



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 310 704**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04258153 .8**

96 Fecha de presentación : **21.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1586571**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.10.2005**

54 Título: **Inhibidores de la dipeptidil peptidasa.**

30 Prioridad: **15.03.2004 US 553571 P**
18.11.2004 US 629524 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2009

73 Titular/es:
Takeda Pharmaceutical Company Limited
1-1, Doshomachi 4-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es: **Feng, Jun;**
Gwaltney, II, Stephen, L.;
Stafford, Jeffrey A.;
Zhang, Zhiyuan;
Elder, Bruce J.;
Isbester, Paul K.;
Palmer, Grant J.;
Salsbury, Jonathon S. y
Ulysee, Luckner G.

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 310 704 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa.

5 La invención se refiere a compuestos que pueden utilizarse para inhibir las dipeptidil peptidasas así como a las composiciones de materia y a los kits que comprenden estos compuestos. La presente invención se refiere asimismo a los procedimientos para inhibir las dipeptidil peptidasas así como a los procedimientos de tratamiento que utilizan los compuestos según la presente invención.

10 La dipeptidil peptidasa IV (nomenclatura de enzimas IUBMB EC.3.4.14.5) es una proteína membranaria de tipo II que ha sido citada en la bibliografía por una amplia variedad de denominaciones que incluyen DPP4, DP4, DAP-IV, FAP β , proteína 2 acomplejante de la adenosina desaminasa, proteína de unión a la adenosina desaminasa (ADAbp), dipeptidilaminopeptidasa IV; Xaa-Pro-dipeptidilaminopeptidasa; Gly-Pro naftilamidasa; posprolina dipeptidil amino-
15 peptidasa IV; linfocito antígeno CD26; glucoproteína GP110; dipeptidil peptidasa IV; glicilprolina aminopeptidasa; glicilprolina aminopeptidasa; X-prolil-dipeptidil aminopeptidasa; pep X; leucocito antígeno CD26; glicilprolil dipeptidilaminopeptidasa; dipeptidil-péptido hidrolasa; glicilpropil aminopeptidasa; dipeptidil-aminopeptidasa IV; DPP IV/CD26; amino acil-prolil dipeptidil aminopeptidasa; molécula Tp103 activadora de linfocitos T; X-PDAP. La dipeptidil peptidasa IV se cita en la presente memoria como "DPP-IV".

20 La DPP-IV es una serina aminodipeptidasa no clásica que elimina dipéptidos Xaa-Pro del terminal amino (terminal N) de polipéptidos y proteínas. La DPP-IV dependiente de la liberación lenta de los dipéptidos de tipo X-Gly o X-Ser ha sido también descrita para algunos péptidos naturales.

25 La DPP-IV se expresa de manera constitutiva en las células epiteliales y endoteliales de una variedad de tejidos diferentes (intestino, hígado, pulmón, riñón y placenta) y se encuentra también en los fluidos corporales. La DPP-IV se expresa también en los linfocitos T circulantes y se ha demostrado que es sinónimo del antígeno de la superficie celular, CD-26. La DPP-IV ha estado implicada en numerosas enfermedades, algunas de las cuales se exponen a continuación.

30 La DPP-IV es responsable de la escisión metabólica de determinados péptidos endógenos (GLP-1 (7-36), glucagón) *in vivo* y ha demostrado actividad proteolítica frente a una variedad de otros péptidos (GHRH, NPY, GLP-2, VIP) *in vitro*.

35 GLP-1 (7-36) es un péptido de 29 aminoácidos obtenido por tratamiento después de la traducción del proglucagón en el intestino delgado. GLP-1 (7-36) presenta múltiples acciones *in vivo* incluyendo la estimulación de la secreción de insulina, la inhibición de la secreción de glucagón, la estimulación de la saciedad y la reducción del vacío gástrico. Basándose en su perfil fisiológico, las acciones de GLP-1 (7-36) se cree que son beneficiosas en la prevención y el tratamiento de la diabetes de tipo II y potencialmente en la obesidad. Por ejemplo, la administración exógena de GLP-1 (7-36) (infusión continua) en pacientes diabéticos se ha descubierto que es eficaz en esta población de pacientes.
40 Desgraciadamente, GLP-1 (7-36) se degrada rápidamente *in vivo* y se ha demostrado que tiene una vida media corta *in vivo* ($t_{1/2}=1,5$ minutos).

Basándose en un estudio de ratones modificados genéticamente alimentados con DPP-IV y en estudios *in vivo/in vitro* con inhibidores selectivos de DPP-IV, se ha demostrado que DPP-IV es la enzima degradadora primaria de GLP-1 (7-36) *in vivo*. GLP-1 (7-36) es degradado por DPP-IV eficazmente a GLP-1 (9-36), que se ha especulado que actúa como antagonista fisiológico para GLP-1 (7-36). La inhibición de DPP-IV *in vivo* se cree por consiguiente que es útil para potenciar los niveles endógenos de GLP-1 (7-36) y atenuar la formación de su antagonista GLP-1 (9-36). Por lo tanto, se cree que los inhibidores de DPP-IV son agentes útiles para la prevención, retardo de la evolución y/o tratamiento de enfermedades mediadas por DPP-IV, en particular la diabetes y más específicamente,
50 la diabetes mellitus de tipo 2, la dislipidemia diabética, enfermedades de tolerancia a la glucosa alterada (IGT), enfermedades de glucosa en el plasma alterada en ayunas (IFG), acidosis metabólica, cetosis, regulación del apetito y obesidad.

55 La expresión de DPP-IV aumenta en los linfocitos T durante la estimulación mitógena o antigénica (Mattern, T., *et al.*, *Scand. J. Immunol.*, 1991, 33, 737). Se ha comunicado que los inhibidores de DPP-IV y los anticuerpos contra DPP-IV suprimen la proliferación de linfocitos T estimulados por mitógenos y estimulados por antígenos en función de la dosis (Schon, E., *et al.*, *Biol. Chem.*, 1991, 372, 305). Otras diversas funciones de los linfocitos T tales como la producción de citocina, la proliferación de células mediada por IL-2 y la actividad cooperadora de los linfocitos B se han demostrado que dependen de la actividad de DPP-IV (Schon, E., *et al.*, *Scand. J. Immunol.*, 1989, 29, 127). Los
60 inhibidores de DPP-IV, basados en boroProlina, (Flentke, G. R., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 1556) aunque inestable, resultaron ineficaces en la inhibición de la proliferación de linfocitos inducida por antígenos y en la producción de IL-2 en linfocitos T cooperadores CD4+ murinos. Dichos inhibidores de ácido bórico se ha demostrado que tienen un efecto *in vivo* en ratones que origina la supresión de la producción de anticuerpos provocada por la prueba de provocación inmunitaria (Kubota, T. *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 1992, 89, 192). La función de DPP-IV en la regulación de la actividad de los linfocitos T puede atribuirse también, en parte, a su asociación en la superficie celular con la fosfatasa transmembranaria, CD45. Los inhibidores de DPP-IV o los ligandos de zonas no activas pueden destruir posiblemente la asociación CD45-DPP-IV. Se sabe que CD45 es un componente integral del aparato de señalización de los linfocitos T. Se ha publicado que DPP-IV es esencial para la penetración e infección de los virus
65

VIH-1 y VIH-2 en los linfocitos T CD4+ (Waxselman, M., Nguyen, C., Mazaleyra, J. P., Callebaut, C., Krust, B., Hovanessian, A.G., Inhibition of HIV-1 infection of CD 26+ but not CD 26-cells by a potent cyclopeptidic inhibitor of the DPP-IV activity of CD 26. Resumen P.44 del 24º simposio europeo de péptidos 1996). Además, se ha demostrado que DPP-IV se asocia con la enzima adenosina desaminasa (ADA) en la superficie de los linfocitos T (Kameoka, J., *et al.*, *Science*, 193, 26466). La insuficiencia de ADA produce la enfermedad de la inmunodeficiencia combinada grave (SCID) en seres humanos. Esta interacción ADA-CD26 puede proporcionar claves para la patofisiología de SCID. Ello obedece a que los inhibidores de DPP-IV pueden ser inmunosupresores útiles (o fármacos supresores de la liberación de citocina) para el tratamiento de entre otras cosas: el rechazo del trasplante de órganos; las enfermedades autoinmunitarias tales como la enfermedad inflamatoria del intestino, la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide; y el tratamiento del SIDA.

Se ha demostrado que la célula DPP-IV endotelial pulmonar es una molécula de adhesión para la mama de rata con metástasis pulmonar y células de carcinoma de próstata (Johnson, R. C., *et al.*, *J. Cell. Biol.*, 1993, 121, 1423). Es conocido que la DPP-IV se une a la fibronectina y a algunas células tumorales metastásicas son conocidas por transportar grandes cantidades de fibronectina en su superficie. Los potentes inhibidores de DPP-IV pueden ser útiles como fármacos para impedir la metástasis, por ejemplo, de tumores de mama y de próstata a los pulmones.

Se han descubierto también altos niveles de expresión de DPP-IV en células de fibroblasto de piel humana en pacientes con psoriasis, artritis reumatoide (RA) y liquen plano (Raynaud, F., *et al.*, *J. Cell. Physiol.*, 1992, 151, 378). Por consiguiente, los inhibidores de DPP-IV pueden ser útiles como agentes para tratar enfermedades dermatológicas tales como la psoriasis y el liquen plano.

Se ha descubierto gran actividad de DPP-IV en homogeneizados de tejido de pacientes con hipertrofia de próstata benigna y en prostatosomas. Existen orgánulos obtenidos de la próstata importantes para el aumento de motilidad hacia adelante del espermatozoide (Vanhoof, G., *et al.*, *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1992, 30, 333). Los inhibidores de DPP-IV pueden también actuar para suprimir la motilidad del espermatozoide y por consiguiente actuar como agente anticonceptivo masculino. Por el contrario, los inhibidores de DPP-IV han estado implicados como nuevos para el tratamiento de la infertilidad y particularmente la infertilidad femenina humana debida al síndrome poliquístico del ovario (PCOS, síndrome de Stein-Leventhal) que es una enfermedad caracterizada por el engrosamiento de la cápsula del ovario y la formación de múltiples quistes foliculares. Produce infertilidad y amenorrea.

Se cree que la DPP-IV desempeña una función en la escisión de varias citocinas (estimulando las células hematopoyéticas), los factores de crecimiento y los neuropéptidos.

Las células hematopoyéticas estimuladas son útiles para el tratamiento de trastornos que están caracterizados por un número reducido de células hematopoyéticas o sus precursores *in vivo*. Dichas enfermedades se producen frecuentemente en pacientes que están inmunosuprimidos, por ejemplo, como consecuencia de quimioterapia y/o terapia de radiación para el cáncer. Se ha descubierto que los inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo IV son útiles para estimular el crecimiento y la diferenciación de las células hematopoyéticas en ausencia de citocinas añadidas exógenamente u otros factores de crecimiento o células de estroma. Este descubrimiento contradice el dogma en el campo de la estimulación de células hematopoyéticas, que proporciona la adición de citocinas o de células que producen citocinas (células de estroma) es un elemento esencial para mantener y estimular el crecimiento y la diferenciación de células hematopoyéticas en el cultivo. (Véase, por ejemplo, la solicitud internacional PCT/US 93/017173 publicada como WO 94/03055).

La DPP-IV en el plasma humano se ha demostrado que escinde el terminal N de Tyr-Ala del factor liberador de la hormona de crecimiento y produce inactivación de esta hormona. Por consiguiente, los inhibidores de DPP-IV pueden ser útiles en el tratamiento de la talla baja debido a insuficiencia de la hormona de crecimiento (enanismo) y para estimular el crecimiento o el recrecimiento del tejido dependiente de GH.

La DPP-IV puede también escindir neuropéptidos y se ha demostrado que modula la actividad de la sustancia P de péptidos neuroactivos, el neuropéptido Y y CLIP (Mentlein, R., Dahms, P., Grandt, D., Kruger, R., Proteolytic processing of neuropeptide Y and peptide YY by dipeptidyl peptidase IV, *Regul. Pept.*, 49, 133, 1993; Wetzell, W., Wagner, T., Vogel, D., Demuth, H. U., Balschun, D., Effects of the CLIP fragment ACTH 20-24 on the duration of REM sleep episodes, *Neuropeptides*, 31, 41, 1997). De este modo los inhibidores de DPP-IV pueden ser también agentes útiles para la regulación o normalización de trastornos neurológicos.

Se ha demostrado que varios compuestos inhiben la DPP-IV. No obstante, todavía existe necesidad de nuevos inhibidores de DPP-IV que presenten potencia, estabilidad, selectividad, toxicidad y/o propiedades farmacodinámicas ventajosas. A este respecto, en la presente memoria se proporciona una nueva clase de inhibidores de DPP-IV.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que presentan actividad para inhibir la DPP-IV. Se señala que estos compuestos pueden presentar también actividad para inhibir otras proteasas S9 y de este modo pueden utilizarse contra estas otras proteasas S9 así como DPP-IV. La presente invención proporciona también composiciones, artículos de preparación y kits que comprenden estos compuestos.

ES 2 310 704 T3

En una forma de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de DPP-IV según la presente invención como ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden comprender opcionalmente entre el 0,001% y el 100% de uno o más inhibidores de DDP-IV de la presente invención. Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse o coadministrarse por una amplia variedad de vías, incluyendo por ejemplo, por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposómica, por inhalación, vaginal, intraocular, por administración local (por ejemplo mediante catéter o endoprótesis vascular), por vía subcutánea, intraadiposa intrarticular o intratecal. Las composiciones pueden administrarse o coadministrarse también en formas farmacéuticas de liberación lenta.

La invención se refiere también a kits y a otros artículos de preparación para tratar enfermedades asociadas a DDP-IV.

En una forma de realización, se proporciona un kit que comprende una composición que comprende por lo menos un inhibidor de DDP-IV de la presente invención en combinación con las instrucciones. Las instrucciones pueden indicar el estado de la enfermedad para el que ha de administrarse la composición, información sobre el almacenamiento, información sobre la dosificación y/o instrucciones con respecto a cómo administrar la composición. El kit puede comprender también materiales de embalaje. El material de embalaje puede comprender un recipiente para alojar la composición. El kit puede también comprender opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringuillas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosis individuales o múltiples.

En otra forma de realización, se proporciona un artículo de preparación que comprende una composición que comprende por lo menos un inhibidor de DDP-IV de la presente invención en combinación con materiales de embalaje. El material de embalaje puede comprender un recipiente para alojar la composición. El recipiente puede comprender opcionalmente una etiqueta que indica el estado de la enfermedad para la que se administra la composición, información sobre el almacenamiento, información sobre la dosificación y/o instrucciones con respecto a cómo administrar la composición. El kit puede comprender también opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringuillas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosis individuales o múltiples.

Asimismo se proporcionan métodos para preparar compuestos, composiciones y kits según la presente invención. Por ejemplo, se proporcionan varios esquemas de síntesis en la presente memoria para sintetizar compuestos según la presente invención.

Asimismo se proporcionan métodos para utilizar los compuestos, composiciones y artículos de preparación según la presente invención.

En una forma de realización, los compuestos, composiciones, kits y artículos de preparación se utilizan para inhibir DDP-IV.

En otra forma de realización, se proporciona un procedimiento para utilizar un compuesto según la presente invención con objeto de preparar un medicamento para su utilización en el tratamiento de la enfermedad que es conocida por ser mediada por DDP-IV, o que es conocida por tratarse mediante inhibidores de DDP-IV.

Los ejemplos de enfermedades que pueden tratarse por administración de compuestos y composiciones según la presente invención incluyen, pero no se limitan a enfermedades mediadas por DDP-IV, en particular diabetes, más en particular diabetes mellitus de tipo 2, dislipidemia diabética, enfermedades de tolerancia alterada a la glucosa (IGT), enfermedades de glucosa alterada en el plasma en ayunas (IFG), acidosis metabólica, cetosis, regulación del apetito, obesidad, inmunosupresores o regulación de la liberación de citocina, enfermedades autoinmunitarias tales como la enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple y artritis reumatoide, SIDA, cánceres (prevención de la metástasis, por ejemplo, tumores de mama y de próstata a los pulmones), enfermedades dermatológicas tales como psoriasis y liquen plano, tratamiento de la infertilidad femenina, osteoporosis, anticoncepción masculina y trastornos neurológicos.

Se apunta con respecto a todas las formas de realización anteriores que la presente invención está destinada a comprender todas las formas ionizadas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales) y solvatos (por ejemplo, hidrato) de los compuestos, independientemente de si dichas formas ionizadas y solvatos están especificados ya que es bien conocido en la técnica administrar agentes farmacéuticos en una forma ionizada o solvatada. Se señala también que a menos que se especifique una estereoquímica concreta, la descripción de un compuesto se desea que comprenda todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros que dependen del número de centros quirales), independiente de si el compuesto está presente como isómero individual o una mezcla de isómeros. Además, a menos que se especifique de otro modo, la descripción de un compuesto se pretende que comprenda todas las posibles formas de resonancia y tautómeros. Con respecto a las reivindicaciones, la terminología "compuesto que comprende la fórmula" se desea que comprenda el compuesto y todas las formas ionizadas y solvatos farmacéuticamente aceptables, todos los estereoisómeros posibles y todas las formas de resonancia y tautómeros posibles a menos que se describa específicamente de otro modo en la reivindicación concreta.

