmuera (5 volúmenes) y se concentró a un volumen pequeño (2 volúmenes) bajo vacío parcial a 45°C-50°C. A la suspensión se añadió heptano (10 volúmenes) a 45°C-50°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 20°C-25°C y se granuló durante 2 horas. El

113
112

sólido se recogió mediante filtración, se aclaró con heptano (2 volúmenes). El secado en una bandeja de secado durante 12 horas a 35°C-45°C produjo 5,35 kg (91,3%) del producto.

Etapas 3 – (3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-[(2S,4S)-4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il]-metanona

Se cargó agua (19 litros, 2 volúmenes) a un reactor seguido por el producto de la etapa 2 (9,57 kg, 1,0 equivalentes). Se añadió a una suspensión HCl concentrado (37% en peso en agua, 19,1 litros, 2 volúmenes) lentamente a 20°C-30°C durante 4 horas. La suspensión se convirtió en disolución después de que se añadieran 12 l de HCl. Después de completar la adición, la reacción se completó según un ensayo de HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C-15°C. A la mezcla se añadió una disolución acuosa de NaOH al 50% lentamente con agitación a pH 10-pH 11. El pH se controló muy de cerca con un pHmetro durante la neutralización. El volumen total del NaOH al 50% añadido fue de 12,45 litros. La mezcla se calentó a 20-25°C y se extrajo dos veces con acetato de etilo (115 litros, 12 volúmenes y 57 litros, 6 volúmenes, respectivamente). La muestra de la fase acuosa después de la segunda extracción se analizó mediante HPLC y mostró sólo un 1% del producto en esa disolución acuosa. Las fases orgánicas se combinaron y trataron con sulfato de magnesio (5 kg) durante 1 hora. La mezcla se filtró. La torta del filtro se aclaró con acetato de etilo (10 litros). El filtrado se cargó de nuevo en el reactor por medio de un filtro de 0,2 micrones en línea para una operación libre de partículas. (Las siguientes operaciones se llevaron a cabo bajo condiciones libres de partículas). La disolución se concentró a 20 litros (2 volúmenes) bajo vacío parcial a 50°C-60°C. La mezcla se enfrió a 20°C-25°C durante 30

minutos. Tras enfriar a temperatura ambiente, ocurre la cristalización. La mezcla se mantuvo durante 30 minutos. Se añadieron hexanos (20 litros, 2 volúmenes) lentamente durante 1 hora. La mezcla se granuló durante 2 horas. El producto sólido se recogió por filtración y se aclaró con hexanos/acetato de etilo (10 litros, 1:1 v/v). El filtro se secó mediante una corriente de nitrógeno durante un mínimo de 2 horas. El producto se secó en una bandeja de secado a 44°C durante 12 horas. Rendimiento: 5,7 kg, 75,9%. P.f.: 156°C. MS m/z 367 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 8,15 (d, 2H, J = 5,0 Hz, CH de pirimidina), 6,55 (t, 1H, J = 4,8 Hz, CH de pirimidina), 3,87-3,81 (dd, 1H, H_{2b} de prolina, rotámera), 3,78-3,50 (m, 4H, N-CH₂ de pirrolidina), 3,55-3,40 (m, 4H, N-CH₂ de piperazina), 2,97 (dd, 1H, J = 10,2, 6,6 Hz, H_{6a} de prolina), 2,85-2,75 (m, 1H, H_{4b} de prolina), 2,89 (dd, 1H, J = 10,0, 9,1 Hz, H_{5b} de prolina), 2,55-2,20 (m, 7H, solapamiento de N-CH₂ de piperazina, CH₂ de pirrolidina y H_{3b} de prolina), 1,47-1,38 (m, 1H, H_{3a} de prolina).

Alternativamente, la sal diclorhidrato del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 1.

Ejemplo 114

Diclorhidrato de {(2S,4S)-[4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il]-(3,3,4,4-tetrafluoro-pirrolidin-1-il)-metanona

Etapa 1 - (2S,4S)-4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-2-[(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)carbonil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió gota a gota DIPEA (261 ml, 1,5 mmol) a una suspensión del compuesto del título de la preparación 3 (114 mg, 0,3 mmol), HATU (128 mg, 0,33 mmol), y clorhidrato de 3,3,4,4-tetrafluoropirrolidina (54 mg, 0,3 mmol) en 5 ml de diclorometano. Después de agitar durante toda una noche, se añadió la

115
114

disolución de bicarbonato de sodio saturado, la mezcla se extrajo con diclorometano, los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (Biotage® Flash 40S, EtOAc) proporcionando el compuesto del título. MS m/z 503 (MH⁺).

5 Etapas 2

Una disolución en EtOAc/MeOH del producto de la etapa 1 se trató con HCl 4M en dioxano (aproximadamente 5 ml). Después de 18 horas, el disolvente se eliminó y el residuo se recogió en acetonitrilo y se concentró. El sólido se recogió en hexanos, se filtró, y se secó proporcionando 50 mg (33%, dos etapas) del compuesto del título. MS m/z 403 (MH⁺).

Usando materiales de partida apropiados, las sales clorhidrato de los compuestos de ejemplos 115 a 122, descritas en tabla 2, se prepararon en una forma análoga a la que se describe en el ejemplo 114.

15

Tabla 2

Ejemplo	Nombre	MS (M+1)
115	(3-fluoroazetidín-1-il)- ((2S,4S)-4-(4-(pirimidin- 2-il)piperazin-1- il)pirrolidin-2-il)-metanona	335
116	((3R*,4 R*)-3,4- difluoropirrolidin-1-il)- ((2S,4S)-4-(4-(pirimidin- 2-il)piperazin-1- il)pirrolidin-2-il)-metanona	367

116
115

117	((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona	349
118	((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona	349
119	(3,3-difluoroazetidin-1-il)((4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona	353,3
120	(2S,4S)-4-fluoro-1-[(2S,4S)-4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)pirrolidina-2-carbonil]-pirrolidina-2-carbonitrilo	374,1
121	(S)-4,4-difluoro-1-[(2S,4S)-4-(2-trifluorometil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-pirrolidina-2-carbonil]-pirrolidina-2-carbonitrilo	431,2
122	(2S,4S)-4-fluoro-1-	413,3

116

	[(2S,4S)-4-(2-trifluorometil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-pirrolidina-2-carbonil]-pirrolidina-2-carbonitrilo	
123	(Azetidin-1-il)((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona	317

Ejemplo 124

Diclorhidrato de ((2S,3R,4S)-4-(4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-3-metilpirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona

5 Etapa 1

El compuesto del título de la preparación 1 (5,6 g, 20 mmol) se disolvió en benceno (50 ml) que contenía tamices moleculares de 4 Å (7,9 g) y se trató con pirrolidina (2,0 ml, 24 mmol). La disolución se filtró y concentró hasta sequedad, dejando una espuma naranja (7,0 g, rendimiento 100%).