ES 2 310 704 T3

Se señala además que también pueden administrarse profármacos los cuales se alteran *in vivo* y se convertirán un compuesto según la presente invención. Los diversos procedimientos de utilización de los compuestos de la presente invención se pretende, independientemente de si se especifica la administración del profármaco, que comprenden la administración de un profármaco que se transforma *in vivo* en un compuesto según la presente invención. Se señala también que determinados compuestos de la presente invención pueden alterarse *in vivo* antes de inhibir DPP-IV y de este modo pueden ser profármacos para otro compuesto. Dichos profármacos de otro compuesto pueden o no presentar independientemente actividad inhibitoria de DDP-IV.

10 Breve descripción de la figura

La Figura 1 ilustra una panorámica del diagrama de cinta de la estructura de DPP-IV, destacando los elementos de la estructura secundaria de la proteína.

15 Definiciones

A menos que se indique de otro modo, los términos siguientes utilizados en la memoria y en las reivindicaciones tendrán los siguientes significados en el contexto de la presente solicitud.

“Alicíclico” significa un resto que comprende una estructura en anillo no aromático. Los restos alicíclicos pueden estar saturados o parcialmente insaturados con uno, dos o más dobles o triples enlaces. Los restos alicíclicos pueden también comprender opcionalmente heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados u oxidados y los átomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los ejemplos de restos alicíclicos incluyen, pero no se limitan a los restos con anillos de C3-C8 tales como ciclopropilo, ciclohexano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, cicloheptadieno, ciclooctano, cicloocteno y ciclooctadieno.

“Alifático” significa un resto caracterizado por una disposición de cadena lineal o ramificada de átomos de carbono constituyentes y puede estar saturada o parcialmente insaturada con uno, dos o más dobles o triples enlaces.

“Alqueno”, representado por sí mismo significa un radical alifático, insaturado, lineal o ramificado que tiene una cadena de átomos de carbono con por lo menos un doble enlace entre los átomos de carbono adyacentes. C_X alqueno y C_{X-Y} alqueno se utilizan por lo general en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alqueno C₂₋₆ indica alquenos que tienen una cadena entre 2 y 6 átomos.

“Alcoxi” significa un resto de oxígeno que presenta un sustituyente de alquilo adicional. Los grupos alcoxi de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos.

“Alquilo” representado por sí mismo significa un radical alifático, saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene una cadena de átomos de carbono, opcionalmente con oxígeno (véase “oxaalquilo”) o átomos de nitrógeno (véase “aminoalquilo”) entre los átomos de carbono. Alquilo C_X y alquilo C_{X-Y} se utilizan por lo general en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluye alquilos que tienen una cadena de entre 1 y 6 carbonos (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilalilo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y similares). Alquilo representado junto con otro radical (por ejemplo, como en arilalquilo o heteroarilalquilo) significa un radical divalente alifático saturado o insaturado, lineal o ramificado que tiene el número de átomos indicado o cuando no se indican átomos significa un enlace (por ejemplo, aril(C₆₋₁₀)alquil(C₁₋₃) incluye, bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-piridinilmetilo y similares).

“Alquileo”, a menos que se indique de otro modo, significa un radical divalente, alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, alquileo C_X y alquileo C_{X-Y} se utilizan por lo general en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquileo C₁₋₆ incluye metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), trimetileno (-CH₂CH₂CH₂-), tetrametileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), 2-butenileno (-CH₂CH=CHCH₂-), 2-metiltetrametileno (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-), pentametileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-) y similares).

“Alquilideno” significa un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado conectado a la molécula original mediante un doble enlace. Alquilideno C_X y alquilideno C_{X-Y} se utilizan por lo general en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquilideno C₁₋₆ incluye metileno (=CH₂), etilideno (=CHCH₃), isopropilideno (=C(CH₃)₂), propilideno (=CHCH₂CH₃), alilideno (=CH-CH=CH₂), y similares).

“Alquinilo” representado por sí mismo significa un radical alifático, insaturado, lineal o ramificado que tiene una cadena de átomos de carbono con por lo menos un triple enlace entre los átomos de carbono adyacentes. Alquinilo C_X y alquinilo C_{X-Y} se utilizan por lo general en los que X e Y indican el número de átomos de carbono en la cadena. Por ejemplo, alquinilo C₂₋₆ incluye alquinos que tienen una cadena de entre 2 y 6 átomos de carbono.

ES 2 310 704 T3

5 “Amino” significa un resto de nitrógeno que presenta dos sustituyentes más en el que un átomo de hidrógeno o carbono está unido al nitrógeno. Por ejemplo, grupos amino representativos incluyen -NH_2 , -NHCH_3 , $\text{-N(CH}_3)_2$, -NH alquilo C_{1-3} , $\text{-N(alquilo C}_{1-3})_2$ y similares. A menos que se indique de otro modo, los compuestos de la invención que contienen restos amino pueden incluir derivados protegidos de los mismos. Los grupos protectores adecuados para los restos aminos incluyen acetilo, *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares.

10 “Aminoalquilo” significa un alquilo, tal como se definió anteriormente, excepto cuando uno o más átomos de nitrógeno (-N-) sustituidos o no sustituidos están colocados entre los átomos de carbono del alquilo. Por ejemplo, un aminoalquilo (C_{2-6}) se refiere a una cadena que comprende entre 2 y 6 carbonos y uno o más átomos de nitrógeno colocados entre los átomos de carbono.

“Animal” incluye mamíferos humanos, no humanos (por ejemplo, perros, gatos, conejos, vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos, ciervos y similares) y no mamíferos (por ejemplo, pájaros y similares).

15 “Aromático” significa un resto en el que los átomos constituyentes construyen un sistema de anillo insaturado, todos los átomos en el sistema de anillo son sp^2 hibridados y el número total de electrones pi es igual a $4n+2$. Un anillo aromático puede ser tal que los átomos del anillo sean solamente átomos de carbono o puede incluir átomos de carbono y distintos de carbono (véase Heteroarilo).

20 “Arilo” significa un montaje de anillo monocíclico o policíclico en el que cada anillo es aromático o cuando se fusiona con uno o más anillos forma un montaje de anillo aromático. Si uno o más átomos del anillo no es el carbono (por ejemplo, N, S), el arilo es un heteroarilo. Aril C_x y arilo C_{x-y} se utilizan por lo general donde X e Y indican el número de átomos en el anillo.

25 “Bicicloalquilo” significa un montaje bicíclico fusionado saturado o parcialmente insaturado o de anillo policíclico en puente.

30 “Bicicloarilo” significa un montaje de anillo bicíclico en el que los anillos están unidos por un solo enlace o condensados y por lo menos uno de los anillos que comprende el montaje es aromático. Bicicloarilo C_x y bicicloarilo C_{x-y} se utilizan por lo general donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el montaje de anillo bicíclico y está unido directamente al anillo.

35 “Anillo en puente” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un anillo que está en puente con otro anillo para formar un compuesto que presenta una estructura bicíclica en la que los dos átomos del anillo que son comunes a ambos anillos no están unidos directamente entre sí. Los ejemplos no exclusivos de compuestos comunes que presentan un anillo en puente incluyen borneol, norbornano, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano y similares. Uno o ambos anillos del sistema bicíclico pueden comprender también heteroátomos.

40 “Carbamoilo” significa el radical $\text{-OC(O)NR}_a\text{R}_b$ en el que R_a y R_b son cada uno independientemente dos sustituyentes más en los que un átomo de hidrógeno o de carbono está unido al nitrógeno.

“Carbociclo” significa un anillo constituido por átomos de carbono.

45 “Derivado de cetona carbocíclico” significa un derivado carbocíclico en el que el anillo contiene un resto-CO-.

“Carbonilo” significa el radical -CO- . Obsérvese que el radical carbonilo puede estar además sustituido con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos carbonilo incluyendo ácidos, haluros de ácido, aldehídos, amidas, ésteres y cetonas.

50 “Carboxi” significa el radical -CO_2- . Obsérvese que los compuestos de la invención que contienen restos carboxi pueden incluir derivados protegidos de los mismos, es decir, donde el oxígeno está sustituido con un grupo protector. Los grupos protectores adecuados para restos carboxi incluyen bencilo, *tert*-butilo y similares.

55 “Ciano” significa el radical -CN .

60 “Cicloalquilo” significa un montaje de anillo monocíclico, bicíclico condensado o policíclico en puente, saturado o saturado o parcialmente insaturado y no aromático. Cicloalquilo C_x y cicloalquilo C_{x-y} se utilizan por lo general donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el montaje del anillo. Por ejemplo, cicloalquilo C_{3-10} incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 2,5-ciclohexadienilo, bicyclo[2.2.2]octilo, adamantan-1-ilo, decahidronaftilo, oxociclohexilo, dioxociclohexilo, tiociclohexilo, 2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-ilo y similares.

65 “Cicloalquileno” significa un montaje de anillo monocíclico o policíclico, divalente, saturado o parcialmente insaturado. Cicloalquileno C_x y cicloalquileno C_{x-y} se utilizan por lo general donde X e Y indican el número de átomos de carbono en el montaje del anillo.

“Enfermedad” incluye específicamente cualquier estado no saludable de un animal o parte del mismo e incluye un estado no saludable que puede ser originado por, o relativo a, una terapia médica o veterinaria aplicada a este animal, es decir, los “efectos secundarios” de dicha terapia.

ES 2 310 704 T3

“Anillo fusionado” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un anillo que está unido a otro anillo para formar un compuesto que presenta una estructura bicíclica, en el que los átomos del anillo que son comunes a ambos anillos están unidos directamente entre sí. Ejemplos no exclusivos de anillos condensados comunes incluyen la decalina, el naftaleno, el antraceno, el fenantreno, el indol, el furano, el benzofurano, la quinolina y similares. Los compuestos que presentan sistemas de anillo fusionado pueden ser saturados, parcialmente saturados, carbocíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos y similares.

“Halo” significa flúor, cloro, bromo o yodo.

“Halo-alquil sustituido”, como grupo aislado o parte de un grupo mayor, significa “alquilo” sustituido por uno o más átomos “halo”, tal como dichos términos se definen en la presente solicitud. Alquilo halo-sustituido incluye haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, perhaloalquilo y similares (por ejemplo alquilo(C₁₋₃)halo-sustituido incluye clorometilo, diclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, perfluoroetilo, 2,2,2-trifluoro-1,1-dicloroetilo y similares).

“Heteroátomo” se refiere a un átomo que no es un átomo de carbono. Ejemplos concretos de heteroátomos incluyen, pero no se limitan al nitrógeno, oxígeno y azufre.

“Resto de heteroátomo” incluye un resto en el que el átomo mediante el cual se une el resto no es un carbono. Ejemplos de restos de heteroátomo incluyen -N=, -NR_C-, -N⁺(O⁻)=, -O-, -S- o -S(O)₂-, en el que R_C es además sustituyente.

“Heterobicicloalquilo” significa bicicloalquilo, tal como se define en la presente solicitud, con tal que uno o más de los átomos del anillo sea un heteroátomo. Por ejemplo heterobicicloalquilo(C₉₋₁₂) tal como se utiliza en la presente solicitud incluye, pero no se limita a, 3-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-ilo, 2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ilo, 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ilo y similares.

“Heterocicloalquilenilo” significa cicloalquilenilo, tal como se define en la presente solicitud, con tal que uno o más de los átomos de carbono del anillo esté sustituido por un heteroátomo.

“Heteroarilo” significa un grupo aromático cíclico que tiene cinco o seis átomos en el anillo, en el que por lo menos un átomo del anillo es un heteroátomo y los restantes átomos del anillo son carbono. Los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados y los átomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los grupos heteroarilo de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los procedentes de furano, imidazol, isotiazol, isoxazol, oxadiazol, oxazol, 1,2,3-oxadiazol, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrolina, tiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol y tetrazol. “Heteroarilo” también incluye, pero no se limita a, anillos bicíclicos o tricíclicos, en los que el anillo heteroarilo está condensado con uno o dos anillos seleccionados independientemente de entre el grupo constituido por un anillo de arilo, un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalquilenilo y otro anillo monocíclico de heteroarilo o heterocicloalquilo. Estos heteroarilos bicíclicos o tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, los procedentes de benzo[b]furan, benzo[b]tiofeno, benzimidazol, imidazo[4,5-c]piridina, quinazolina, tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tieno[2,3-b]piridina, indolizina, imidazo[1,2-a]piridina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina, quinolizina, indol, isoindol, indazol, indolina, benzoxazol, benzopirazol, benzotiazol, imidazo[1,5-a]piridina, pirazolo[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-a]pirimidina, imidazo[1,2-c]pirimidina, imidazo[1,5-a]pirimidina, imidazo[1,5-c]pirimidina, pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina, pirrolo[3,2-b]piridina, pirrolo[2,3-d]pirimidina, pirrolo[3,2-d]pirimidina, pirrolo[2,3-b]pirazina, pirazolo[1,5-a]piridina, pirrolo[1,2-b]piridazina, pirrolo[1,2-c]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirazina, triazo[1,5-a]piridina, pteridina, purina, carbazol, acridina, fenazina, fenotiazeno, fenoxazina, 1,2-dihidropirrolo[3,2-*hi*]indol; indolizina, pirido[1,2-a]indol y 2(1H)-piridinona. Los anillos de heteroarilo bicíclico o tricíclico pueden estar unidos a la molécula original por el propio grupo heteroarilo o el grupo arilo, cicloalquilo, cicloalquilenilo o heterocicloalquilo al cual está fusionado. Los grupos heteroarilo de la presente invención pueden estar sustituidos o no sustituidos.

“Heterobicicloarilo” significa bicicloarilo, tal como se define en la presente solicitud, con la condición de que uno o más de los átomos del anillo sea un heteroátomo. Por ejemplo, heterobicicloarilo(C₄₋₁₀) tal como se utiliza en la presente solicitud incluye, pero no se limita a, 2-amino-4-oxo-3,4-dihidropteridin-6-ilo, tetrahidroisoquinolinilo y similares.

“Heterocicloalquilo” significa cicloalquilo, tal como se define en la presente solicitud, con tal que uno o más de los átomos que forman el anillo sea un heteroátomo seleccionado, independientemente de entre N, O o S. Ejemplos no exclusivos de heterocicloalquilo incluyen el piperidilo, 4-morfolilo, 4-piperazinilo, pirrolidinilo, perhidropirrolizinilo, 1,4-diazaperhidroepinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo y similares.

“Hidroxi” significa el radical -OH.

“Derivado de iminocetona” significa un derivado que comprende el resto -C(NR)-, en el que R comprende un átomo de hidrógeno o de carbono unido al nitrógeno.

ES 2 310 704 T3

“Isómeros” significa cualquier compuesto que tenga una forma molecular idéntica pero que se diferencie en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que se diferencian en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan “diastereómeros” y los estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles se denominan “enantiómeros” o algunas veces “isómeros ópticos”. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un “centro quiral”. Un compuesto con un centro quiral tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta. Una mezcla de las dos formas enantiómeras se denomina “una mezcla racémica”. Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene 2^{n-1} pares enantioméricos, donde n es el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir como un diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros, denominada “mezcla diastereomérica”. Cuando un centro quiral está presente puede caracterizarse un estereoisómero por la configuración absoluta de este centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los enantiómeros se caracterizan por la configuración absoluta de sus centros quirales y están descritos por las reglas de secuenciado de R- y S- de Cahn, Ingold y Prelog. Los acuerdos para la nomenclatura estereoquímica, los procedimientos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (por ejemplo, véase “Advanced Organic Chemistry”, 4ª edición, marzo, Jerry, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992).

“Nitro” significa el radical $-\text{NO}_2$.

“Oxaalquilo” significa un alquilo, como se definió anteriormente, excepto cuando uno o más átomos de oxígeno (-O-) se colocan entre los átomos de carbono del alquilo. Por ejemplo, un oxaalquilo(C_{2-6}) se refiere a una cadena que comprende entre 2 y 6 carbonos y uno o más átomos de oxígeno colocados entre los átomos de carbono.

“Oxoalquilo” significa un alquilo, además sustituido con un grupo carbonilo. El grupo carbonilo puede ser un aldehído, cetona, éster, amida, ácido o cloruro ácido.

“Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y ni biológica ni de otra manera indeseable e incluye lo que es aceptable para la utilización veterinaria así como para la utilización farmacéutica humana.

“Sales farmacéuticamente aceptables” hacen referencia a las sales de los inhibidores de la presente invención que son farmacéuticamente aceptables, tal como se definió anteriormente, y que poseen la actividad farmacológica deseada. Dichas sales incluyen las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o con ácidos orgánicos tales como el ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido *o*-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-cloro-bencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilenbis(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen también las sales de adición de bases que pueden formarse cuando los protones ácidos presentes son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las bases inorgánicas aceptables incluyen el hidróxido sódico, carbonato sódico, hidróxido potásico, hidróxido de aluminio e hidróxido cálcico. Las bases orgánicas aceptables incluyen la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina y similares.

“Profármaco” significa un compuesto que es convertible *in vivo* metabólicamente en un inhibidor según la presente invención. El propio profármaco puede o no tener también actividad inhibidora de DPP-IV. Por ejemplo, un inhibidor que comprende un grupo hidróxido puede administrarse como éster que se convierte por hidrólisis *in vivo* en el compuesto hidroxilo. Ésteres adecuados que pueden convertirse *in vivo* en compuestos hidroxilo incluyen los acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metilen-bis-*b*-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-*p*-toluilitartratos, metansulfonatos, etansulfonatos, bencenosulfonatos, *p*-toluensulfonatos, ciclohexilsulfamatos, quinatos, ésteres de aminoácidos y similares. Asimismo, un inhibidor que comprende un grupo amina puede administrarse como una amida que se convierte por hidrólisis *in vivo* en el compuesto amínico.

“Derivados protegidos” hace referencia a los derivados de inhibidores en los que la zona o zonas reactivas se bloquean con grupos protectores. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de inhibidores o en sí mismos pueden ser activos como inhibidores. Una lista comprensible de grupos protectores adecuados puede encontrarse en T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

“Sustituido o no sustituido” hace referencia a que un resto dado puede estar constituido por sustituyentes de hidrógeno únicamente mediante las valencias disponibles (no sustituido) o puede comprender además uno o más sustitui-

yentes distintos de hidrógeno mediante las valencias disponibles (sustituido) que no están de otro modo especificadas por la denominación del resto dado. Por ejemplo, isopropilo es un ejemplo de un resto de etileno que está sustituido por $-\text{CH}_3$. En general, un sustituyente distinto de hidrógeno puede ser cualquier sustituyente que pueda unirse a un átomo del resto dado que se especifica que está sustituido. Ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, los restos de aldehído, alicíclico, alifático, alquilo, alquileno, alquilideno, amida, amino, aminoalquilo, aromático, arilo, bicicloalquilo, bicicloarilo, carbamoilo, carbociclilo, carboxilo, grupo carbonilo, cicloalquilo, cicloalquileno, éster, halo, heterobicycloalquilo, heterocicloalquileno, heteroarilo, heterobicycloarilo, heterocicloalquilo, oxo, hidroxilo, iminocetona, cetona, nitro, oxaalquilo y oxoalquilo, cada uno de los cuales puede opcionalmente también estar sustituido o no sustituido.

“Sulfinilo” significa el radical $-\text{SO}-$. Obsérvese que el radical sulfinilo puede además estar sustituido con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos sulfinilo, incluyendo los ácidos sulfínicos, sulfinamidas, ésteres de sulfinilo y sulfóxidos.

“Sulfonilo” significa el radical $-\text{SO}_2-$. Obsérvese que el radical sulfinilo puede además estar sustituido con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos sulfonilo, incluyendo los ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres de sulfonato y sulfonas.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” significa que la cantidad que, que se administra a un animal para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento de la enfermedad.

“Tiocarbonilo” significa el radical $-\text{CS}-$. Obsérvese que el radical tiocarbonilo puede estar además sustituido con una variedad de sustituyentes para formar diferentes grupos tiocarbonilo incluyendo los tioácidos, tioamidas, tioésteres y tiocetonas.

“Tratamiento” hace referencia a cualquier administración de un compuesto de la presente invención e incluye:

- (1) prevenir la enfermedad que se produce en un animal que puede estar predispuesto a la enfermedad pero todavía no tiene experiencia o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad,
- (2) inhibir la enfermedad en un animal que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, interrumpir además el desarrollo de la patología y/o sintomatología), o
- (3) mejorar la enfermedad en un animal que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad (es decir, invertir la patología y/o sintomatología).

Se apunta con respecto a todas las definiciones proporcionadas en la presente memoria que las definiciones deberían interpretarse como que están terminadas libres en el sentido de que pueden incluirse más sustituyentes más allá de los especificados. En consecuencia, un alquilo C_1 indica que existe un átomo de carbono pero no indica que estén los sustituyentes en el átomo de carbono. En consecuencia, un alquilo C_1 comprende metilo (es decir, $-\text{CH}_3$) así como $-\text{R}_a\text{R}_b\text{R}_c$ en los que R_a , R_b y R_c pueden cada uno independientemente ser hidrógeno o cualquier otro sustituyente cuando el átomo unido al carbono sea un heteroátomo o ciano. En consecuencia, CF_3 , CH_2OH y CH_2CN , por ejemplo, son todos alquilos C_1 .

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones, kits y artículos de preparación que pueden utilizarse para inhibir las dipeptidil peptidasas IV (denominadas en la presente memoria como DPP-IV).

La DPP-IV (EC.3.4.14.5 conocida también como DPP4, DP4, DAP-IV, proteína 2 acomplejante de adenosina desaminasa, proteína de unión a la adenosina desaminasa (ADAbp) o CD26) es un resto 766, una proteína de 240 kDa que es una serina aminodipeptidasa no clásica unida a la membrana muy específica. La DPP-IV presenta un mecanismo de tipo serina de actividad de la proteasa, escindiendo los dipéptidos del terminal amino de los péptidos con prolina o alanina en la penúltima posición. Además la liberación lenta de los dipéptidos de tipo X-Gly o X-Ser se describe para algunos péptidos naturales. La DPP-IV se expresa de manera constitutiva en las células epiteliales y endoteliales de una variedad de tejidos diferentes (intestino, hígado, pulmón, riñón y placenta) y se encuentra también en los fluidos corporales. La DPP-IV se expresa también en los linfocitos T circulantes y se ha demostrado que es sinónimo con el antígeno de la superficie celular, CD-26. La forma natural de la DPP-IV completa se describe en el número de registro del GenBank NM_001935 (“Dipeptidyl peptidase IV (CD 26) gene expression in enterocyte-like colon cancer cell lines HT-29 and Caco-2. Cloning of the complete human coding sequence and changes of dipeptidyl peptidase IV mRNA levels during cell differentiation”, Darmoul, D., Lacasa, M., Baricault, L., Marguet, D., Sapin, C., Trotot, P., Barbat, A. y Trugnan, G., *J. Biol. Chem.*, 267 (7), 4824-4833, 1992).

ES 2 310 704 T3

La DPP-IV es un miembro de la familia S9 de las serina proteasas, más específicamente de la familia S9B. Otros miembros de la familia S9 incluyen, pero no se limitan a:

5 Subfamilia S9A: dipeptidil-peptidasa; oligopeptidasa B (EC 3.4.21.83);

oligopeptidasa B; prolil oligopeptidasa (EC 3.4.21.26);

10 Subfamilia S9B: dipeptidil aminopeptidasa A; dipeptidil aminopeptidasa B

Dipeptidil-peptidasa IV (EC 3.4.14.5); dipeptidil-peptidasa V
Subunidad alfa de la proteína de activación de fibroblastos; Seprasa

15 Subfamilia S9C: acilaminoacil-peptidasa (EC 3.4.19.1)

20 Obsérvese que los compuestos de la presente invención pueden presentar también actividad inhibitoria para otros miembros de la familia S9 y de este modo pueden utilizarse para estudiar los estados de la enfermedad asociados con estos otros miembros de la familia.

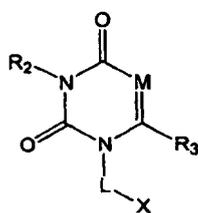
1. Estructura cristalina de DPP-IV

25 Syrrx, Inc. (San Diego, California) resolvió recientemente la estructura cristalina de DPP-IV. El conocimiento de la estructura cristalina se utilizó para guiar el diseño de los inhibidores de DPP-IV proporcionados en la presente memoria.

30 La figura 1 ilustra la panorámica del diagrama de cintas de la estructura de DPP-IV, destacando los elementos de la estructura secundaria de la proteína. DPP-IV es una molécula de forma cilíndrica con una altura aproximada de 70 Å y un diámetro de 60 Å. La triada catalítica de DPP-IV (Ser642, Asp720 e His752) se ilustra en el centro de la figura mediante una representación de "bola y bastón". Esta triada de aminoácidos está situada en el dominio de la peptidasa o en el dominio catalítico de DPP-IV. El dominio catalítico está unido por enlace covalente al dominio β -propulsor. El dominio catalítico de DPP-IV incluye los restos 1 a 67 y 511 a 778. El dominio catalítico de DPP-IV adopta un pliegue característico de α/β hidrolasa. El núcleo de este dominio contiene una hoja β con 8 cadenas siendo todas las cadenas paralelas excepto una. La hoja α está retorcida de manera significativa y está flanqueada por tres hélices α en un lado y cinco hélices α en el otro. La topología de las cadenas β es 1, 2, -1 \times , 2 \times y (1 \times) (J. S. Richardson: The anatomy and taxonomy of protein structure; (1981) *Adv. Protein Chem.* 269, 15076-15084). Se identificaron numerosos restos que contribuyen a la forma y características de carga de la zona activa. El conocimiento de estos restos ha sido una contribución importante al diseño de los inhibidores DPP-IV de la presente invención.

2. Inhibidores de DPP-IV

45 En una forma de realización, los inhibidores de DPP-IV de la presente invención incluyen compuestos que comprenden:



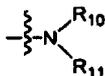
55 en la que

M es CR₄;

60 R₂ es hidrógeno o se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo(C₁₋₅), heterocicloalquil(C₃₋₁₂)alquil(C₁₋₅), heterocicloalquil(C₃₋₁₂), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril(C₉₋₁₂), heterobicicloaril(C₄₋₁₂), heterobicicloaril(C₄₋₁₂)alquil(C₁₋₅), carbonilalquil(C₁₋₃), tiocarbonilalquil(C₁₋₃), sulfonilalquil(C₁₋₃), sulfinilalquil(C₁₋₃), iminoalquil(C₁₋₃), amino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

ES 2 310 704 T3

R₃ comprende la fórmula,



en la que R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, perhaloalquilo(C₁₋₁₀), amino, alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloarilo(C₉₋₁₂), heterobicicloarilo(C₄₋₁₂), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo sulfonilo y grupo sulfínico, sustituido o no sustituido cada uno, o R₁₀ y R₁₁ se consideran conjuntamente para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 elementos, cada uno sustituido o no sustituido;

R₄ es hidrógeno o se selecciona de entre el grupo constituido por halo, perhaloalquilo(C₁₋₁₀), amino, ciano, tio, alquilo (C₁₋₁₀) cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), sulfonilalquilo(C₁₋₃), sulfínalquilo(C₁₋₃), iminoalquilo(C₁₋₃), hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfínico, sustituido o no sustituido cada uno; y

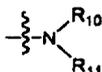
-L-X considerados conjuntamente se seleccionan de entre el grupo constituido por -(CH₂)-(2-ciano)fenilo; -(CH₂)-(3-ciano)fenilo; -(CH₂)-(2-hidroxilo)fenilo; -(CH₂)-(3-hidroxilo)-fenilo; -(CH₂)-(2-alquenoil)fenilo; -(CH₂)-(3-alquenoil)fenilo; -(CH₂)-(2-alquínico)fenilo; -(CH₂)-(3-alquínico)fenilo; -(CH₂)-(2-metoxi)fenilo; -(CH₂)-(3-metoxi)fenilo; -(CH₂)-(2-nitro)fenilo; -(CH₂)-(3-nitro)fenilo; -(CH₂)-(2-carboxi)fenilo; -(CH₂)-(3-carboxi)fenilo; -(CH₂)-(2-carboxamido)fenilo; -(CH₂)-(3-carboxamido)fenilo; -(CH₂)-(2-sulfonamido)fenilo; -(CH₂)-(3-sulfonamido)-fenilo; -(CH₂)-(2-tetrazolil)fenilo; -(CH₂)-(3-tetrazolil)fenilo; -(CH₂)-(2-aminometil)fenilo; -(CH₂)-(3-aminometil)fenilo; -(CH₂)-(2-hidroximetil)fenilo; -(CH₂)-(3-hidroximetil)fenilo; -(CH₂)-(2-fenil)fenilo; -(CH₂)-(3-fenil)fenilo; -(CH₂)-(2-halo)fenilo; -(CH₂)-(3-halo)fenilo; -(CH₂)-(2-CONH₂)fenilo; -(CH₂)-(3-CONH₂)fenilo; -(CH₂)-(2-CONH(alquilo(C₁₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(3-CONH(alquilo(C₁₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(2-CO₂(alquilo(C₁₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(3-CO₂(alquilo(C₁₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(2-NH₂)fenilo; -(CH₂)-(3-NH₂)fenilo; -(CH₂)-(2-alquilo(C₃₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(3-alquilo(C₃₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(2-cicloalquilo(C₃₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(3-cicloalquilo(C₃₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(2-aril)fenilo; -(CH₂)-(3-aril)fenilo; -(CH₂)-(2-heteroaril)fenilo; -(CH₂)-(3-heteroaril)fenilo; -(CH₂)-2-bromo-5-fluorofenilo; -(CH₂)-2-cloro-5-fluorofenilo; -(CH₂)-2-ciano-5-fluorofenilo; -(CH₂)-2,5-diclorofenilo; -(CH₂)-2,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2,5-dibromofenilo; -(CH₂)-2-bromo-3,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2-cloro-3,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2,3,5-trifluorofenilo; -(CH₂)-2,3,5,6-tetrafluorofenilo; -(CH₂)-2-bromo-3,5,6-trifluorofenilo; -(CH₂)-2-cloro-3,5,6-trifluorofenilo; -(CH₂)-2-ciano-3,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2-ciano-3,5,6-trifluorofenilo; -(CH₂)-(2-heterocicloalquilo)fenilo; y -(CH₂)-(3-heterocicloalquilo)fenilo, cada uno sustituido o no sustituido.

Sustituyente L

-L-X considerados conjuntamente se seleccionan de entre el grupo constituido por -(CH₂)-(2-ciano)fenilo; -(CH₂)-(3-ciano)fenilo; -(CH₂)-(2-hidroxilo)fenilo; -(CH₂)-(3-hidroxilo)-fenilo; -(CH₂)-(2-alquenoil)fenilo; -(CH₂)-(3-alquenoil)fenilo; -(CH₂)-(2-alquínico)fenilo; -(CH₂)-(3-alquínico)fenilo; -(CH₂)-(2-metoxi)fenilo; -(CH₂)-(3-metoxi)fenilo; -(CH₂)-(2-nitro)fenilo; -(CH₂)-(3-nitro)fenilo; -(CH₂)-(2-carboxi)fenilo; -(CH₂)-(3-carboxi)fenilo; -(CH₂)-(2-carboxamido)fenilo; -(CH₂)-(3-carboxamido)fenilo; -(CH₂)-(2-sulfonamido)fenilo; -(CH₂)-(3-sulfonamido)-fenilo; -(CH₂)-(2-tetrazolil)fenilo; -(CH₂)-(3-tetrazolil)fenilo; -(CH₂)-(2-aminometil)fenilo; -(CH₂)-(3-aminometil)fenilo; -(CH₂)-(2-hidroximetil)fenilo; -(CH₂)-(3-hidroximetil)fenilo; -(CH₂)-(2-fenil)fenilo; -(CH₂)-(3-fenil)fenilo; -(CH₂)-(2-halo)fenilo; -(CH₂)-(3-halo)fenilo; -(CH₂)-(2-CONH₂)fenilo; -(CH₂)-(3-CONH₂)fenilo; -(CH₂)-(2-CONH(alquilo(C₁₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(3-CONH(alquilo(C₁₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(2-CO₂(alquilo(C₁₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(3-CO₂(alquilo(C₁₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(2-NH₂)fenilo; -(CH₂)-(3-NH₂)fenilo; -(CH₂)-(2-alquilo(C₃₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(3-alquilo(C₃₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(2-cicloalquilo(C₃₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(3-cicloalquilo(C₃₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(2-aril)fenilo; -(CH₂)-(3-aril)fenilo; -(CH₂)-(2-heteroaril)fenilo; -(CH₂)-(3-heteroaril)fenilo; -(CH₂)-2-bromo-5-fluorofenilo; -(CH₂)-2-cloro-5-fluorofenilo; -(CH₂)-2-ciano-5-fluorofenilo; -(CH₂)-2,5-diclorofenilo; -(CH₂)-2,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2,5-dibromofenilo; -(CH₂)-2-bromo-3,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2-cloro-3,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2,3,5-trifluorofenilo; -(CH₂)-2,3,5,6-tetrafluorofenilo; -(CH₂)-2-bromo-3,5,6-trifluorofenilo; -(CH₂)-2-cloro-3,5,6-trifluorofenilo; -(CH₂)-2-ciano-3,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2-ciano-3,5,6-trifluorofenilo; -(CH₂)-(2-heterocicloalquilo)fenilo; y -(CH₂)-(3-heterocicloalquilo)fenilo, cada uno sustituido o no sustituido.