10 Etapa 2

Se añadió una disolución del producto de la etapa 1 (7,0 g, 20 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a carbonato de potasio triturado (5,2 g, 38 mmol) y se trató con yoduro de metilo (1,5 ml, 24 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se
15 recogió en cloroformo (150 ml) y se añadió una mezcla de AcOH (5 ml) y agua

118
117

(45 ml). Después de tres horas a temperatura ambiente, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 25 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (2 x 25 ml) y salmuera, y se concentró dando un aceite marrón. El aceite se disolvió en éter (75 ml), se filtró, y se concentró dando un sólido marrón claro (0,97 g, 5 rendimiento del 16%).

Etapas 3

Se añadió cianoborohidruro de sodio (21 mg, 0,28 mmol) a una mezcla del producto de la etapa 2 (74 mg, 0,25 mmol), 1-(3-trifluorometil)piridin-2-il-10 piperazina (63 mg, 0,28 mmol), AcOH (16 µl), y acetato de sodio (23 mg, 0,28 mmol) en MeOH (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas y después se concentró. El residuo se recogió en EtOAc (20 ml) y la disolución se lavó con hidróxido de sodio 1N (2 x 3 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró hasta sequedad. El residuo se 15 purificó mediante HPLC preparativa (Shimadzu, Columbia, MD; 30 x 50 cm Waters-Xterra® columna C18 – Waters Instrument Co., Milford, MA; 30 ml/min de gradiente de acetonitrilo al 15% con 0,1% de hidróxido de amonio durante 10 minutos) proporcionando un sólido incoloro (35,7 mg, rendimiento del 28%).

Etapas 4

20 Se añadió HCl (4M) en dioxano (0,5 ml) a una disolución del producto de la etapa 3 (35 mg, 0,084 mmol) en acetonitrilo (1 ml). Después de 16 horas, la mezcla se concentró a sequedad y el residuo se trituró con éter (2 ml). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (32 mg, rendimiento del 96%). MS m/z 448,4 (MH⁺).

25 Usando materiales de partida apropiados, las sales clorhidrato de los

118
119

compuestos de los ejemplos 125 a 127, descritos en la tabla 3 más adelante en el presente documento, se prepararon en una manera análoga a la que se describe en el ejemplo 124.

Tabla 3

Ejemplo	Nombre	MS (M+1)
125	((2S,3R,4S)-4-(4-(2- <i>tert</i> -butil-5-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)piperazin-1-il)-3-metilpirrolidin-2-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona	544,5
126	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-{[(2S,3R,4S)-3-metil-4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-pirrolidin-2-il]-metanona	448,4
127	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-{[(2S,3R,4S)-3-metil-4-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il]-metanona	381,4

5

Ejemplo 128

Diclorhidrato de (2,4-difluorofenil)-{4-[(3S,5S)-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-piperazin-1-il}-metanona

125
119

Etapas 1 – Éster *terc*-butilico del ácido (2*S*,4*S*)-4-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-piperazin-1-il]-2-(3,3-difluoro-pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidina-1-carboxílico

El compuesto del título de la preparación 7 (97 mg, 0,25 mmol), ácido 2,4-difluorobenzoico (40 mg, 0,25 mol) y HATU (95 mg, 0,3 mmol) se
5 mezclaron en cloruro de metileno anhidro bajo nitrógeno y se enfriaron a 0°C en un baño de hielo antes de la adición de DIEA (32 mg, 45 µl, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda una noche. La reacción se desactivó con bicarbonato de sodio saturado y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos
10 combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando cloruro de metileno:MeOH (95:5) dando el producto final en forma de un polvo blanco (132 mg, 100%) MS m/z 529,4 (MH⁺).

Etapas 2 – Una disolución en acetonitrilo del producto de la etapa 1 (120 mg) se
15 trató con HCl 4N en dioxano (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche y se evaporó. El residuo se disolvió en agua, se filtró, y se liofilizó durante toda una noche proporcionando el producto del título en forma de un polvo blanco (110 mg, 96%). MS m/z 429,2 (MH⁺).

Usando materiales de partida apropiados, las sales clorhidrato de los
20 compuestos de los ejemplos 129 a 133, descritas en la tabla 4, se prepararon en una manera análoga a la que se describe en el ejemplo 128.

Tabla 4

Ejemplo	Nombre	MS (M+1)
129	(3,3-difluoropirrolidin-1-	443,2

120

	il)-(2S,4S)- 4-[4-(tolueno-4-sulfonil)-piperazin-1-il]-pirrolidin-2-il]-metanona	
130	(3-aminopirazin-2-il)-(4-[(3S,5S)-5-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-pirrolidinil-3-il]-piperazin-1-il]-metanona	410,2
131	{4-[(3S,5S)-5-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-piperazin-1-il}-quinolin-4-il-metanona	444,3
132	Etilamida del ácido 4-[(3S,5S)-5-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-piperazina-1-carboxílico	360,2
133	(4-fluorofenil)-amida del ácido 4-[(3S,5S)-5-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-piperazina-1-carboxílico	426,2

METODOLOGÍAS BIOLÓGICAS

La utilidad de los compuestos de fórmula (I), los profármacos y estereoisómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, profármacos, y estereoisómeros, en el tratamiento o
5 prevención de las afecciones enumeradas anteriormente en el presente documento en mamíferos puede demostrarse en ensayos convencionales conocidos para alguien de habilidad normal en la técnica relevante, incluyendo los ensayos *in vivo* e *in vitro* descritos más adelante. Tales ensayos proporcionan también medios por los cuales las actividades de los compuestos
10 de fórmula (I), los profármacos, y estereoisómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, profármacos, y estereoisómeros, se pueden comparar con las actividades de otros compuestos.