Sustituyente R₃

La presente invención presenta compuestos en los que R₃ comprende la fórmula,



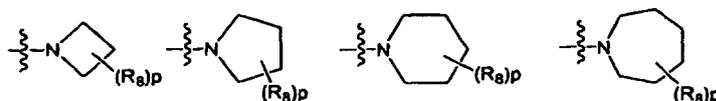
ES 2 310 704 T3

en la que R_{10} y R_{11} se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, perhaloalquil(C_{1-10}), amino, alquilo(C_{1-10}), cicloalquilo(C_{3-12}), heterocicloalquilo(C_{3-12}), arilalquilo(C_{1-10}), heteroarilalquilo(C_{1-5}), bicicloarilo(C_{9-12}), heterobicicloarilo(C_{4-12}), carbonilalquilo(C_{1-3}), tiocarbonilalquilo(C_{1-3}), arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, sustituido o no sustituido cada uno, o R_{10} y R_{11} se consideran en conjunto para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 elementos, cada uno sustituido o no sustituido.

Según otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_3 es un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 elementos sustituido o no sustituido o R_3 es un heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 elementos sustituido o no sustituido. En otra variación de lo expuesto anteriormente R_3 es un heteroarilo sustituido o no sustituido.

En una variación específica de las formas de realización y variaciones anteriores, R_3 se selecciona de entre el grupo constituido por

15



en el que p es de 0 a 12 y cada R_8 se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por halo, perhaloalquil(C_{1-10}), CF_3 , ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

Según cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, los inhibidores de DPP-IV de la presente invención pueden comprender compuestos en los que R_3 es un heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de entre el grupo constituido por furano, tiofeno, pirrol, pirazol, triazol, isoxazol, oxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, imidazol, benzimidazol, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, cinnolina, quinazolina, naftiridina, piridopiridina, quinoxalina, ftalazina y benzotiazol, cada uno sustituido o no sustituido.

Según cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_3 puede estar también sustituido de modo que R_3 comprende un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por una amina primaria, secundaria o terciaria, un heterocicloalquilo que comprende un átomo de nitrógeno del anillo y un heteroarilo que comprende un átomo de nitrógeno del anillo.

En las variaciones específicas de la presente invención, R_3 comprende un átomo de nitrógeno básico que puede interactuar con una cadena lateral de ácido carboxílico de un resto de la zona activa de una proteína. En una variación, el nitrógeno básico de R_3 se separa del átomo del anillo al que está unido R_3 por entre 1 a 5 átomos. En otra variación, el átomo de nitrógeno básico forma parte de una amina primaria, secundaria o terciaria. Todavía en otra variación, el átomo de nitrógeno básico es un átomo de nitrógeno del anillo de un heterocicloalquilo o un heteroarilo.

Con respecto a una variación específica, por lo menos un R_8 comprende un átomo de nitrógeno básico que puede interactuar con una cadena lateral de ácido carboxílico de un resto del punto activo de una proteína. En otra variación específica, el átomo de nitrógeno básico forma parte de una amina primaria, secundaria o terciaria. En otra variación de los compuestos anteriores, el átomo de nitrógeno básico es un átomo de nitrógeno del anillo de un heterocicloalquilo que comprende un átomo de nitrógeno del anillo o un heteroarilo que comprende un átomo de nitrógeno del anillo.

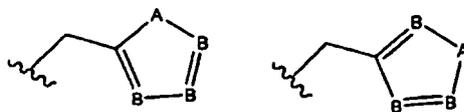
En una variación de cada una de las formas de realización de la presente invención, por lo menos un R_8 es una amina primaria, secundaria o terciaria. En otra variación, por lo menos un R_8 es un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido que comprende un átomo de nitrógeno del anillo o un heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende un átomo de nitrógeno del anillo. En otra variación específica todavía, por lo menos un R_8 se selecciona de entre el grupo constituido por $-NH_2$, $-NH$ (alquil C_{1-3}), $-N$ (alquil C_{1-5})₂, piperazina, imidazol y piridina.

Según cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R_3 se selecciona de entre el grupo constituido por 3-amino-piperidinil-1-ilo, 3-aminometil-pirrolidin-1-ilo, 3-aminoazetidil-1-ilo, 3-amino-3-metilpiperidin-1-ilo, 3-aminociclopent-1-ilo, 3-aminometilciclopent-1-ilo, 3-aminometilciclohex-1-ilo, 3-aminoxahidroazepin-1-ilo, 3-amino-ciclohex-1-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, 3-amino-pirrolidin-1-ilo, R-3-aminopiperidin-1-ilo, R-3-amino-3-metilpiperidin-1-ilo, 3-amino-ciclohex-1-ilo, 3-amino-ciclopent-1-ilo y 3-amino-pirrolidin-1-ilo, cada uno sustituido o no sustituido.

ES 2 310 704 T3

Sustituyente M

En otra variación específica, la presente invención proporciona compuestos en los que M es CR₄ y en donde R₄ se selecciona de entre el grupo constituido por



en el que

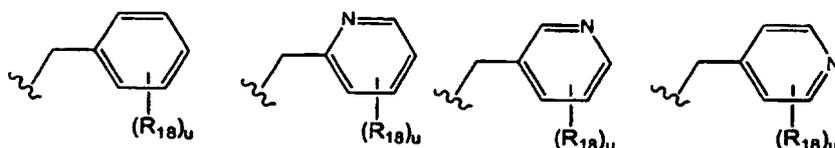
A es S, O o NR₂₄;

B es CR₂₃ o N;

R₂₃ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, perhaloalquil(C₁₋₁₀), amino, tio, ciano, CF₃, nitro, alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloaril(C₉₋₁₂), heterobicicloarilo(C₈₋₁₂), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo imino, grupo carbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

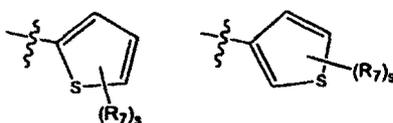
R₂₄ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, perhaloalquil(C₁₋₁₀), amino, alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloarilo(C₉₋₁₂), heterobicicloarilo(C₈₋₁₂), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo imino, grupo carbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

En otra variación específica, la presente invención proporciona compuestos en los que M es CR₄ y en el que R⁴ se selecciona de entre el grupo constituido por



en las que u es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y cada R₁₈ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por halo, perhaloalquil(C₁₋₁₀), CF₃, alquilo(C₁₋₁₀), alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

Todavía en otra variación específica, se proporcionan compuestos en los que M es CR₄ y en los que R₄ se selecciona de entre el grupo constituido por



en las que s es 0, 1, 2 ó 3; y cada R₇ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por halo, perhaloalquil(C₁₋₁₀), CF₃, alquilo(C₁₋₁₀), alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

Sustituyente R₇

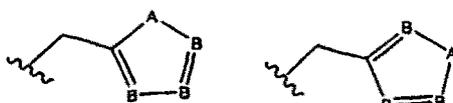
En las variaciones específicas de lo expuesto anteriormente, se proporcionan compuestos en los que dos R₇ se consideran en conjunto para formar un anillo condensado sustituido o no sustituido. En otra variación específica, dos R₇ se toman conjuntamente para formar un anillo en puente sustituido o no sustituido.

ES 2 310 704 T3

Sustituyente R₂

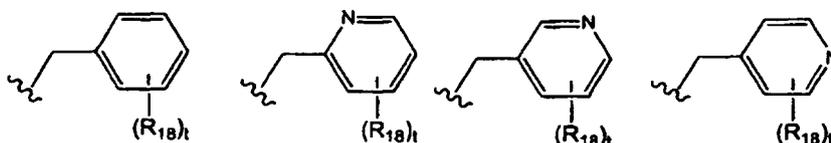
Según cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, la presente invención proporciona compuestos en los que R₂ es un alquilo (C₁₋₁₀) sustituido o no sustituido. En otra variación, R₂ es un alquilo (C₁₋₄) sustituido o no sustituido. Todavía en otra variación, R₂ es -Y-Z en el que Y es un enlazador que proporciona 1, 2 ó 3 átomos de separación entre Z y el anillo al que Y está unido, en el que los átomos del enlazador que proporcionan la separación se seleccionan de entre el grupo constituido por carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre; y Z es hidrógeno o se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), arilalquilo (C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloarilo(C₉₋₁₂), heterobicicloarilo(C₄₋₁₂), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo (C₁₋₃), sulfonilalquilo(C₁₋₃), sulfinilalquilo(C₁₋₃), iminoalquilo(C₁₋₃), amino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alquenoilo, alquinilo, grupo carbonilo, ciano, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

Todavía en otra variación, R₂ se selecciona de entre el grupo constituido por



en las que A es S, O o NR₂₄; B es CR₂₃ o N; R₂₃ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, perhaloalquil(C₁₋₁₀), amino, tio, ciano, CF₃, nitro, alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo (C₃₋₁₂), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloarilo(C₉₋₁₂), heterobicicloarilo(C₈₋₁₂), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo imino, grupo carbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido; y R₂₄ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, perhaloalquil(C₁₋₁₀), amino, alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloarilo (C₉₋₁₂), heterobicicloarilo(C₈₋₁₂), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo imino, grupo carbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

Todavía en otra variación, R₂ se selecciona de entre el grupo constituido por



en el que t es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y cada R₁₈ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por halo, perhaloalquil(C₁₋₁₀), CF₃, alquilo(C₁₋₁₀), alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

Los ejemplos específicos de inhibidores de DPP-IV según la presente invención incluyen, pero no se limitan a:

- 2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
- 2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
- 2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
- 2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;
- 6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona;
- 6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-yodo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona;
- 6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;
- 6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;
- 6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

ES 2 310 704 T3

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

2-{6-[azepan-3(±)-ilamino]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

5 2-{6-[3(±)-amino-azepan-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-[6-(2-amino-etilamino)-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo;

10 2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(4-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

15 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

20 2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofen-3-carbonitrilo;

25 éster metílico del ácido 3-{4-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}benzoico;

ácido 3-{4-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}benzoico;

30 6-[3-amino-piperidin-1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-1H-pirimidin-2,4-diona;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-5-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

35 6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2,5-*di*-cloro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-3,6-*di*-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

40 (R)-2-((6-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo; y

2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo.

45 Ejemplos específicos de inhibidores de DPP-IV según la presente invención incluyen además:

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

50 2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

55 6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-yodo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

60 6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

65 6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

ES 2 310 704 T3

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(4-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

5 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo;

10 2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

10 2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

15 6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofen-3-carbonitrilo;

éster metálico del ácido 3-{4-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico;

20 ácido 3-{4-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona; y

25 2-[6-(3(R)-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona los compuestos en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

30 Todavía en otra forma de realización, la presente invención proporciona los presentes compuestos en una mezcla de estereoisómeros. Todavía en otra forma de realización, la presente invención proporciona los compuestos como un solo estereoisómero.

35 Todavía en otra forma de realización, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos como un ingrediente activo. Todavía en otra variación, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas en las que la composición es una formulación sólida adaptada a administración oral. Todavía en otra variación específica, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que la composición es un comprimido. En otra variación específica, la presente invención proporciona la composición farmacéutica en la que la composición es una formulación líquida adaptada a administración oral. Todavía en otra variación específica, 40 la presente invención proporciona una composición farmacéutica en la que la composición es una formulación líquida adaptada para administración parenteral.

45 Todavía en otra variación específica, la presente invención proporciona la composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención en el que la composición está adaptada para la administración por una vía seleccionada de entre el grupo constituido por administración por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposómica, por inhalación, vaginal, intraocular, por administración local (por ejemplo por catéter o endoprótesis vascular), subcutánea, intraadiposal, intraarticular e intratecal.

50 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un kit que comprende un compuesto de la presente invención e instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas de entre el grupo constituido por una indicación de una enfermedad para la que se administra el compuesto, información de almacenamiento del compuesto, información de dosificación e instrucciones relativas a cómo administrar el compuesto. En otra forma de realización, la presente invención proporciona el kit que comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple. 55

60 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un artículo de preparación que comprende un compuesto de la presente invención y materiales de envase. En otra variación, el material de envase comprende un recipiente para alojar el compuesto. Todavía en otra variación, la invención proporciona el artículo de preparación en el que el recipiente comprende una etiqueta que indica uno o más miembros del grupo constituido por una enfermedad para la que se administra el compuesto, información de almacenamiento, información de dosificación y/o instrucciones relativas a cómo administrar la composición.

65 En otra variación, la presente invención proporciona el artículo de preparación en el que el artículo de preparación comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un método terapéutico que comprende: administrar un compuesto según la presente invención a un paciente.

ES 2 310 704 T3

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la presente invención.

5 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad en la que la enfermedad es la diabetes de tipo I o tipo II.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de trastornos autoinmunitarios tales como, pero no limitado a, artritis reumatoide, psoriasis, y esclerosis múltiple en un paciente
10 que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la presente invención.

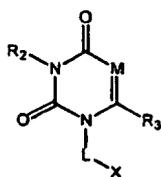
Todavía en otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento del cáncer en el que el cáncer tratado es colorrectal, de próstata, de mama, de tiroides, de piel, de pulmón o de cabeza y cuello.
15

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad caracterizado por activación o concentración inadecuadas de linfocitos o células hematopoyéticas en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la presente invención.
20

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de la infección por VIH en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la presente invención.

25 En otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una enfermedad caracterizada por síntomas de inmunodeficiencia en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la presente invención.

Todavía en otra forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para producir una piridin-diona de fórmula:
30

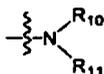


40 en la que

M es CR₄;

45 R₂ es hidrógeno o se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), cicloalquilo (C₃₋₁₂)alquilo(C₁₋₅), heterocicloalquil(C₃₋₁₂)alquil(C₁₋₅), heterocicloalquil(C₃₋₁₂), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo (C₁₋₅), bicicloaril(C₉₋₁₂), heterobicicloaril(C₄₋₁₂), heterobicicloaril(C₄₋₁₂)alquil(C₁₋₅), carbonilalquil(C₁₋₃), tiocarbonilalquil(C₁₋₃), sulfonilalquil(C₁₋₃), sulfinilalquil(C₁₋₃), iminoalquil(C₁₋₃), amino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;
50

R₃ comprende la fórmula,



en la que R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, perhaloalquil(C₁₋₁₀), amino, alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloarilo(C₉₋₁₂), heterobicicloarilo(C₄₋₁₂), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, sustituido o no sustituido cada uno, o R₁₀ y R₁₁ se consideran en conjunto para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 elementos, cada uno sustituido o no sustituido;
60

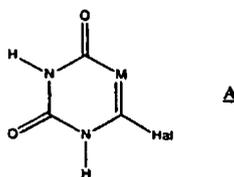
65 R₄ es hidrógeno o se selecciona de entre el grupo constituido por halo, perhaloalquil(C₁₋₁₀), amino, amino, ciano, tio, alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), sulfonilalquilo(C₁₋₃), sulfinilalquilo(C₁₋₃), iminoalquilo(C₁₋₃), hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, sustituido o no sustituido cada uno; y

ES 2 310 704 T3

-L-X considerados conjuntamente se seleccionan de entre el grupo constituido por -(CH₂)-(2-ciano)fenilo; -(CH₂)-(3-ciano)fenilo; -(CH₂)-(2-hidroxi)fenilo; -(CH₂)-(3-hidroxi)fenilo; -(CH₂)-(2-alquenil)fenilo; -(CH₂)-(3-alquenil)fenilo; -(CH₂)-(2-alquini)fenilo; -(CH₂)-(3-alquini)fenilo; -(CH₂)-(2-metoxi)fenilo; -(CH₂)-(3-metoxi)fenilo; -(CH₂)-(2-nitro)fenilo; -(CH₂)-(3-nitro)fenilo; -(CH₂)-(2-carboxi)fenilo; -(CH₂)-(3-carboxi)fenilo; -(CH₂)-(2-carboxamido)fenilo; -(CH₂)-(3-carboxamido)fenilo; -(CH₂)-(2-sulfonamido)fenilo; -(CH₂)-(3-sulfonamido)fenilo; -(CH₂)-(2-tetrazolil)fenilo; -(CH₂)-(3-tetrazolil)fenilo; -(CH₂)-(2-aminometil)fenilo; -(CH₂)-(3-aminometil)fenilo; -(CH₂)-(2-hidroximetil)fenilo; -(CH₂)-(3-hidroximetil)fenilo; -(CH₂)-(2-fenil)fenilo; -(CH₂)-(3-fenil)fenilo; -(CH₂)-(2-halo)fenilo; -(CH₂)-(3-halo)fenilo; -(CH₂)-(2-CONH₂)fenilo; -(CH₂)-(3-CONH₂)fenilo; -(CH₂)-(2-CONH(alquilo(C₁₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(3-CONH(alquilo(C₁₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(2-CO₂(alquilo(C₁₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(3-CO₂(alquilo(C₁₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(2-NH₂)fenilo; -(CH₂)-(3-NH₂)fenilo; -(CH₂)-(2-alquilo(C₃₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(3-alquilo(C₃₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(2-cicloalquilo(C₃₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(3-cicloalquilo(C₃₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(2-aril)fenilo; -(CH₂)-(3-aril)fenilo; -(CH₂)-(2-heteroaril)fenilo; -(CH₂)-(3-heteroaril)fenilo; -(CH₂)-2-bromo-5-fluorofenilo; -(CH₂)-2-cloro-5-fluorofenilo; -(CH₂)-2-ciano-5-fluorofenilo; -(CH₂)-2,5-diclorofenilo; -(CH₂)-2,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2,5-dibromofenilo; -(CH₂)-2-bromo-3,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2-cloro-3,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2,3,5-trifluorofenilo; -(CH₂)-2,3,5,6-tetrafluorofenilo; -(CH₂)-2-bromo-3,5,6-trifluorofenilo; -(CH₂)-2-cloro-3,5,6-trifluorofenilo; -(CH₂)-2-ciano-3,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2-ciano-3,5,6-trifluorofenilo; -(CH₂)-(2-heterocicloalquilo)fenilo; y -(CH₂)-(3-heterocicloalquilo)fenilo, cada uno sustituido o no sustituido;

comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes:

(i) poner en contacto un compuesto de fórmula A



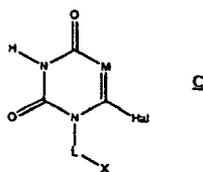
en la que Hal es halógeno;

con un compuesto de fórmula B



en la que LG es un grupo saliente; y LX es como se definió anteriormente;

en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula C

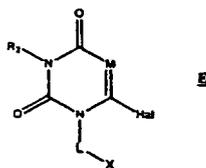


(ii) poner en contacto el compuesto de fórmula C con un compuesto de fórmula D



en la que LG' es un grupo saliente;

en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula E;



en la que R₂ se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), cicloalquilo(C₃₋₁₂)alquilo(C₁₋₅), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂)alquilo(C₁₋₅), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), alilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloarilo(C₉₋₁₂), heterobicicloarilo(C₄₋₁₂), heterobicicloarilo(C₄₋₁₂)alquilo(C₁₋₅), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilal-

ES 2 310 704 T3

quilo(C₁₋₃), sulfonilalquilo(C₁₋₃), sulfinilalquilo(C₁₋₃), iminoalquil(C₁₋₃), amino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ari-
loxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;
y

- 5 (iii) poner en contacto el compuesto de fórmula E con un compuesto de fórmula R₃-H en condiciones suficientes para producir la pirimidin-diona.

En una variación el producto pirimidin-diona se transforma más hasta una sal de adición de ácido. En variaciones específicas, la sal de adición de ácido se selecciona de entre el grupo constituido por acetato, citrato, hidroclo-
10 ro, L-lactato, succinato, sulfato, p-toluensulfonato, bencensulfonato, benzoato, metansulfonato, naftilen-2-sulfonato, propionato, p-toluensulfonato, hidrobromato, hidroyodato, R-mandelato y L-tartrato.

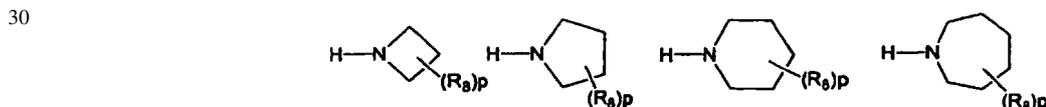
En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, Hal se selecciona de entre el grupo constituido por Br, Cl y F en el compuesto de fórmula A.

15 Todavía en otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, el grupo saliente LG se selecciona de entre el grupo constituido por Br, Cl e I.

En una variación adicional de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, la etapa (ii) comprende además la adición de una base. En variaciones específicas, la base es el carbonato potásico.

Todavía en otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, el producto E se purifica más antes de someterlo a la etapa (iii). En una variación específica, la purificación del producto E se realiza mediante lavados con disolvente y/o por cromatografía.

25 En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, R₃-H es una amina secundaria o un hidrocloruro de amina. En una variación específica, R₃-H se selecciona de entre el grupo constituido por



35 en las que p es de 0 a 12 y cada R₈ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por halo, perhaloalquilo(C₁₋₁₀), CF₃, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, al-
40 coxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido o la sal mono- o di-hidrocloruro.

Todavía en otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, la etapa iii) comprende además purificar el producto lavándolo con uno o más disolventes orgánicos o mezclas de disolventes y/o por cromatografía en columna.

Incluso en una variación adicional, M es CH y R₃ se selecciona de entre el grupo constituido por 3-amino-piperidil-1-ilo, 3-aminometil-pirrolidin-1-ilo, 2-aminoazetidil-1-ilo, 3-amino-3-metilpiperidin-1-ilo, 3-aminociclopent-1-ilo, 3-aminometilciclopent-1-ilo, 3-amino-metilciclohex-1-ilo, 3-aminohexahidroazepin-1-ilo, 3-amino-ciclohex-1-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, 3-amino-pirrolidin-1-ilo, R-3-aminopiperidin-1-ilo, R-3-amino-3-metil-piperidin-1-ilo, 3-amino-ciclohex-1-ilo, 3-amino-ciclopent-1-ilo y 3-amino-pirrolidin-1-ilo, cada uno sustituido o no sustituido.

Incluso en una variación adicional, M es CH y R₂ es un alquilo(C₁₋₁₀) sustituido o no sustituido.

55 En otra de sus formas de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para producir una pirimidin-diona de fórmula

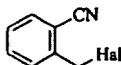


ES 2 310 704 T3

que comprende:

- (i) mezclar la 6-cloro-1H-pirimidina-2,4-diona con un haluro de arilo de fórmula

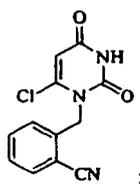
5



10

en la que Hal es Br, Cl o I, en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula

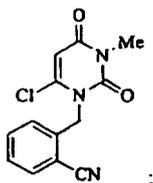
15



20

- (ii) alquilar el producto anterior con un haluro de metilo en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula

25

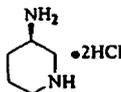


30

y

- (iii) condensar el producto anterior con un compuesto de fórmula

35



40

En una variación de la forma de realización anterior, el procedimiento para producir una pirimidin-diona comprende además la formación de una sal de adición de ácido. En una variación específica, la sal de adición de ácido es una sal de benzoato.

45

En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, la pirimidin-diona se selecciona de entre el grupo constituido por:

50

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

55

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

60

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-yodo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

65

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

ES 2 310 704 T3

2-{6-[azepan-3(±)-ilamino]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo (14);

2-{6-[3(±)-amino-azepan-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

5 2-[6-(2-amino-etilamino)-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

10 2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(4-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

15 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

20 2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofen-3-carbonitrilo;

25 éster metílico del ácido 3-{4-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}benzoico;

ácido 3-{4-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}benzoico;

30 2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-5-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2,5-*di*-cloro-bencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-3,6-*di*-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

35 (R)-2-((6-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo; y

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-1H-pirimidin-2,4-diona.

40 En otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, la pirimidin-diona se selecciona de entre el grupo constituido por:

45 2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

50 2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-yodo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

55 6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

60 6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

65 2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(4-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

ES 2 310 704 T3

2-[6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzoni-
nitrilo;

2-[6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzoni-
trilo;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofen-3-carboni-
trilo;

éster metílico del ácido 3-{4-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-
1-ilmetil}benzoico;

ácido 3-{4-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}benzoi-
co; y

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-1H-pirimidin-2,4-diona.

Todavía en otra variación de cada una de las formas de realización y variaciones anteriores, la pirimidin-diona está
presente como mezcla de estereoisómeros. Todavía en otra variación, la pirimidin-diona comprende un solo estereoi-
sómero.

Se señala con respecto a todas las formas de realización, y cualquiera de las formas de realización, variación, adi-
cionales, o compuestos individuales descritos o reivindicados en la presente memoria que todas las dichas formas de
realización, variaciones y/o compuestos individuales se desea que abarquen todas las formas de sales farmacéutica-
mente aceptables ya sea en forma de un solo estereoisómero o mezcla de estereoisómeros a menos que se especifique
específicamente de otro modo. Asimismo, cuando uno o más centros potencialmente quirales están presentes en algu-
na de las formas de realización, variaciones y/o compuestos individuales especificados o reivindicados en la presente
memoria, ambos posibles centros quirales se pretende que estén incluidos a menos que se especifique específicamente
de otro modo.

A. Sales, hidratos y profármacos de inhibidores de DPP-IV

Debe apreciarse que los compuestos de la presente invención pueden estar presentes y administrarse opcionalmente
en forma de sales, hidratos y profármacos que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención.
Por ejemplo, dentro del alcance de la presente invención está comprendido convertir y utilizar los compuestos de la
presente invención en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables procedentes de varios ácidos y bases orgánicos
e inorgánicos según los procedimientos bien conocidos en la materia.

Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de base libre, los compuestos pueden prepara-
rse como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del
compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidroháluros tales como
hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro; otros ácidos minerales y sus sales correspondientes tales como sulfato, ni-
trato, fosfato, etc.; y alquil y monoarilsulfonatos tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato; y otros
ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, sali-
cilato y ascorbato. Las sales de adición de ácido adicionales de la presente invención incluyen, pero no se limitan a:
adipato, alginato, arginato, aspartato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato,
cloruro, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, fosfato dibásico, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, fuma-
rato, galacturato (procedente del ácido místico), galacturonato, glucoheptoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato,
hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxie-
tan-sulfonato, yoduro, isetonato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, malonato, mandelato, metafosfato, me-
tansulfonato, metilbenzoato, fosfato monobásico, 2-naftalen-sulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato,
pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato y ftalato. Debe reconocerse que las formas de
base libre se diferenciarán por lo general de sus respectivas formas salinas algo en las propiedades físicas tales como
la solubilidad en disolventes polares, pero de otro modo las sales son equivalentes a sus respectivas formas de base
libre en aras de la presente invención.

Cuando los compuestos de la presente invención poseen una forma de ácido libre, puede prepararse una sal de
adición de base farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base
inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de dichas bases son los hidróxidos de metal alcalino
incluyendo los hidróxidos de potasio, de sodio y de litio; los hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como los
hidróxidos de bario y calcio; los alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de
sodio; y varias bases orgánicas tales como hidróxido amónico, piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Asimis-
mo se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de la presente invención. Las sales de bases adicionales de la
presente invención incluyen, pero no se limitan a: sales de cobre, férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, mangánicas,
manganosas, de potasio, de sodio y de cinc. Las sales de base orgánica incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas
primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo las aminas sustituidas naturales, las aminas cíclicas
y las resinas de intercambio de ión básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-diben-
ciletildiamina (benzatina), dicitlohexilamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina,

etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliaminas, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris-(hidroximetil)-metilamina (tro-

5 salinas algo en las propiedades físicas tales como la solubilidad en disolventes polares, pero de otro modo las sales son equivalentes a sus formas de ácido libre respectivas en aras de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención que comprenden grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como los haluros de alquilo (C_{1-4}), por ejemplo, cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, isopropilo y *terc*-butilo; sulfatos de dialquilo (C_{1-4}), por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquil (C_{10-18}), por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de arilalquil (C_{1-4}), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenitilo. Dichas sales permiten la preparación tanto de compuestos de la presente invención solubles en agua como solubles en aceite.

15 Pueden prepararse *N*-óxidos de los compuestos según la presente invención por procedimientos conocidos por cualquier experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse *N*-óxidos tratando una forma no oxidada del compuesto con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido *meta*-cloroperóxibenzoico o similares) en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0°C. Alternativamente, pueden prepararse *N*-óxidos de

20 los compuestos a partir del *N*-óxido de un material de partida apropiado.

Los profármacos derivados de los compuestos según la presente invención pueden prepararse modificando los sustituyentes de los compuestos de la presente invención que se transforman a continuación *in vivo* en un sustituyente diferente. Obsérvese que en muchos casos, los propios profármacos están comprendidos también dentro del alcance de la gama de compuestos según la presente invención. Por ejemplo, pueden prepararse profármacos haciendo reaccionar un compuesto con un agente de carbamitación (por ejemplo, 1,1-aciloxialquilcarbonoclorhidrato, carbonato de *para*-nitrofenilo o similares) o un agente de acilación. Ejemplos adicionales de procedimientos de preparación de profármacos se describen en Saulnier *et al.* (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 4, pág. 1985.

30 Pueden prepararse también derivados protegidos de los compuestos de la presente invención. Ejemplos de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación pueden encontrarse en T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de manera conveniente, o formarse durante el procedimiento de la invención, como solvatos (por ejemplo hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse de manera conveniente por recristalización de una mezcla de disolvente acuoso/orgánico, utilizando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en la presente memoria, se pretende que comprenda cualquier compuesto según la presente invención que se utiliza en forma de una sal del mismo, especialmente si la sal proporciona al compuesto propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre del compuesto o una forma salina diferente del compuesto. La forma salina farmacéuticamente aceptable puede también proporcionar inicialmente propiedades farmacocinéticas deseables en el compuesto que no las posee previamente, y puede incluso afectar positivamente a la farmacodinámica del compuesto con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo. Un ejemplo de propiedad farmacocinética que puede ser aceptada favorablemente es la manera en la que el compuesto es transportado a través de las membranas celulares, que a su vez puede afectar directa y positivamente la absorción, distribución, biotransformación y excreción del compuesto. Aunque la vía de administración de la composición farmacéutica es importante, y varios factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden afectar críticamente la biodisponibilidad, la solubilidad del compuesto normalmente depende del carácter de la forma salina concreta, que se utiliza. Un experto en la materia apreciará que una solución acuosa del compuesto proporcione la absorción más rápida del compuesto en el cuerpo de un paciente que está siendo tratado, aunque las soluciones y suspensiones de lípidos, así como las formas farmacéuticas sólidas, producirán menos adsorción rápida del compuesto.

3. Indicaciones para la utilización de inhibidores de DPP-IV

55 Se cree que DPP-IV contribuye a la patología y/o a la sintomatología de varias enfermedades diferentes de modo que la reducción de la actividad de DPP-IV en un paciente por inhibición puede utilizarse para estudiar terapéuticamente estos cuadros clínicos. Los ejemplos de varias enfermedades que pueden tratarse utilizando los inhibidores de DPP-IV de la presente invención se describen en la presente memoria. Obsérvese que las enfermedades adicionales más allá de las descritas en la presente memoria pueden identificarse más tarde como funciones biológicas que DPP-IV desempeña en varias series de reacciones se llegará a entender más completamente.

Una serie de indicaciones de que los inhibidores de DPP-IV de la presente invención pueden utilizarse para tratar son las que implican la prevención y el tratamiento de la diabetes y la obesidad, en particular de la diabetes mellitus tipo 2, de la dislipidemia diabética, de las condiciones de tolerancia alterada a la glucosa (IGT), de las condiciones de la glucosa en el plasma alterada en ayunas (IFG), de la acidosis metabólica, de la cetosis, de la regulación del apetito y de la obesidad.

ES 2 310 704 T3

Los inhibidores de DPP-IV de la presente invención pueden utilizarse también como inmunosupresores (o fármacos supresores de la liberación de citocina) para el tratamiento entre otras cosas de: el rechazo del trasplante de órgano, las enfermedades autoinmunitarias tales como la enfermedad inflamatoria del intestino, la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide; y el tratamiento del SIDA.

5

Los inhibidores de DPP-IV de la presente invención pueden utilizarse también para tratar varios cánceres incluyendo el cáncer de mama, el cáncer de pulmón y el cáncer de próstata.

Los inhibidores de DPP-IV de la presente invención pueden utilizarse también para tratar enfermedades dermatológicas tales como la psoriasis, la artritis reumatoide (RA) y el liquen plano.

10

Los inhibidores de DPP-IV de la presente invención pueden utilizarse también para tratar la infertilidad y la amenorrea.

Los inhibidores de la DPP-IV de la presente invención pueden utilizarse también para modular la escisión de varias citocinas (estimulando las células hematopoyéticas), factores de crecimiento y neuropéptidos. Por ejemplo, dichas condiciones se producen frecuentemente en pacientes que están inmunosuprimidos, por ejemplo, como consecuencia de la quimioterapia y/o la terapia de radiación para el cáncer.

15

Los inhibidores de DPP-IV de la presente invención pueden utilizarse también para prevenir o reducir la escisión de Tyr-Ala N-terminal del factor de liberación de la hormona del crecimiento. Por ejemplo, estos inhibidores pueden utilizarse en el tratamiento de la talla baja debido a la insuficiencia de la hormona de crecimiento (enanismo) y para estimular el crecimiento o recrecimiento del tejido dependiente de la GH.

20

Los inhibidores de DPP-IV de la presente invención pueden utilizarse para estudiar estados patológicos asociados a la escisión de los neuropéptidos y de este modo pueden ser útiles para la regulación o normalización de los trastornos neurológicos.