Ensayo *in vitro* para la inhibición de DPP-IV

15 La inhibición de DPP-IV se puede demostrar *in vitro* mediante el siguiente ensayo, el cual se adapta a partir de los procedimientos de Scharpe, y col., A. Clin. Chem., 2299 (1988) y Lodja, Z. Czechoslovak Medicine, 181 (1988). Se pipetea 150 μ l de una disolución enzima-sustrato en pocillos de microtitulación de una placa de 96 pocillos de poliestireno, y se mantuvieron a
20 4°C. La disolución enzima-sustrato comprende clorhidrato de Gly-Pro-4-metoxi- β -naftilamida 50 μ M en un tampón de ensayo de Tris 50 mM de pH 7,3 que contiene cloruro de sodio 0,1 M, 0,1% de Tritón (v/v), y DPP-IV 50 μ U/ml (MP Biomedicals, Livermore, CA; disolución madre de DPP-IV 5 mU/ml). Se añadieron 5 μ l del compuesto de fórmula (I) por pocillo, llevando las
25 concentraciones finales del compuesto de la fórmula (I) a entre 3 μ M y 10 nM

123
122

por pocillo.

Controles. La enzima se omite de cuatro (4) pocillos, como un blanco de reactivo. Se añaden 5 µl de Diprotin A 3 mM (Bachem Bioscience, Inc.; King of Prusia, PA) a cuatro pocillos como un control de calidad positivo, proporcionando una concentración final de Diprotin A 100 µM. Para medir la actividad total de la enzima (es decir, un control negativo), sin la influencia de cualesquiera compuestos de fórmula (I), se añaden 5 µl de agua destilada a cuatro pocillos.

El ensayo completo se incubó durante toda una noche (entre 14 y 18 horas) a 37°C. La reacción se desactivó añadiendo 10 µl de disolución Fast Blue B (0,5 mg/ml de Fast Blue B), en un tampón que comprende acetato de sodio 0,1 M de pH 4,2 y Tritón X-100 al 10% (v/v), a cada pocillo, seguido por agitación durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente. Las placas se pueden analizar en un espectrofotómetro Spectramax (Molecular Devices; Sunnyvale, CA), o equipamiento equivalente, (absorción máxima a 525 nm). Los datos de CI_{50} para los compuestos se pueden obtener midiendo la actividad de DPP-IV en un intervalo de concentraciones del compuesto de 10 nM a 3 µM.

Ensayo *in vivo* para el descenso de glucosa

Los efectos del descenso de glucosa de los inhibidores DPP-IV, incluyendo los compuestos de fórmula (I), se pueden ejemplificar en ratones KK/H1J de 4-6 semanas de edad (Jackson Labs; Bar Harbor, ME) en el contexto de una prueba de tolerancia a glucosa oral.

Las pruebas de tolerancia a glucosa orales (OGTT) se han usado en humanos desde, al menos, los años 30, como se describe por Pincus, y col.,

124
123

Am. J. Med. Sci., 782 (1934) y se usan rutinariamente en la diagnosis de la diabetes humana, aunque no para evaluar la eficacia de los agentes terapéuticos en pacientes.

Los ratones KK se han usado para evaluar (i) glitazonas (Fujita y col., Diabetes, 804 (1983); Fujiwara, y col., Diabetes, 1549 (1988); e Izumi, y col., Biopharm Drug. Dispos., 247 (1997); (ii) metformina (Reddi, y col, Diabet. Metabol., 44 (1993)); (iii) inhibidores de glucosidasa (Hamada, y col, Jap. Pharmacol. Ther., 17 (1988) y Matsuo y col., Am. J. Clin. Nutr., 314S (1992)), y (iv) efectos extrapancreáticos de sulfonilureas (Kameda, y col., Arzneim. Forsch./Drug Res., 39044 (1982) y Muller y col., Horm. Metabl. Res., 469 (1990)).

Los ratones KK se derivan de una línea genética establecida y descrita primero por Kondo, y col., Bull. Exp. Anim., 107 (1957). Estos ratones desarrollan espontáneamente una forma hereditaria de diabetes poligénica que progresa hasta causar complicaciones renales, retinales, y complicaciones neurológicas análogas a aquellas vistas en sujetos humanos diabéticos, sin embargo, no requieren insulina u otra medicación para sobrevivir.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de ratones KK para evaluar los efectos de los agentes secretagogos de insulina en el contexto de una prueba de tolerancia a la glucosa oral. Los ratones se mantienen en ayuno durante toda una noche (de aproximadamente 14 a aproximadamente 18 horas), pero se les permitió el acceso libre a agua. Después de ayunar, (tiempo "t" = 0), se toman 25 µl de sangre del seno retroorbital y se añaden a disolución salina heparinizada al 0,025% (100 µl) en hielo. A los ratones (10 por grupo) se les administra después oralmente una disolución de un compuesto de fórmula

(I) en metilcelulosa al 0,5% (0,2 ml/ratón). Dos grupos control reciben sólo metilcelulosa al 0,5%. A $t = 15$ minutos, a los ratones se les extrae sangre, como se describe anteriormente, y después se les administra dosis de 1 mg/kg de glucosa en agua destilada (0,2 ml/ratón). Al primer grupo control se le
5 administra glucosa. Al segundo grupo control se le administra agua. A $t = 45$ minutos, a los ratones se les extrae sangre otra vez, como se describió anteriormente. Las muestras de sangre se centrifugaron, el plasma se recogió y analizó su contenido en glucosa en un analizador de glucosa Roche-Hitachi 912 (Roche Diagnostics Corp; Indianápolis, IN). Los datos se pueden expresar
10 como porcentaje (%) de inhibición de desviación de glucosa relativa a los dos grupos control (es decir, representando el nivel de glucosa en los animales que reciben glucosa pero no compuesto de ensayo el 0% de inhibición y representando la concentración de glucosa en los animales que reciben sólo agua el 100% de inhibición).