25

Para indicaciones de oncología, pueden utilizarse los inhibidores de DPP-IV de la presente invención junto con otros agentes para inhibir la proliferación celular indeseable e incontrolada. Ejemplos de otros agentes de proliferación anticelular que pueden utilizarse junto con los inhibidores de DPP-IV de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, el ácido retinoides y sus derivados, 2-metoxiestradiol, proteína ANGIOSTATINTM, proteína ENDOSTATINTM, suramina, escualamina, inhibidor tisular de metalproteinasa-I, inhibidor tisular de metalproteinasa-2, inhibidor-1 activador de plasminógeno, inhibidor-2 activador de plasminógeno, inhibidor derivado del cartílago, paclitaxel, factor 4 de plaquetas, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatados (preparados a partir de caparzones de cangrejo reina), complejo peptidoglucano de polisacárido sulfatado (sp-pg), estaurosporina, moduladores del metabolismo de la matriz, incluyendo por ejemplo, los análogos de prolina ((ácido 1-azetidín-2-carboxílico (LACA)), cishidroxiprolina, d,1-3,4-deshidropolina, tiaprolina, fumarato de beta.-aminopropionitrilo, 4-propil-5-(4-piridinil)-2 (3H)-oxazolona, metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferones, suero de 2-macroglobulina, chimp-3, quimiostatina, tetradesulfato de beta.-ciclodextrina, eponemicina; fumagilina, tiomalato de oro y sodio, d-penicilamina (CDPT), beta.-1-anticolagenasa-suero, alfa.2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit disódico, ácido n-2-carboxifenil-4-cloroantrónico disódico o "CCA", talidomida; esteroide angostático, carboxiaminoimidazol; inhibidores de metalproteinasa tal como BB94. Otros agentes antiangiogénicos que pueden utilizarse incluyen anticuerpos, preferentemente anticuerpos monoclonales contra estos factores de crecimiento angiogénicos: bFGF, aFGF, FGF-5, isoformas de VEGF, VEGF-C, HGF/SF y Ang-1/Ang-2. Ferrara N. y Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) *Nature Medicine* 5:1359-1364.

30

35

40

45

4. Composiciones que comprenden inhibidores de DPP-IV

Una amplia variedad de composiciones y procedimientos de administración puede utilizarse junto con los inhibidores de DPP-IV de la presente invención. Dichas composiciones pueden incluir, además de los inhibidores de DPP-IV de la presente invención, excipientes farmacéuticos convencionales, y otros agentes farmacéuticamente inactivos convencionales. Además, las composiciones pueden incluir agentes activos además de los inhibidores de DPP-IV de la presente invención. Estos agentes activos adicionales pueden incluir compuestos adicionales según la invención y/o uno u otros más agentes farmacéuticamente activos.

50

55

Las composiciones pueden estar en forma gaseosa, líquida, semilíquida o sólida, formuladas de manera adecuada para la vía de administración que debe utilizarse. Para la administración oral, se utilizan por lo general cápsulas y comprimidos. Para la administración parenteral, se utiliza por lo general la redisolución de un polvo liofilizado, preparado como se describe en la presente memoria.

60

Las composiciones que comprenden inhibidores de DPP-IV de la presente invención pueden administrarse o administrarse conjuntamente por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposómica, por inhalación, vaginal, intraocular, por administración local (por ejemplo por catéter o endoprótesis vascular), subcutánea, intraadiposa, intraarticular o intratecal. Los compuestos y/o composiciones según la invención pueden administrarse o administrarse conjuntamente también en formas farmacéuticas de liberación lenta.

65

ES 2 310 704 T3

Los inhibidores de DPP-IV y las composiciones que los comprenden pueden administrarse o administrarse conjuntamente en cualquier farmacéutica convencional. La administración conjunta en el contexto de la presente invención significa la administración de más de un agente terapéutico, uno de los cuales incluye un inhibidor de DPP-IV, en el transcurso de un tratamiento coordinado para conseguir un resultado clínico mejorado. Dicha administración conjunta puede también ser coextensiva, es decir, que se produce durante el solapamiento de los periodos de tiempo.

Las soluciones o suspensiones utilizadas para la aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir opcionalmente uno o más de los componentes siguientes: un diluyente estéril, tal como agua para inyectables, solución salina, aceite fijado, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol u otro disolvente sintético, agentes microbianos, tales como alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes, tal como ácido ascórbico y bisulfito sódico; agentes quelantes, tal como el ácido etilendiamintetraacético (EDTA); tampones, tales como acetatos, citratos y fosfatos; agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa, y agentes para ajustar la acidez o alcalinidad de la composición, tal como agentes o tampones alcalinos o acidificantes como carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos como el ácido acético y el ácido cítrico. Las preparaciones parenterales pueden opcionalmente estar ocluidas en ampollas, jeringuillas rechazables o viales con dosis unitarias o múltiples de cristal, plástico u otro material adecuado.

Cuando los inhibidores de DPP-IV según la presente invención presentan insuficiente solubilidad, pueden utilizarse procedimientos para solubilizar los compuestos. Dichos procedimientos son conocidos por los expertos en la materia, e incluyen, pero no se limitan a, utilizar codisolventes, tal como el sulfóxido de dimetilo (DMSO), utilizando tensioactivos, tal como TWEEN, o disolución en bicarbonato sódico acuoso. Los derivados de los compuestos, tales como los profármacos de los compuestos pueden utilizarse también en la formulación de composiciones farmacéuticas eficaces.

Durante el mezclado o la adición de inhibidores de DPP-IV según la presente invención a una composición, puede formarse una solución, suspensión, emulsión o similares. La forma de la composición resultante dependerá de numerosos factores, incluyendo el modo deseado de administración y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración eficaz necesaria para mejorar la enfermedad que está siendo tratada puede determinarse experimentalmente.

Las composiciones según la presente invención se proporcionan opcionalmente para la administración a seres humanos y a animales en formas farmacéuticas unitarias, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, polvos anhidros para inhaladores, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles y soluciones o suspensiones orales, y emulsiones aceite-agua que contienen cantidades adecuadas de los compuestos, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente las sales sódicas, de los mismos. Los compuestos farmacéutica y terapéuticamente activos y los derivados de los mismos se formulan y se administran por lo general en formas farmacéuticas unitarias o formas farmacéuticas múltiples. Las formas farmacéuticas unitarias, tal como se utiliza en la presente invención, se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para pacientes humanos y animales y se envasan individualmente tal como se conoce en la materia. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del compuesto terapéuticamente activo suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, junto con el portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente requerido. Los ejemplos de formas farmacéuticas unitarias incluyen ampollas y jeringuillas, comprimidos o cápsulas envasados individualmente. Las formas farmacéuticas unitarias pueden administrarse en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma farmacéutica múltiple es una pluralidad de formas farmacéuticas unitarias idénticas envasadas en un solo recipiente para ser administradas en una forma farmacéutica unitaria segregada. Los ejemplos de formas farmacéuticas múltiples incluyen viales, frascos de comprimidos o cápsulas o frascos de pinta o galones. Por consiguiente, la forma de dosificación múltiple es un múltiplo de las dosis unitarias que no se segregan en el envasado.

Además de uno o más inhibidores de DPP-IV según la presente invención, la composición puede comprender: un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico o carboximetilcelulosa; un lubricante, tal como estearato de magnesio, estearato de calcio y talco; y un aglutinante tal como almidón, gomas naturales, tales como goma de gelatina de acacia, glucosa, molasas, polividona, celulosas y derivados de los mismos, povidona, crospovidonas y otros tal como los aglutinantes conocidos por los expertos en la materia. Las composiciones líquidas administrables farmacéuticamente pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, dispersando o si no mezclando un compuesto activo tal como se definió anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un portador, tales como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol y similares, para formar una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que debe administrarse puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes o agentes solubilizantes, agentes tamponantes de pH y similares, por ejemplo, acetato, citrato sódico, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina sódica, oleato de trietanolamina y otros de dichos agentes. Los procedimientos existentes para la preparación de dichas formas farmacéuticas son conocidos en la materia, o serán evidentes, para los expertos en esta materia; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15^a edición, 1975. La composición o formulación que debe administrarse, en cualquier caso, contendrá una cantidad suficiente de inhibidor de DPP-IV de la presente invención para reducir la actividad *in vivo* de DPP-IV, tratando de este modo el estado patológico del paciente.

Las formas o composiciones farmacéuticas pueden comprender opcionalmente uno o más inhibidores de DPP-IV según la presente invención en el intervalo entre 0,005% y 100% (peso/peso), comprendiendo el equilibrio sustancias

ES 2 310 704 T3

adicionales tales como las descritas en la presente memoria. Para la administración oral, una composición farmacéuticamente aceptable puede comprender opcionalmente alguno o más excipientes empleados frecuentemente, tales como, por ejemplo, los grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, sacarina sódica y talco. Dichas composiciones incluyen soluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos, polvos anhidros para inhaladores y formulaciones de liberación lenta, tales como, pero sin limitarse a, implantes y sistemas de administración microencapsulados y polímeros biocompatibles y biodegradables, tales como colágeno, acetato de vinilacetileno, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido poliláctico y otros. Los procedimientos para preparar estas formulaciones son conocidos por los expertos en la materia. Las composiciones pueden contener opcionalmente entre el 0,01% y el 100% (peso/peso) de uno o más de los inhibidores de DPP-IV, opcionalmente entre el 0,1 y el 95% y opcionalmente entre el 1 y el 95%.

Las sales, preferentemente las sales sódicas, de los inhibidores de DPP-IV pueden prepararse con portadores que protegen al compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como las formulaciones o recubrimientos de liberación temporal. Las formulaciones pueden incluir además otros compuestos activos para obtener las combinaciones de propiedades deseadas.

A. Formulaciones para administración oral

Las formas de dosificación farmacéutica orales pueden estar en forma de sólido, gel o líquido. Los ejemplos de formas farmacéuticas sólidas incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos voluminosos. Los ejemplos más específicos para comprimidos orales incluyen pastillas hinchables y comprimidos que pueden ser entéricos recubiertos, recubiertos de azúcar y recubiertos de una película. Los ejemplos de cápsulas incluyen las cápsulas de gelatina dura o blanda. Pueden proporcionarse gránulos y polvos en formas no efervescentes o efervescentes. Cada uno puede combinarse con otros ingredientes conocidos por los expertos en la materia.

En determinadas formas de realización, los inhibidores de DPP-IV según la presente invención se proporcionan en forma de formas farmacéuticas sólidas, preferentemente cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, grageas y similares pueden contener opcionalmente uno o más de los ingredientes o compuestos siguientes de naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente disgregador; un lubricante; un fluidificante; un agente edulcorante; y un agente saborizante.

Los ejemplos de aglutinantes que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina, goma tragacanto, solución de glucosa, mucílago de acacia, solución de gelatina, sacarosa y pasta de almidón.

Los ejemplos de lubricantes que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a, talco, almidón, estearato de magnesio o de calcio, licopodio y ácido esteárico.

Los ejemplos de diluyentes que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato dicálcico.

Los ejemplos de fluidificantes que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal.

Los ejemplos de agentes disgregadores que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, ácido algínico, almidón de maíz, almidón de patata, bentonita, metilcelulosa, agar-agar y carboximetilcelulosa.

Los ejemplos de agentes colorantes que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a, algunos de los colorantes FD y C solubles en agua, certificados y aprobados, a las mezclas de los mismos; y a los colorantes FD y C insolubles en agua suspendidos en alúmina hidratada.

Los ejemplos de agentes edulcorantes que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como el ciclamato sódico y la sacarina, y alguno de los numerosos saborizantes liofilizados.

Los ejemplos de agentes saborizantes que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a, esencias naturales extraídas de las plantas tales como frutos y mezclas sintéticas de los compuestos que producen una sensación agradable, tales como, pero no limitados a menta y salicilato de metilo.

Los ejemplos de agentes humectantes que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y éter laurílico de polioxietileno.

Los ejemplos de recubrimientos antieméticos que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca amoniacal y acetato ftalato de celulosa.

Los ejemplos de recubrimientos de película que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a, la hidroxietilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica, el polietilenglicol 4000 y el acetato ftalato de celulosa.

ES 2 310 704 T3

Si se desea administración oral, la sal del compuesto puede proporcionar opcionalmente en una composición que le protege del medio ácido del estómago. Por ejemplo, la composición puede formularse en un recubrimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición puede formularse también en combinación con un antiácido u otro de dichos ingredientes.

5

Cuando la forma farmacéutica unitaria es una cápsula, puede comprender además opcionalmente un portador líquido tal como un aceite graso. Además, las formas farmacéuticas unitarias pueden comprender además opcionalmente otros varios materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar y otros agentes entéricos.

10

Los compuestos según la presente invención pueden administrarse también como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, galleta, rociado, chicle o similares. Un jarabe puede comprender opcionalmente, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y determinados conservantes, tintes y colorantes y esencias.

15

Los inhibidores de DPP-IV de la presente invención pueden estar mezclados también con otros materiales activos que no afectan la acción deseada, o con materiales que complementan la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueadores de H₂ y diuréticos. Por ejemplo, si se utiliza un compuesto para tratar el asma o la hipertensión, puede utilizarse con otros broncodilatadores y agentes antihipertensores, respectivamente.

20

Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden incluirse en los comprimidos que comprenden inhibidores de DPP-IV de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregadores, agentes colorantes, agentes saborizantes y agentes humectantes. Los comprimidos entéricos recubiertos, debido al recubrimiento entérico, resisten la acción del ácido en el estómago y disuelven o se disgregan en los intestinos neutro o alcalino. Los comprimidos recubiertos de azúcar pueden ser comprimidos a los que se aplican diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos recubiertos de película pueden ser comprimidos que se han recubierto con polímeros u otro recubrimiento adecuado. Los comprimidos múltiples pueden ser comprimidos de más de un ciclo de compresión que utilizan las sustancias farmacéuticamente aceptables previamente mencionadas. Pueden utilizarse también agentes colorantes en los comprimidos. Pueden utilizarse agentes saborizantes y edulcorantes en comprimidos, y son especialmente útiles en la formación de comprimidos y pastillas masticables.

25

30

Los ejemplos de formas de dosificación oral líquidas que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a, soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas, soluciones y/o suspensiones redisueltas procedentes de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes redisueltas procedentes de gránulos efervescentes.

35

Los ejemplos de soluciones acuosas que pueden utilizarse incluyen, pero no se limitan a, elixires y jarabes, tal como se utiliza en la presente memoria, elixires se refiere a preparaciones hidroalcohólicas, edulcoradas y transparentes. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en elixires incluyen, pero no se limitan a, disolventes. Los ejemplos específicos de disolventes que pueden utilizarse incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Tal como se utiliza en la presente memoria, jarabes se refiere a soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa. Los jarabes pueden opcionalmente comprender además un conservante.

40

Emulsiones se refieren a sistemas bifásicos en los que un líquido se dispersa en forma de pequeños glóbulos a través de otro líquido. Las emulsiones pueden opcionalmente ser emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en emulsiones incluyen, pero no se limitan a, líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y conservantes.

45

Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en gránulos no efervescentes, para ser redisueltos en una forma farmacéutica oral líquida, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes.

50

Los ejemplos de sustancias farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en gránulos efervescentes, redisueltas en una forma farmacéutica oral líquida, incluyen los ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

Los agentes colorantes y saborizantes pueden utilizarse en todas las formas farmacéuticas anteriores.

55

Los ejemplos específicos de conservantes que pueden utilizarse incluyen la glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato sódico y alcohol.

60

Los ejemplos específicos de líquidos no acuosos que pueden utilizarse en las emulsiones incluyen el aceite mineral y el aceite de semillas de algodón.

Los ejemplos específicos de agentes emulsionantes que pueden utilizarse incluyen gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y tensioactivos tales como monooleato de polioxitilén sorbitán.

65

Los ejemplos específicos de agentes de suspensión que pueden utilizarse incluyen la carboximetilcelulosa sódica, pectina, goma de tragacanto, goma de abejas y de acacia. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes edulcorantes incluyen la sacarosa, los jarabes, la glicerina y los agentes edulcorantes artificiales tales como el ciclamato sódico y la sacarina.

ES 2 310 704 T3

Los ejemplos específicos de agentes humectantes que pueden utilizarse incluyen el monoestearato de propilenglicol, el monooleato de sorbitán, el monolaurato de dietilenglicol y el éter laurílico de polioxietileno.

Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos que pueden utilizarse incluyen el ácido cítrico y el tartárico.

Las fuentes de dióxido de carbono que pueden utilizarse en las composiciones efervescentes incluyen el bicarbonato sódico y el carbonato sódico. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD y C solubles en agua certificados y aprobados y las mezclas de los mismos.

Los ejemplos específicos de agentes saborizantes que pueden utilizarse incluyen las esencias naturales extraídas de plantas tales como de frutos y las mezclas sintéticas de los compuestos que producen una sensación de sabor agradable.

Para una forma farmacéutica sólida, la solución o suspensión, por ejemplo en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, está preferentemente encapsulada en una cápsula de gelatina. Dichas soluciones, y la preparación y encapsulación de las mismas, se dan a conocer en las patentes US n° 4.328.245; n° 4.409.239 y n° 4.410.545. Para una forma farmacéutica líquida, la solución, por ejemplo, en un polietilenglicol, puede diluirse con una cantidad suficiente de un portador líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, que debe medirse fácilmente para su administración.

Alternativamente, las formulaciones orales líquidas o semisólidas pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto activo o la sal en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, carbonato de propileno) y dichos otros portadores y encapsulando estas soluciones o suspensiones en carcasas de cápsula de gelatina dura o blanda. Otras formulaciones útiles incluyen las publicadas en las patentes U.S. n° Re 28.819 y n° 4.358.603.

B. Inyectables, soluciones y emulsiones

La presente invención se refiere también a las composiciones concebidas para administrar los inhibidores de DPP-IV de la presente invención por administración parenteral, caracterizadas generalmente por inyectables, ya sea por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Los inyectables pueden prepararse por cualquier forma convencional, por ejemplo como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquidos antes de la inyección o en forma de emulsiones.