15 Los compuestos de fórmula (I) exhiben generalmente actividad inhibitoria, expresada como valores de Cl_{50} , frente a DPP-IV, que son < 1.000 nM. Generalmente los compuestos preferidos tienen valores de $Cl_{50} < 100$ nM. Por ejemplo, diclorhidrato de ((2S,4S)-4-(4-(3-cianopirazin-2-il)piperazin-1-il)pinolidin-2-il)-((3R*,4S*)-3,4-difluoropirrolidin-1-il)-metanona tiene un Cl_{50} de
20 3,5 nM.

Experimentos farmacocinéticos en ratas comparativos

Los experimentos farmacocinéticos en rata se llevaron a cabo para demostrar el incremento en las concentraciones en plasma mantenidas a lo largo del tiempo para un compuesto de la presente invención según se
25 compara a un compuesto de la técnica previa estructuralmente similar descrito

genéricamente en la solicitud internacional WO 02/14271. Específicamente, las concentraciones en plasma se miden a lo largo del tiempo para ratas a las que se ha administrado (a) la sal diclorhidrato de (3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il-metanona (de ahora en adelante "CPD 113"), la cual se preparó como se describe en el ejemplo 113, y (b) la sal diclorhidrato comparativa de ((2S,4S)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il(pirrolidin-1-il)metanona (de ahora en adelante "comparador"), el cual se puede preparar de acuerdo al procedimiento del ejemplo 1 o como se describe generalmente en el documento WO 02/14271.

10 En este experimento, se obtuvieron de los Charles River Laboratories ratas macho Sprage-Dawley (200-250 gramos) con cánulas implantadas en la vena yugular (JVC). Cada compuesto se administró a dos ratas o mediante sonda oral. La dosis oral se administró como una disolución en metilcelulosa al 0,5% con un volumen de dosis de 10 ml/kg. La cantidad de cada compuesto
15 administrado fue de 5 mg/kg de peso corporal. Las muestras de sangre (0,25 ml) se recogieron en múltiples momentos desde 0 a 24 horas y se situaron en tubos que contenían heparina de litio (Becton Dickinson, Microtrainer®). Las muestras de sangre se centrifugaron después a 12000 rpm durante 10 minutos). Se tomaron alícuotas de plasma para la determinación de
20 concentraciones en plasma del compuesto (ensayos farmacocinéticos). Las muestras de plasma se congelaron a -70°C hasta su análisis.

Las muestras de plasma de ratas se analizaron respecto a sus concentraciones de compuesto mediante LC/MS/MS (espectrómetro de masas de Applied Biosystems API 4000). En breve, las curvas patrón de compuesto
25 se prepararon en plasma de rata control con un intervalo dinámico de 1,0-2000

- ng/ml. Aliquotas (0,02 ml) de ambos patrón y muestras se situaron en tubos MarshTM en un bloque de 96 pocillos. Las proteínas se precipitaron mediante adición de 0,1 ml de acetonitrilo que contenía 0,1 µg/ml de patrón interno. Los bloques de 96 pocillos se agitaron en vórtex y después se centrifugaron a 3000 rpm durante 5 minutos. El sobrenadante resultante se eliminó y se situó en un nuevo bloque de 96 pocillos y se llevó a sequedad a 50°C bajo una corriente de nitrógeno. Los residuos se reconstituyeron en fase móvil (acetato de amonio 5 mM al 60% y acetonitrilo al 40%). Se inyectaron después alícuotas (0,01 ml) en el LC/MS/MS para análisis.
- 10 Las concentraciones promedio en plasma medidas se proporcionan en la siguiente tabla.

Compuesto/Tiempo (horas)	CPD 113 Nivel Promedio en Plasma ng/ml	Desviación estándar	Comparador Nivel Promedio en Plasma ng/ml	Desviación estándar
0,25	1408,0	338,0	446	71,1
0,5	1322,5	359,9	425	108
0,75	979,2	137,0	319	59,8
1	768,2	314,0	283	13,3
2	289,2	71,8	128	40,4
4	97,8	69,2	27,3	11,2
6	49,3	19,1	12,7	1,2
8	32,8	25,5	6,16	2,62

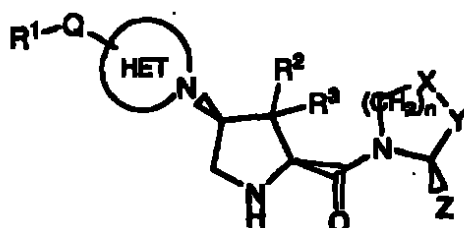
Como se muestra mediante sus respectivas concentraciones en plasma, CPD 113 alcanzó y mantuvo concentraciones significativamente mayores en el plasma que el compuesto comparador.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5

(b)



o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, o un solvato de dicho compuesto, profármaco o sal, en el que:

R¹ es -alquilo(C₁-C₈), -alcoxi(C₁-C₈), -arilalquilo(C₁-C₈), -NR^aR^b, hidroxilo, ciano, arilo, o heteroarilo, en los que dicho -alquilo(C₁-C₈), dicho arilo, o dicho heteroarilo está sustituido opcionalmente de forma independiente con de uno a tres -COOH, -C(O)alcoxi(C₁-C₈), -C(O)alquilo(C₁-C₈), -C(O)NR^aR^b, ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, -alquilo(C₁-C₈), -alcoxi(C₁-C₈), -cicloalquilo(C₃-C₈), o fenilo, en el que:

R^a y R^b son, independientemente, hidrógeno, -alquilo(C₁-C₆), arilo, o heteroarilo, o R^a y R^b, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros, en el que dicho anillo heterocíclico incorpora opcionalmente uno o dos heteroátomos de anillo adicionales de nitrógeno, oxígeno, o azufre;

R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, -alquilo(C₁-C₆) o

-cicloalquilo(C₃-C₈);

Q es un enlace covalente, -C(O)-, o -SO₂-;

HET es un resto anillo heterocicloalquilo, sustituido opcionalmente con
(A) de uno a cuatro -alquilo(C₁-C₆), sustituidos opcionalmente con de uno a
5 seis átomos de halógeno, -alcoxi(C₁-C₆), ciano, halógeno, hidroxilo, o -NR^aR^b, o
(B) -arilalquilo(C₁-C₆), sustituido opcionalmente con de uno a seis átomos de
halógeno, -alcoxi(C₁-C₆), ciano, halógeno, hidroxilo, o -NR^aR^b;

n es cero o uno;

cuando n es cero, X es -CH₂-, e Y es -CH₂-, -CHF-, o -CF₂-;

10 o cuando n es uno, X es -CH₂-, -CHF-, o -CF₂- e Y es -CH₂-, -CHF-, o -
CF₂-, con la condición de que X e Y no son ambos -CH₂-; y

Z es hidrógeno o ciano.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

15 R¹ es un arilo o heteroarilo, sustituido opcionalmente
independientemente con de uno a tres ciano, halógeno, nitro, trifluorometilo, -
alquilo(C₁-C₆), -alcoxi(C₁-C₆), -cicloalquilo(C₃-C₈), o fenilo;

R² es -H o -alquilo(C₁-C₆);

R³ es -H o -alquilo(C₁-C₆); y

20 HET es azetidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, 5,6-dihidro-8H-
imidazo[1,2-a]pirazin-7-ilo, 5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-ilo, o
7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-a]pirimidin-6-ilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

25 R¹ es benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo,

oxazolopiridilo, pirazinilo, piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tiadiazolilo, triazinilo, o 1,1-dioxo-1H-1,2-benzoisotiazolilo;

R^2 y R^3 son -H;

Q es un enlace covalente; y

5 HET es piperazinilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R^1 es piridinilo o pirimidinilo.

10 5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que n es 1, X es $-\text{CF}_2-$ e Y es $-\text{CH}_2-$.

6. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consta de

15 ((2S,4S)-4-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona,

(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona,

20 (3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(4-metilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)-metanona,

((2S,4S)-4-(2-(trifluorometil)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-il)pirrolidin-2-il)-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-metanona,

((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(4-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il)-metanona,

25 ((S)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-((2S,4S)-4-(2-trifluorometil-7,8-dihidro-5H-

- pirido[4,3-*d*]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-il]-metanona,
 (3,3-difluoropirrolidin-1-il)-[(2*S*,4*S*)-4-(4-oxazolo[4,5-*c*]piridin-2-il-
 piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il]-metanona,
 [(2*S*,4*S*)-4-(2-ciclopropil-7,8-dihidro-5*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-6-il)-
 5 pirrolidin-2-il)-(3-fluoro-azetidina-1-il)-metanona,
 (3,3-difluoropirrolidin-1-il)-[(2*S*,4*S*)-4-(2-etoxi-7,8-dihidro-5*H*-pirido[4,3-
d]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-il]-metanona,
 2-{4-[(3*S*,5*S*)-5-(3-fluoro-azetidina-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-piperazin-1-
 il}-nicotinonitrilo,
 10 ((*S*)-3-fluoro-pirrolidin-1-il)-[(2*S*,4*S*)-4-(4-oxazolo[5,4-*b*]piridin-2-il-
 piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il]-metanona,
 (3-fluoro-azetidina-1-il)-[(2*S*,4*S*)-4-(2-trifluorometil-7,8-dihidro-5*H*-
 pirido[4,3-*d*]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-il]-metanona,
 2-{4-[(3*S*,5*S*)-5-((*S*)-3-fluoro-pirrolidina-1-carbonil)-pirrolidin-3-il]-
 15 piperazin-1-il}-nicotinonitrilo,
 (3-fluoro-azetidina-1-il)-[(2*S*,4*S*)-4-[4-(2-trifluorometil-quinolin-4-il)-
 piperazin-1-il]-pirrolidin-2-il]-metanona,
 ((3*R*^{*},4*S*^{*})-3,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-[(2*S*,4*S*)-4-(2-trifluorometil-7,8-
 dihidro-5*H*-pirido[4,3-*d*]pirimidin-6-il)-pirrolidin-2-il]-metanona, y
 20 ((3*R*^{*},4*S*^{*})-3,4-difluoro-pirrolidin-1-il)-[(2*S*,4*S*)-4-(4-oxazolo[5,4-*b*]piridin-
 2-il-piperazin-1-il)-pirrolidin-2-il]-metanona; o un profármaco de los mismos, o
 una sal farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos o dichos
 profármacos.
- 25 7. (3,3-difluoropirrolidin-1-il)-[(2*S*,4*S*)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-

il)pirrolidin-2-il)metanona, un profármaco de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho profármaco.

5 8. Un compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, o 7, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, o un solvato de dicho compuesto, profármaco o sal, para usar en terapia.

10 9. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) un compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, o 7, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, o un solvato de dicho compuesto, profármaco o sal; y

15 (b) un portador, vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 10. Un procedimiento de inhibir dipeptidilpeptidasa-IV en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, o 7, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, o un solvato de dicho compuesto, profármaco o sal.

25 11. Un procedimiento de tratar una afección mediada por

dipeptidilpeptidasa-IV en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 o 7, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o 5 profármaco, o un solvato de dicho compuesto, profármaco o sal.

12. El procedimiento de la reivindicación 11 en el que la afección tratada es diabetes de tipo 2, diabetes de tipo 1, tolerancia a glucosa alterada, hiperglucemia, síndrome metabólico (síndrome X y/o síndrome de resistencia a 10 insulina), glucosuria, acidosis metabólica, artritis, cataratas, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, cardiomiopatía diabética, obesidad, afecciones exacerbadas por obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, aterosclerosis, osteoporosis, osteopenia, fragilidad, pérdida de hueso, fractura de hueso, síndrome coronario agudo, estatura corta debida a deficiencia en la 15 hormona del crecimiento, infertilidad debida al síndrome ovárico poliquístico, ansiedad, depresión, insomnio, fatiga crónica, epilepsia, trastornos de la alimentación, dolor crónico, adicción al alcohol, enfermedades asociadas con motilidad intestinal, úlceras, síndrome del intestino irritable; síndrome del intestino inflamatorio; síndrome del intestino corto; y la prevención de la 20 progresión de la enfermedad en la diabetes de tipo 2.