Los ejemplos de excipientes que pueden utilizarse junto con los inyectables según la presente invención incluyen, pero no se limitan a agua, solución salina, dextrosa, glicerol o etanol. Las composiciones inyectables pueden comprender también opcionalmente cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH, estabilizantes, potenciadores de solubilidad y otros de dichos agentes, tales como por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. La implantación de un sistema de liberación lenta o de liberación mantenida, tal como una concentración constante de dosificación se mantiene (véase, por ejemplo, la patente US n° 3.710.795) se contempla también en la presente memoria. El porcentaje de compuesto activo contenido en dichas composiciones parenterales es muy dependiente de su naturaleza específica, así como de la actividad del compuesto y de las necesidades del paciente.

La administración parenteral de las formulaciones incluyen las administraciones intravenosa, subcutánea e intramuscular. Las preparaciones para la administración parenteral incluyen soluciones esterilizadas listas para productos inyectables, solubles, anhidros y estériles, tales como los polvos liofilizados descritos en la presente memoria, listos para combinarse con un disolvente justo antes de su utilización, incluyendo los comprimidos hipodérmicos, las suspensiones estériles listas para los productos inyectables, insolubles, anhidros y estériles listos para combinarse con un vehículo justo antes de su utilización y las emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

Cuando se administran por vía intravenosa, los ejemplos de portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a la solución salina fisiológica o la solución salina tamponada con fosfato (PBS) y las soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes, tal como la glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse opcionalmente en las preparaciones parenterales incluyen, pero no se limitan a los vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersantes, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de vehículos acuosos que pueden utilizarse opcionalmente incluyen la inyección de cloruro sódico, la inyección de Ringer, la inyección de dextrosa isotónica, la inyección de agua esterilizada, la inyección de dextrosa y de Ringer lacteada.

Los ejemplos de vehículos parenterales no acuosos que pueden utilizarse opcionalmente incluyen los aceites fijados de origen vegetal, el aceite de semillas de algodón, el aceite de maíz, el aceite de sésamo y el aceite de cacahuete.

ES 2 310 704 T3

Pueden añadirse agentes antimicrobianos en concentraciones varioestáticas o fungiestáticas a las preparaciones parenterales, a las alícuotas que deben eliminarse. Ejemplos de agentes antimicrobianos que pueden utilizarse incluyen los fenoles o cresoles, los mercuriales, el alcohol bencílico, el clorobutanol, los ésteres de metilo y propilo con el ácido p-hidroxibenzoico, el timerosal, el cloruro de benzalconio y el cloruro de bencetonio.

5 Los ejemplos de agentes isotónicos que pueden utilizarse incluyen el cloruro sódico y la dextrosa. Los ejemplos de tampones que pueden utilizarse incluyen el fosfato y el citrato. Los ejemplos de antioxidantes que pueden utilizarse incluyen el bisulfato sódico. Los ejemplos de anestésicos locales que pueden utilizarse incluyen el hidrocloreto de procaína. Los ejemplos de agentes de suspensión y dispersión que pueden utilizarse incluyen la carboximetilcelulosa
10 sódica, la hidroxipropilmetilcelulosa y la polivinilpirrolidona. Los ejemplos de agentes emulsionantes que pueden utilizarse incluyen el Polisorbato 80 (TWEEN 80). Un agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye el EDTA.

15 Los portadores farmacéuticos pueden incluir también opcionalmente alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para los vehículos miscibles en agua e hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico para ajuste de pH.

La concentración de un inhibidor de DPP-IV en la formulación parenteral puede ajustarse de modo que una inyección administre una cantidad farmacéuticamente eficaz suficiente para producir el efecto farmacológico deseado.
20 La concentración exacta de un inhibidor de DPP-IV y/o la dosis que debe utilizarse dependerá por último de la edad, peso y estado del paciente o animal como es sabido en la técnica.

Las preparaciones parenterales de dosis unitarias pueden envasarse en una ampolla, un vial o una jeringuilla con una aguja. Todas las preparaciones para administración parenteral deberían ser estériles, como es conocido y puesto
25 en práctica en la técnica.

Pueden concebirse inyectables para administración local y generalizada. Por lo general una dosis terapéuticamente eficaz se formula para que contenga una concentración de por lo menos aproximadamente del 0,1% p/p hasta aproximadamente el 90% p/p o más, preferentemente más del 1% p/p de inhibidor de DPP-IV al tejido o a los tejidos tratado(s). El inhibidor de DPP-IV puede administrarse de una vez, o puede dividirse en numerosas dosis más pequeñas para ser administradas a intervalos de tiempo. Debe entenderse que la dosis exacta y la duración del tratamiento será una función de la situación cuando la composición se administre por vía parenteral, el portador y otras variables que pueden determinarse experimentalmente utilizando protocolos de experimentación conocidos o por extrapolación de los datos del ensayo *in vitro* o *in vivo*. Debe observarse que las concentraciones y los valores de dosificación pueden variar también con la edad del individuo tratado. Debe entenderse además que para cualquier paciente en concreto, los regímenes de dosis específicos puede ser necesario ajustarlos en el tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones. Por consiguiente, los intervalos de concentración indicados en la presente memoria se pretende que sean a título de ejemplo y no pretenden limitar el alcance o puesta en práctica de las formulaciones reivindicadas.
30
35
40

El inhibidor de DPP-IV puede ponerse opcionalmente en suspensión en una forma en suspensión en micronizado u otra forma adecuada o puede modificarse para que produzca un producto activo más soluble o para que produzca un profármaco. La forma de la mezcla resultante depende de numerosos factores, incluyendo el modo de administración deseado y la solubilidad del compuesto en el portador o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad y puede determinarse experimentalmente.
45

C. Polvos liofilizados

50 Los inhibidores de DPP-IV de la presente invención pueden prepararse también en forma de polvos liofilizados, que pueden disolverse para su administración en forma de soluciones, emulsiones y otras mezclas. Los polvos liofilizados pueden formularse también en forma de sólidos o geles.

El polvo liofilizado y estéril puede prepararse disolviendo el compuesto en una solución de tampón de fosfato sódico que contiene dextrosa u otro excipiente adecuado. La filtración estéril posterior de la solución seguida de liofilización en condiciones normales conocidas por los expertos en la materia proporciona la formulación deseada. En resumen, el polvo liofilizado puede prepararse opcionalmente disolviendo la dextrosa, sorbitol, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado, aproximadamente entre 1 y 20%, preferentemente entre aproximadamente 5 y 15%, en un tampón adecuado, tal como citrato, fosfato sódico o potásico u otro de dichos tampones conocido por los expertos en la materia, por lo general, aproximadamente a pH neutro. A continuación, se añade un inhibidor de DPP-IV a la mezcla resultante, preferentemente alrededor de la temperatura ambiente, más preferentemente a aproximadamente entre 30 y 35°C y se agita hasta que se disuelva. La mezcla resultante se diluye añadiendo más tampón a la concentración deseada. La mezcla resultante se filtra con esterilización o se trata para eliminar las partículas y asegurar la esterilidad, y se hace porciones en viales para la liofilización. Cada vial puede
55
60
65 contener una dosis unitaria o dosis múltiples del inhibidor de DPP-IV.

D. *Administración tópica*

Los inhibidores de DPP-IV de la presente invención pueden administrarse también como mezclas tópicas. Las mezclas tópicas pueden utilizarse para administración local y generalizada. La mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsiones o similares y se formula en forma de cremas, geles, pomadas, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, atomizadores, supositorios, vendajes, parches dérmicos o cualesquiera otras formulaciones adecuadas para su administración tópica.

Los inhibidores de DPP-IV pueden formularse en forma de aerosoles para su aplicación tópica, tal como por inhalación (véase, las patentes US n° 4.044.126, n° 4.414.209 y n° 4.364.923, que describen los aerosoles para la administración de un esteroide útil para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, específicamente el asma). Estas formulaciones para administración al aparato respiratorio pueden estar en forma de aerosol o solución para un nebulizador o como polvo microfino para insuflado, solos o en combinación con un portador inerte tal como la lactosa. En dicho caso, las partículas de la formulación tendrán por lo general diámetros inferiores a 50 micras, preferentemente inferiores a 10 micras.

Los inhibidores de DPP-IV pueden formularse también para la aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica a la piel y a las membranas mucosas, tal como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para su aplicación al ojo o para la aplicación intracisternal o intramedular. La administración tópica se contempla para la administración transdérmica y también para la administración a los ojos o la mucosa, o para terapias por inhalación. Pueden administrarse también soluciones nasales del inhibidor de DPP-IV solas o en combinación con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

E. *Formulaciones para otras vías de administración*

Dependiendo de la enfermedad que se esté tratando, otras vías de administración, tal como la aplicación tópica, pueden utilizarse también parches transdérmicos y administración rectal. Por ejemplo, las formas de dosificación farmacéuticas para administración rectal son supositorios rectales, cápsulas y comprimidos para efecto generalizado. Los supositorios rectales se utilizan en la presente memoria significan cuerpos sólidos para inserción en el recto que se funden o ablandan a la temperatura del cuerpo liberando uno o más ingredientes activos farmacológica o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para aumentar el punto de fusión. Los ejemplos de las bases incluyen la manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbowax, (polioxietilenglicol) y mezclas apropiadas además mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos. Pueden utilizarse combinaciones de varias bases. Los agentes para aumentar el punto de fusión de los supositorios incluyen el espermaceti y la cera. Pueden prepararse supositorios rectales por el procedimiento comprimido o por moldeo. El peso típico de un supositorio rectal es aproximadamente de 2 a 3 g. Los comprimidos y cápsulas para administración rectal pueden prepararse utilizando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y por los mismos procedimientos que para las formulaciones destinadas a administración oral.

F. *Ejemplos de formulaciones*

Los siguientes son ejemplos específicos de formulaciones oral, intravenosa y en comprimidos que pueden utilizarse opcionalmente con los compuestos de la presente invención. Pueden introducirse variaciones en estas formulaciones dependiendo del compuesto específico que se utilice y la indicación para la que la formulación que está en marcha se utilice.

Formulación oral

Compuesto de la presente invención	10-100 mg
Ácido cítrico monohidratado	105 mg
Hidróxido sódico	18 mg
Saborizante	
Agua	c.s. para 100 ml

Formulación intravenosa

Compuesto de la presente invención	0,1-10 mg
Dextrosa monohidratada	c.s. para hacerla isotónica
Ácido cítrico monohidratado	1,05 mg
Hidróxido sódico	0,18 mg
Agua para inyectables	c.s. para 1,0 ml

ES 2 310 704 T3

Formulación para comprimido

	Compuesto de la presente invención	1%
5	Celulosa microcristalina	73%
	Ácido esteárico	25%
	Sílice coloidal	1%

10 5. Kits que comprenden inhibidores de DPP-IV

La invención se refiere también a kits y otros artículos de preparación para tratar enfermedades asociadas a DPP-IV. Obsérvese que las enfermedades se desea que comprendan todas las afecciones para las cuales el DPP-IV posee actividad que contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

15 En una forma de realización, se proporciona un kit que comprende una composición que comprende por lo menos un inhibidor de DPP-IV de la presente invención en combinación con instrucciones. Las instrucciones pueden indicar la enfermedad para la que ha de administrarse la composición, la información del almacenamiento, de la dosificación y/o las instrucciones relativas a cómo administrar la composición. El kit puede comprender también materiales de embalaje. El material de embalaje puede comprender un recipiente para alojar la composición. El kit puede comprender también opcionalmente componentes adicionales, tales como jeringuillas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas de dosis unitarias o múltiples.

25 En otra forma de realización, se proporciona un artículo de preparación que comprende una composición que comprende por lo menos un inhibidor de DPP-IV de la presente invención en combinación con materiales de embalaje. El material de embalaje puede comprender un recipiente para alojar la composición. El recipiente puede comprender opcionalmente una etiqueta que indica la enfermedad para la que la composición debe administrarse, información sobre el almacenamiento, información sobre la dosificación y/o instrucciones relativas a cómo administrar la composición. El kit puede comprender también además componentes adicionales, tales como jeringuillas para la administración de la composición. El kit puede comprender la composición en formas farmacéuticas unitarias o múltiples.

35 Obsérvese que el material de embalaje utilizado en kits y artículos de preparación según la presente invención puede formar multitud de recipientes divididos tales como un frasco dividido o un envase de hoja de aluminio dividido. El recipiente puede tener cualquier aspecto o forma convencional como se conoce en la técnica que esté realizado en un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o cartón, un frasco o vaso de vidrio o plástico, una bolsa resellable (por ejemplo, para contener un "relleno" de comprimidos para la colocación en un recipiente diferente) o un envase blíster con dosis individuales para comprimir el envase según un programa terapéutico. El recipiente que se emplea dependerá de la forma farmacéutica exacta implicada, por ejemplo una caja de cartón convencional no se utilizaría generalmente para contener una suspensión líquida. Es posible que pueda utilizarse conjuntamente más de un recipiente en un solo envase para comercializar una forma farmacéutica individual. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en un frasco que a su vez esté contenido dentro de una caja. Por lo general el kit incluye instrucciones para la administración de los componentes por separado. La forma de kit presenta ventajas particularmente cuando los componentes independientes se administran preferentemente en diferentes formas farmacéuticas (por ejemplo, oral, tópica, transdérmica y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación o cuando la valoración de los componentes individuales de la combinación es deseada por el médico la receta.

50 Un ejemplo específico de un kit según la presente invención se denomina envase blíster. Los envases blíster son bien conocidos en la industria de embalaje y se están utilizando ampliamente para el envasado de las formas de dosificación farmacéuticas unitarias (comprimidos, cápsulas y similares). Los envases blíster consisten generalmente en una hoja de material relativamente rígido cubierta con una hoja de un material plástico preferentemente transparente. Durante el procedimiento de embalaje se forman cavidades en la hoja de plástico. Las cavidades tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas individuales que han de envasarse o pueden tener el tamaño y la forma para acomodar múltiples comprimidos y/o cápsulas que han de envasarse. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en las cavidades adecuadamente y la hoja o el material relativamente rígido se sella contra la hoja de plástico en la cara de la hoja que está opuesta a la dirección en la que se forman las cavidades. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan individualmente o se sellan colectivamente, como se desee, en las cavidades entre la hoja de plástico y la lámina. Preferentemente la resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o cápsulas pueden retirarse del envase blíster aplicando manualmente presión sobre las cavidades con lo que se forma una abertura en la lámina en el lugar de la cavidad. El comprimido o cápsula pueden retirarse a continuación por dicha abertura.

60 Otra forma de realización específica de un kit es un dosificador concebido para dosificar las dosis diarias una cada vez en orden de su utilización deseada. Preferentemente, el dosificador está equipado con una ayuda de memoria, con el fin de facilitar más el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de dicha ayuda de memoria es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se ha administrado. Otro ejemplo de dicha ayuda de memoria es una memoria de microchip en batería en polvo acoplado con lectura en cristal líquido o una señal audible recordadora que, por ejemplo, lee los datos que se han tomado de la última dosis diaria y/o recuerda cuándo se debe tomar la próxima dosis.

Ejemplos

1. Preparación de inhibidores de DPP-IV

5 Pueden desarrollarse varios procedimientos para sintetizar compuestos según la presente invención. Los procedimientos representativos para sintetizar estos compuestos se proporcionan en los Ejemplos. Obsérvese, sin embargo, que los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse también por otras vías sintéticas de otras que puedan diseñarse.

10 Se reconocerá fácilmente que determinados compuestos según la presente invención presentan átomos con enlaces a otros átomos que proporcionan una estereoquímica específica para el compuesto (por ejemplo, centros quirales). Se reconoce que la síntesis de los compuestos según la presente invención puede dar como resultado la creación de mezclas de diferentes estereoisómeros (enantiómeros, diastereómeros). A menos que se especifique una estereoquímica particular, la descripción de un compuesto se pretende que comprenda todos los diferentes estereoisómeros
15 posibles.

Varios procedimientos para la separación de mezclas de diferentes estereoisómeros son conocidos en la técnica. Por ejemplo, una mezcla racémica de un compuesto puede hacerse reaccionar con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisómeros. Los diastereómeros pueden separarse a continuación
20 con el fin de recuperar los enantiómeros ópticamente puros. Los complejos disociables pueden utilizarse también para resolver enantiómeros (por ejemplo, sales diastereómeras cristalinas). Los diastereómeros por lo general presentan propiedades físicas suficientemente distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) que pueden separarse fácilmente aprovechando estas disimilitudes. Por ejemplo, los diastereómeros pueden separarse por lo general por cromatografía o por técnicas de separación/resolución basadas en las diferencias
25 de solubilidad. Una descripción más detallada de las técnicas que pueden utilizarse para resolver los estereoisómeros de los compuestos de su mezcla racémica puede encontrarse en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Los compuestos según la presente invención pueden prepararse también como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, puede prepararse una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable. Los ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados para la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos se publican en el apartado definiciones de la presente solicitud. Alternativamente, pueden prepararse formas salinas de los compuestos utilizando las sales de los materiales o productos intermedios de partida.
30

Las formas de ácido libre o base libre de los compuestos pueden prepararse a partir de la correspondiente forma de la sal de adición de base o de la sal de adición de ácido. Por ejemplo, un compuesto en una forma de la sal de adición de ácido puede transformarse en la correspondiente base libre tratando con una base adecuada (por ejemplo, solución de hidróxido amónico, hidróxido sódico y similares). Un compuesto en forma de sal de adición de base puede transformarse en el correspondiente ácido libre tratándolo con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).
40

Los *N*-óxidos de los compuestos según la presente invención pueden prepararse por los procedimientos conocidos por cualquier experto en la materia. Por ejemplo, puede prepararse *N*-óxidos tratando una forma no oxidada del compuesto con un agente oxidante (por ejemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzoico, ácido peracético, ácido *meta*-cloroperoxibenzoico o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0°C. Alternativamente, los *N*-óxidos de los compuestos pueden prepararse a partir del *N*-óxido de un material de partida apropiado.
45

Los compuestos en forma no oxidada pueden prepararse a partir de los *N*-óxidos de los compuestos mediante tratamiento con un agente reductor (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro sódico, tricloruro de fósforo, tribromuro o similares) en un disolvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similares) entre 0 y 80°C.
50

Los derivados profármaco de los compuestos pueden prepararse por los procedimientos conocidos por cualquier experto en la materia (por ejemplo, para más detalles véase Saulnier *et al.* (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 4, pág. 1985). Por ejemplo, pueden prepararse profármacos apropiados haciendo reaccionar un compuesto no derivado con un agente de carbamitación adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxialquil-carbonoclorhidrato, carbonato de *para*-nitrofenilo, o similares).
60

Los derivados protegidos de los compuestos pueden prepararse por los procedimientos conocidos por cualquier experto en la materia. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación puede encontrarse en T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. 1999.
65

ES 2 310 704 T3

Los compuestos según la presente invención pueden prepararse convenientemente o formarse durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse de manera conveniente por recristalización en una mezcla de disolvente acuoso/orgánico utilizando disolventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

5 Los compuestos según la presente invención pueden prepararse como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando el enantiómero ópticamente puro. Aunque la resolución de los enantiómeros puede realizarse utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros presentan propiedades físicas distintas (por ejemplo, punto de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente aprovechándose de estas disimilitudes. Los diastereómeros pueden separarse por lo general por cromatografía o, preferentemente, por técnicas de separación/resolución basadas en las diferencias de solubilidad. El enantiómero ópticamente puro se recupera a continuación, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no produzca racemización. Una descripción más detallada de las técnicas aplicables para la resolución de los estereoisómeros de los compuestos a partir de su mezcla racémica puede encontrarse en Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

20 Tal como se utiliza en la presente memoria los símbolos y convenciones utilizados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son coherentes con los utilizados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Las abreviaturas habituales de una sola letra o de tres letras se utilizan generalmente para designar restos de aminoácidos, que se supone están en configuración L a menos que se indique de otra manera. A menos que se indique de otra manera, todos los materiales de partida se adquirieron en proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional. Específicamente, pueden utilizarse las abreviaturas siguientes en los ejemplos y a lo largo de la presente memoria:

g (gramos);	mg (miligramos);
30 l (litros);	ml (mililitros);
μ l (microlitros);	psi (libras por pulgada cuadrada);
M (molar);	mM (milimolar);
35 i.v. (intravenosa);	Hz (hercio);
MHz (megahercios);	mol (moles);
40 mmol (milimoles);	T.A. (temperatura ambiente);
min (minutos);	h (horas);
p.f. (punto de fusión);	TLC (cromatografía en capa fina);
45 Tr (tiempo de retención);	RP (fase inversa);
MeOH (metanol);	i-PrOH (isopropanol);
50 TEA (trietilamina);	TFA (ácido trifluoroacético);
TFAA (anhídrido trifluoroacético);	THF (tetrahidrofurano);
55 DMSO (dimetilsulfóxido);	EtOAc (acetato de etilo);
DME (1,2-dimetoxietano);	DCM (diclorometano);
DCE (dicloroetano);	DMF (N,N-dimetilformamida);
60 DMPU (N,N'-dimetilpropilenurea);	CDI (1,1-carbonildiimidazol);
IBCF (cloroformato de isobutilo);	HOAc (ácido acético);
HOSu (N-hidroxisuccinimino);	HOBT (1-hidroxibenzotriazol);
65 Et ₂ O (éter dietílico);	EDCI (hidrocloruro de etilcarbodiimino);

ES 2 310 704 T3

BOC (*tert*-butiloxicarbonilo); Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo);

DCC (diciclohexilcarbodiimino); CBZ (benciloxicarbonilo);

5 Ac (acetilo); atm (atmósfera);

TMSE (2-(trimetilsilil)etilo); TMS (trimetilsilil);

10 TIPS (triisopropilsilil); TBS (t-butildimetilsilil);

DMAP (4-dimetilaminopiridina); Me (metilo);

OMe (metoxi); Et (etilo);

15 Et (etilo); tBu (*tert*-butilo);

HPLC (cromatografía líquida a alta presión);

20 BOP (bis (cloruro de 2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico);

TBAF (fluoruro de tetra-*n*-butilamonio);

mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico).

25 Todas las referencias a éter o a Et₂O son al éter dietílico; salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique de otro modo, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se realizan bajo atmósfera inerte a T.A. a menos que se indique de otro modo.

30 Los espectros de RMN ¹H se registraron en un Bruker Avance 400. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hercio (Hz). Los modelos de partición describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br (ancho).

35 Los espectros de masas de baja resolución (MS) y los datos de la pureza del compuesto se obtuvieron en un sistema cuadrupolo individual ZQ LC/MS de Waters equipado con una fuente de ionización de electroatomización (ESI), detector UV (220 y 254 nm) y detector de dispersión de la luz evaporativo (ELSD). La cromatografía en capa fina se realizó en placas de gel de sílice E. Merck de 0,25 mm (60F-254), observada con luz UV, ácido fosfomolibdico etanólico al 5%, ninhidrina o solución de *p*-anisaldehído; la cromatografía en columna flash se realizó en gel de sílice (230-400 mesh, Merck).

40

2. Esquemas de síntesis para los inhibidores de DPP-IV de la presente invención

45 Los inhibidores de DPP-IV según la presente invención pueden sintetizarse según una variedad de esquemas de reacción. En la presente memoria se proporcionan algunos esquemas ilustrativos en los ejemplos. Otros esquemas de reacción podrían ser diseñados fácilmente por los expertos en la materia.

50 En las reacciones descritas a continuación en la presente memoria puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, en los que éstos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales según la práctica habitual, para ejemplo véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

55 Al variar los grupos Q¹ y Q², R₁, R₂ y R₃, puede sintetizarse una amplia variedad de diferentes inhibidores de DPP-IV según la presente invención.

En cada uno de los esquemas de reacción anteriores, pueden seleccionarse varios sustituyentes de entre varios sustituyentes de otro modo dados a conocer en la presente memoria.

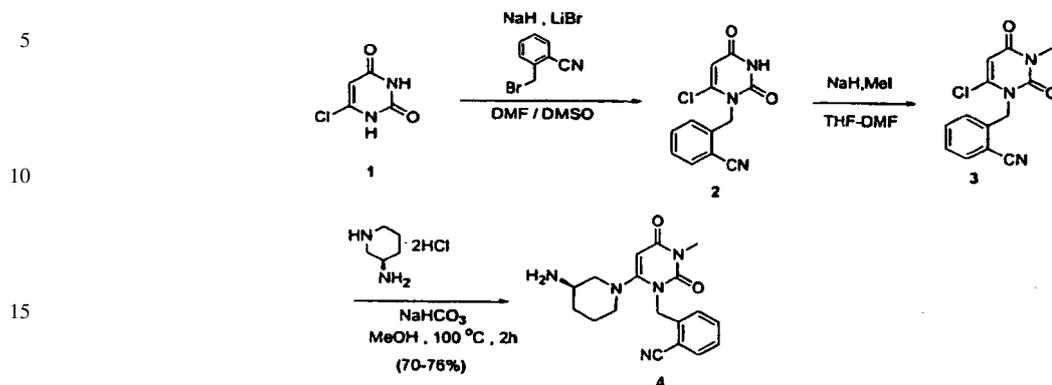
60 Las descripciones de las síntesis de los compuestos específicos según la presente invención basándose en los anteriores esquemas de reacción se indican en la presente memoria.

3. Ejemplos de inhibidores de DPP-IV

65

La presente invención se ejemplifica más, pero no se limita a, los siguientes ejemplos que describen la síntesis de compuestos específicos según la invención.

Procedimientos experimentales



2-(6-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-benzonitrilo (2). A una solución de 6-clorouracilo (20 g, 122 mmoles) en una mezcla de DMF-DMSO (6:1, 600 ml) bajo nitrógeno a 0°C, se añadió hidruro sódico (60%, 5,5 g, 137 mmoles) en porciones. Después de 0,5 h, se añadió bromuro de litio (8 g, 96 mmoles) en la mezcla y se agitó durante 15 min. a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de α -bromo-*o*-tolunitrilo (25,1 g, 128 mmoles) en DMF (30 ml) y se agitó a esta temperatura durante 1 h. y a continuación a T.A. durante la noche. Debe entenderse que la alquilación de la amina puede realizarse en las condiciones habituales conocidas en la técnica, incluyendo la utilización de una base tal como NaH, LiH o similares en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos. El disolvente puede incluir DMSO, THF, DMF y similares o mezclas de los mismos. Además, pueden utilizarse aditivos, incluyendo LiBr, Lil, NaI y similares. La mezcla se evaporó y se evaporó junto con agua al vacío para eliminar la mayor parte de la DMF y a continuación se vertió en agua con hielo (1 l). Se recogió el precipitado por filtración. El producto en bruto se puso en suspensión en AcOEt-CHCl₃ caliente y se sometió a ultrasonidos durante 5 min., se dejó reposar a 0°C durante 1 h. y a continuación se filtró para dar un sólido blanco del compuesto del título (19 g) con 54% de rendimiento. Los expertos en la materia entenderán asimismo que la purificación puede llevarse a cabo utilizando varios procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo el lavado con un disolvente o mezcla de disolventes acuoso/orgánico, recristalización y/o cromatografía en columna. Ejemplos no limitativos de disolventes orgánicos y mezclas de disolventes pueden incluir acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetona, THF y similares. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 11,82 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,71 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,06 (s, 1H), 5,31 (s, 2H). MS (ES) [m+H] calc. para C₁₂H₉ClN₃O₂, 262,0; obtenido 262,0.

2-(6-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-benzonitrilo (3). A una solución fría (0°C) de 6-clorouracilo bencilado 2 (10 g, 38 mmoles) en DMF-THF (1:1, 300 ml) se añadió NaH (60%, 1,6 g, 39,9 mmoles) en porciones, seguido de adición de LiBr (2 g). Se agitó la mezcla a t.a. durante 20 min. Después de añadir yodometano (5,4 ml, 76 mmoles), se selló el matraz y se agitó a esta temperatura durante 10 min, t.a. durante 2 h. y 35°C durante la noche, y a continuación se concentró al vacío. Debe entenderse que la alquilación de la amina puede realizarse en las condiciones habituales conocidas en la técnica, incluyendo la utilización de una base tal como NaH, LiH o similares en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos. El disolvente puede incluir DMSO, THF, DMF y similares, o mezclas de los mismos. Además, pueden utilizarse aditivos, incluyendo LiBr, Lil, NaI y similares. Por ejemplo, la alquilación puede realizarse utilizando metilioduro y K₂CO₃ en acetona. La reacción puede realizarse entre aproximadamente 15 y 45°C, preferentemente entre aproximadamente 20 y 43°C, y más preferentemente entre aproximadamente 35 y 41°C hasta que termine la reacción. El residuo se disolvió en CHCl₃ y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se filtró. A continuación se concentró al vacío. El producto en bruto se cristalizó en THF-hexanos para dar 7,6 g (72%) del compuesto 3 del título. Los expertos en la materia apreciarán también que el benzonitrilo puede purificarse en varios disolventes o mezclas de disolventes orgánicos. Por ejemplo, el benzonitrilo puede purificarse añadiendo una mezcla de diclorometano y heptano. Opcionalmente, el benzonitrilo puede purificarse además en un mezcla o mezclas de disolventes orgánicos tales como diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, THF, acetato de etilo, acetato de isopropilo y similares. Preferentemente, el producto se purifica y se lava con acetato de etilo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 7,87 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,70 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,21 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,28 (s, 3H). MS (ES) [m+H] calc. para C₁₃H₁₁ClN₃O₂, 276,1; obtenido 276,1.

2-[6-[3-(R)-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo (4). 2-(6-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-benzonitrilo (330 mg, 1,08 mmoles), dihidrocloruro de (R)-3-amino-piperidina (246 mg, 1,4 mmoles) y bicarbonato sódico (500 mg, 5,4 mmoles) se agitaron con 200 mg de tamices moleculares activados (4Å) en MeOH anhidro (5 ml) a 100°C durante 2 h. La reacción se filtro a través de Celite, se concentró al vacío, y se diluyó a continuación con CHCl₃ y se lavó con agua. Se extrajo la fase acuosa con CHCl₃ y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. Se añadió

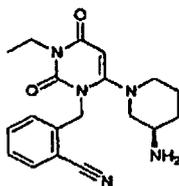
ES 2 310 704 T3

TFA (1 ml) en solución que se concentró a continuación al vacío. Se disolvió el residuo en una pequeña cantidad de MeOH y se añadió Et₂O para forzar la precipitación. La mezcla se dejó reposar a T.A. durante la noche. Los expertos en la materia entenderán que la condensación con la amina o el hidrocloreto de amina puede realizarse en un disolvente o mezcla de disolventes con una base, tal como carbonato potásico, bicarbonato sódico y similares o mezclas de los mismos. El disolvente puede comprender disolventes tanto próticos como apróticos o mezclas de los mismos. Por ejemplo, el disolvente puede comprender una mezcla de alcohol isopropílico y agua. Además, la reacción puede calentarse entre aproximadamente 300 y 100°C, preferentemente entre aproximadamente 35 y 55°C y más preferentemente entre aproximadamente 45 y 50°C hasta que la reacción termine. Se decantaron los disolventes y se lavó el sólido con Et₂O dos veces para dar 270 mg de producto como un polvo blanco desvaído. Debe entenderse también que el producto puede purificarse más lavando con un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos. Ejemplos no limitativos de disolvente o mezcla de disolventes incluyen el acetato de isopropilo, acetato de etilo, diclorometano, heptano y similares. Además, el producto puede purificarse opcionalmente por cromatografía en columna.

El producto benzonitrilo puede aislarse como base libre si se desea, pero preferentemente, el producto puede convertirse además en la correspondiente sal de adición de ácido, tal como la sal del ácido benzoico. Preferentemente, el producto benzonitrilo se trata con ácido benzoico para formar el benzoato de 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzoitrilo (4). La preparación y el aislamiento de la sal benzoato puede realizarse por los procedimientos convencionales para la formación de las sales de adición de ácido.

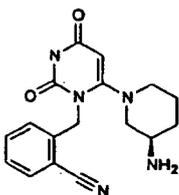
En cada una de las etapas anteriores, pueden evitarse las etapas de aislamiento y/o purificación de los compuestos intermedios si los compuestos intermedios de la mezcla de reacción se obtienen como compuestos relativamente puros y los subproductos o impurezas de la mezcla de reacción no interfieren con las etapas de reacción ulteriores. Donde sea factible, puede eliminarse una o más etapas de aislamiento para proporcionar tiempos de procesamiento más cortos y la eliminación del tratamiento ulterior puede también proporcionar rendimientos de reacción globales superiores.

Compuesto 5



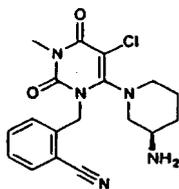
Sal TFA de 2-[6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo (5). El compuesto del título 5, se preparó a partir de la muestra 2 utilizando los procedimientos descritos en la preparación de las muestras 3 y 4, excepto que se utilizó bromuro de etilo en lugar de yodometano. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,66 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,59 (td, J=7,8 Hz, 1,4 Hz, 1 H), 7,40 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,26 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 5,41 (s, 1 H), 5,13 - 5,23 (ABq, 2H, J = 41,6, 15,2 Hz), 3,91 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 3,37 (m, 2 H), 2,87 - 2,98 (m, 2 H), 2,70 (m, 1 H), 2,12 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 1, 67 (m, 2 H), 1,15 (t, J=6,9 Hz, 3 H). MS (ES) [m+H] calc. para C₁₉H₂₄N₅O₂, 354,2; obtenido 354,2.

Compuesto 6



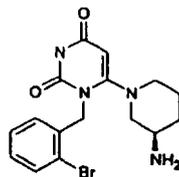
2-[6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo (6). El compuesto del título 6 se preparó a partir del compuesto 2 por el procedimiento utilizado en la preparación del compuesto 4. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,65 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,58 (t, 1H, J=7,8 Hz, 1 H), 7,39 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 5,32 (s, 1 H), 5,13 - 5,13 (ABq, 2H, J = 30,0, 15,0 Hz), 3,39 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,69 (m, 1 H), 2,12 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1, 64 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calc. para C₁₇H₂₀N₅O₂, 326,2; obtenido 326,2.

Compuesto 7