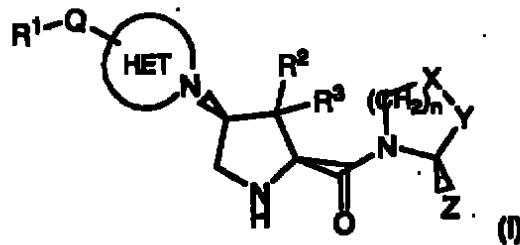
13. El procedimiento de la reivindicación 12 en el que la afección tratada es diabetes de tipo 2.

25 14. Un procedimiento de tratar diabetes que comprende administrar a

dicho mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5, o 7, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o profármaco, o un solvato de dicho compuesto, profármaco o sal.

RESUMEN

La invención proporcionó compuestos de fórmula (I),



5

profármacos y estereoisómeros de los mismos, y las sales farmacéuticamente
aceptables de los compuestos, profármacos, y estereoisómeros, en los que R¹,
R², R³, HET, n, Q, X, Y, y Z son como se describen en el presente documento;
composiciones de los mismos; y usos de los mismos en tratar complicaciones
10 diabéticas incluyendo neuropatía diabética, nefropatía diabética,
microangiopatía diabética, y similares.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

Remitente: EL ORGANISMO DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL

PCT

A

FULLER, Grover F., Jr.
c/o LAWRENCE, Jackie
Pfizer Inc. MS 8280-1818
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América

NOTIFICACIÓN DE ENVÍO DEL INFORME DEL
EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL DE
PATENTABILIDAD
(regla PCT Nº 71.1)

Fecha de envío
(día/mes/año) 12.04.2006

Referencia del Solicitante o Agente PC32283A		NOTIFICACIÓN IMPORTANTE
Referencia Internacional PCT/IB2005/001184	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 29.04.2005	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 12.06.2004
Solicitante PFIZER PRODUCTS INC et. al.		

- Se notifica al solicitante que el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional envía mediante la presente el Informe de Examen Preliminar Internacional elaborado para esta Solicitud Internacional, en casos dados, con los anexos correspondientes.
- Una copia del Informe – en casos dados, con los anexos correspondientes – es enviada a la Oficina Internacional para su derivación a todos los organismos seleccionados.
- A petición de un organismo seleccionado, la Oficina Internacional traducirá el Informe (pero no sus anexos) al inglés y lo enviará a tal organismo.
- RECORDATORIO**

Para el ingreso en la fase nacional, el solicitante debe proceder, dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en otros organismos), a llevar a cabo ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de tasas nacionales) (artículo 39 (1)) (ver también la información brindada por la Oficina Internacional por medio del formulario PCT/IB/301).

Cuando se debe enviar a un organismo seleccionado una traducción de la solicitud Internacional, esta traducción debe contener también las traducciones de todos los anexos del Informe del Examen Preliminar Internacional. Es responsabilidad del solicitante elaborar tales traducciones y enviarlas directamente al organismo correspondiente seleccionado.

Otros detalles de los plazos y requisitos normativos de los organismos seleccionados se pueden tomar del Manual PCT para solicitantes.

El solicitante es advertido acerca del artículo 33 (8) en el cual se aclara que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial descriptos en el artículo 33 (2) a (4) solo tiene significado para el Examen Preliminar Internacional, y que "cada estado adherido puede disponer atributos adicionales o modificatorios en tal estado para la determinación de la patentabilidad de la invención reivindicada" (ver también artículo 27 (5)). Tales atributos adicionales se pueden referir, por ejemplo, a excepciones de patentabilidad, a requisitos para la revelación de la invención, así como a claridad y apoyo de las reivindicaciones.

Nombre y Dirección Postal del Organismo encargado del Examen Preliminar Internacional Oficina de Patentes Europea D-80288 Munich Tel. +49 89 2369-0, Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2369-4485	Funcionario Apoderado Pfizer, G Tel: +49.89.2369-8032
---	---

Formulario PCT/IPEA416 (enero 2004)

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes) (PCT Artículo 38 y Regla 70)

Referencia del Solicitante o Agente PC32283A	PROCEDER Ver formulario PCT/IPEA/418)	
Referencia Internacional PCT/IB2005/001194	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 29.04.2005	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 12.05.2004
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP INV. C07D 403/14, C07D 401/14, C07D 417/14 C07D 413/14, C07D 847/04, C07D 486/04, A61K 31/496, A61P 3/10.		
Solicitante PFIZER PRODUCTS INC et. al.		

1. Este Informe se trata del reporte de Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el Artículo 35 y enviado al solicitante según el Artículo 38. 2. Este INFORME comprende, en total, 7 hojas, incluida esta carátula. 3. Además, este Informe posee ANEXOS; los mismos comprenden: a. ☐ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total ☐ hojas; aquí se trata de: ☐ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este Informe y/o hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 807 de los reglamentos administrativos). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el punto 4, campo N° 1, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente. b. ☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), una lista de secuencias y/o las tablas correspondientes, solo en formato electrónico, tal como está indicado en el campo suplementario relativo a listas de secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. Este Informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos: ☒ Campo N° I Fundamento del Informe ☐ Campo N° II Prioridad ☒ Campo N° III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial ☐ Campo N° IV Falta de unidad de la invención ☒ Campo N° V Declaración fundada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta declaración. ☒ Campo N° VI Documentos específicos citados ☐ Campo N° VII Defectos específicos de la solicitud internacional ☐ Campo N° VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 11.07.2005	Fecha de confección de este Informe 12.04.2006
Nombre y Dirección Postal del organismo encargado del Examen Internacional Oficina de Patentes Europeas D-80298 Munich Tel. ++49 89 2369-0; Tlx 623666 epmu d Fax: +49 89 2369-4465	Funcionario Apoderado Scruton-Evans, I Tel: +49 89 2369-

Formulario PCT/IPEA/409 (carátula)(Abril 2005)

138

Campo N° 1 Fundamento del Informe

1. Con respecto al idioma, el informe está basado sobre la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.

- ☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción suministrada a los siguientes efectos:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Regla 55.2 y/o 55.3)

2. Con respecto a los elementos* de la Solicitud Internacional, el informe se basa en (las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como requisito según el Artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan):

Descripción, páginas

1 – 37 presentadas originalmente.

Reivindicaciones, N°

1 – 14 presentadas originalmente.

- ☐ un listado de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al listado de secuencias, ver campo adicional.

3. ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos:

- ☐ Descripción: páginas
- ☐ Reivindicaciones N°:
- ☐ Ilustraciones: hoja/figura
- ☐ Listado de secuencias (especificar):
- ☐ Eventual(s) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (especificar):

4. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones, dado que las mismas, según opinión del organismo y por los motivos expresados, exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (Regla 70.2(c)), tal como se indica en el campo suplementario.

- ☐ Descripción: páginas
- ☐ Reivindicaciones N°:
- ☐ Ilustraciones: hojas/figuras
- ☐ Listado de secuencias (especificar):
- ☐ Eventual(s) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (especificar):

- * Cuando corresponde el punto 4, algunas o todas estas hojas pueden estar provistas de la observación "reemplazada".

140
139

La cuestión acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa; involucra actividad inventiva (no obvia) o es aplicable Industrialmente no fue examinada con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ reivindicaciones N° 1, 6-14 (Parcialmente)

Porque

- ☒ las mencionadas solicitud internacional o reivindicaciones N° 10 - 14 se refieren al siguiente objeto, el que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja adjunta

- ☐ la descripción, reivindicaciones o ilustraciones (*indicar elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones N° son tan poco claras que no se puede establecer un Informe coherente (*especificar*):
- ☐ las reivindicaciones o las mencionadas reivindicaciones N° están apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede establecer un Informe coherente.
- ☒ no se estableció ningún Informe de búsqueda para toda la solicitud o para las mencionadas reivindicaciones N° 1, 6-14 (parcialmente)
- ☐ el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, porque:
 - la forma escrita
 - ☐ no fue suministrada
 - ☐ no cumple con el estándar
 - la forma legible por computadora
 - ☐ no fue suministrada
 - ☐ no cumple con el estándar
- ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si está forma legible por computadora, no cumple con los requerimientos técnicos provistos por el Anexo C-b/s de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ para otros detalles, ver hoja adjunta

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Referencia Internacional..
PCT/IB2005/001194

141
120

Campo Nº V **Declaración fundada según el Artículo 35(2) con respecto a la
novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad Industrial;
documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta Declaración**

1. Resolución

Novedad (N)	Si	Reivindicaciones:	1-14
	No	Reivindicaciones:	
Actividad Inventiva (IS)	Si	Reivindicaciones:	1-14
	No	Reivindicaciones:	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si	Reivindicaciones:	1-9
	No	Reivindicaciones:	

2. Documentos y aclaraciones (regla 70.7):

ver hoja adjunta

Campo Nº VI **Documentos definidos presentados**

1. Documentos definidos presentados (reglas 43bis y 70,10)

y/o

2. Declaraciones no escritas (reglas 43bis . 1 y 70,9)

ver hoja adjunta

Ítem III

No formulación de concepto con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

Las reivindicaciones 10-14 se relaciona con materia considerada cubierta por esta Autoridad mediante provisiones establecidas en la Regla 67.1(iv) del PCT. De manera que ningún concepto se formulará con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT). Las reivindicaciones 1 y 6-14 todas hacen referencia a un "profármaco" de un compuesto de la fórmula I. Se considera que este término es uno que intenta definir el compuesto por referencia a un resultado a lograrse. La solicitud soporta apenas ciertos derivados de ciertos grupos funcionales (ver la página 10 de la descripción), pero tales derivados van en contravía a los compuestos reivindicados los cuales manifiestan "un compuesto de la fórmula I", en donde, por ejemplo, el NH es fijado, pero según la descripción, el H puede ser reemplazado por grupos tales como los que aparecen en la página 10, líneas 17-22. Por lo tanto, surge una falta de claridad según lo establecido en el Artículo 6 del PCT, como también una falta de soporte según el Artículo 6 del PCT y falta de divulgación según el Artículo 5 del PCT. El término "profármaco" por lo tanto no fue buscado, solo las definiciones de la fórmula I, y por lo tanto este concepto está limitado a la materia sujeta a búsqueda.

Ítem V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones sustentando dicha declaración

Se hace referencia en este comunicado a los siguientes documentos citados en el reporte de búsqueda;

D1: EP-A-1 308 439 (WELFIDE CORPORATION; MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) 7 de mayo de 2003

D2: WO 03/000250 A (FERRING BV; PITT, GARY, ROBERT, WILLIAM; EVANS, DAVID, MICHAEL) 3 de enero de 2003

Con respecto al requisito de novedad (Artículo 33(2) del PCT), los compuestos de la presente solicitud difieren de aquellos en D1 en el hecho que según la condición en la presente solicitud, en donde cuando n es 1, X e Y no pueden ser ambos CH₂. D2 divulga compuestos en donde R₂ y R₃ conjuntamente pueden formar una cadena de 3 grupos de metileno, pero no existe ningún sustituto correspondiente al NHET-Q-R₁ de la presente solicitud. El Artículo 33(2) del PCT parecen entonces haberse cumplido.

Con respecto al requisito de nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT), los compuestos de la presente solicitud son descritos como inhibidores de DPP-IV. Varios ejemplos han sido preparados, y algunos datos han sido suministrados para dos (2) ejemplos específicos (113 y 10). Aquella persona capacitada en el estado de la técnica enfrentada al problema de proporcionar más compuestos novedosos con la actividad cualitativa deseada, se hubiera percatado a partir de D1 que compuestos de la estructura básica descritos ahí tienen dicha actividad, y se hubiera percatado a partir de D2 que grupos fluoro sobre el anillo de pirrolidina son compatibles con la actividad cualitativa. Por lo

143

142

tanto, la introducción de un átomo F dentro del anillo de pirrolidina de los compuestos de D1 es algo que pudiera haberse considerado. Por lo tanto, el problema planteado en la presente solicitud puede entenderse como el intentar proporcionar más compuestos novedosos con ventajas inesperadas con respecto al estado de la técnica anterior, considerada en estar representado por D1. En la página 37 de la descripción, se ha llevado a cabo una comparación entre el ejemplo 113 de la presente solicitud y un compuesto de D1 el cual difiere solamente en la ausencia de los átomos F sobre la posición 3 de la pirrolidina. Esta comparación efectivamente demuestra las concentraciones inesperadamente altas y mantenidas de plasma del ejemplo 113, y podría tomarse como evidencia de nivel inventivo para los compuestos de la reivindicación 1, siempre y cuando el solicitante pueda confirmar que todos los compuestos que yazgan dentro del alcance puedan esperarse que posean dichas ventajas inesperadas.

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 10-14 sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados entre los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina de Patentes Europea, EPO, por ejemplo, no reconoce como cumplimiento del requisito de la aplicación industrial, un contenido de reivindicaciones con respecto al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero si permite sin embrago, reivindicaciones con respecto a un compuesto para primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la producción de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

Ítem VI

Ciertos documentos citados

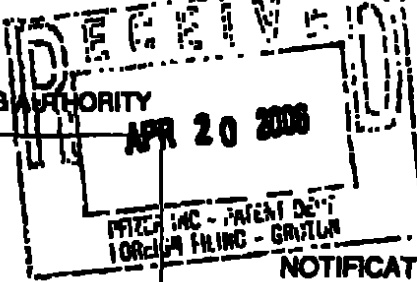
Ciertos documentos publicados

Solicitud No. Patente No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO200501968	03.03.2005	10.08.2004	20.08.2003

PATENT COOPERATION TREATY

McNeil 144
N
143

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY



PCT

To:

FULLER, Grover F., Jr.
cb LAWRENCE, Jackie
Pfizer Inc. MS8260-1615
Eastern Point Road
Groton, CT 06340
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

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

Date of mailing
(day/month/year) 12.04.2006

Applicant's or agent's file reference
PC32283A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2005/001194

International filing date (day/month/year)
29.04.2005

Priority date (day/month/year)
12.05.2004

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al.

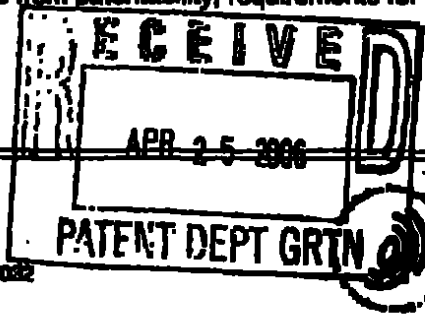
1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the International application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted 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/501).

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 report on patentability. 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.



Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80289 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx. 523655 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4485

Authorized Officer

Pfitzner, G

Tel. +49 89 2369-5032

671

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32293A		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/10
International application No. PCT/IB2005/001194		International filing date (day/month/year) 29.04.2005	Priority date (day/month/year) 12.05.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D403/14 C07D401/14 C07D417/14 C07D413/14 C07D487/04 C07D495/04 A61K31/496 A61P3/10				
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 11.07.2005		Date of completion of this report 12.04.2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523650 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4485		Authorized officer Scruton-Evans, I Telephone No. +49 89 2369- 		

146
145

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/001194

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:

- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(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)*:

Description, Pages

1-37 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

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

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

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

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

2197
126

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2005/001194

Box No. 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. 1,6-14 (partly)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 10-14 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. 1,6-14(partly)

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form

☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

148
147

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2005/001194

Box No. 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	1-14
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-14
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/001194

Re Item III

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

Claims 10-14 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). Claims 1 and 6-14 all refer to a "prodrug" of a compound of formula I. This term is considered to be one that attempts to define the compound by reference to a result to be achieved. The application provides support only for certain derivatives of certain functional groups (see page 10 of the description), but such derivatives are in contradiction to the claimed compounds which state "a compound of formula I", wherein, for example, the NH is fixed, yet according to the description, the H could be replaced by groups such as page 10, lines 17-22. A lack of clarity thus arises under Article 6 PCT, as well as a lack of support under Article 8 PCT and disclosure under Article 5 PCT. The term "prodrug" was not therefore searched, only the formula I definitions, and thus this opinion is limited to the searched subject matter.

Re Item V

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

The following documents cited in the search report are referred to in this communication;

- D1: EP-A-1 308 439 (WELFIDE CORPORATION; MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) 7 May 2003 (2003-05-07)
D2: WO 03/000250 A (FERRING BV; PITT, GARY, ROBERT, WILLIAM; EVANS, DAVID, MICHAEL) 3 January 2003 (2003-01-03)

With regard to the requirement for novelty (Article 33(2) of the PCT), the compounds of the present application differ from those of D1 in the fact that according to the proviso in the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2005/001184

present application, when n is 1, X and Y may not both be CH₂. D2 discloses compounds in which R₂ and R₃ together may form a chain of 3 methylene groups, but there is no substituent corresponding to the NHET-Q-R₁ of the present application. Article 33(2) of the PCT thus appears to have been satisfied.

With regard to the requirement for inventive step (Article 33(3) of the PCT), the compounds of the present application are described as being DPP-IV inhibitors. Various examples have been prepared, and some data has been provided for 2 specific examples (113 and 10). The man skilled in the art, faced with the problem of providing further novel compounds with the desired qualitative activity, would have been aware from D1 that compounds of the basic structure described therein have this activity, and would have been aware from D2 that fluoro groups on the pyrrolidine ring are compatible with the qualitative activity. Thus the introduction of a F atom into the pyrrolidine ring of the compounds of D1 is one that would have been considered. The problem underlying the present application is therefore to be seen as that of the provision of further novel compounds with unexpected advantages re the closest prior art, considered to be D1. On page 37 of the description, a comparison has been carried out between example 113 of the present application, and a compound from D1 which differs only in the absence of the F atoms in the 3-position of the pyrrolidine. This comparison indeed shows the unexpectedly high and maintained plasma concentrations of example 113, and could be taken as evidence of inventive step for the compounds of claim 1, providing that the Applicant can confirm that all compounds falling within the scope can be expected to possess these unexpected advantages.

For the assessment of the present claims 10-14 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.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha Nov 03 de 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 6, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

152

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2020
Bogotá D.C.,

Folio 163

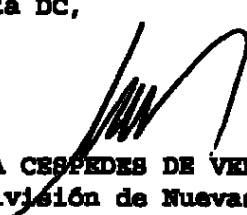
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No.	06 112546
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/001194
	Fecha inicio fase nacional	12/12/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2372
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

26 DIC. 2006


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado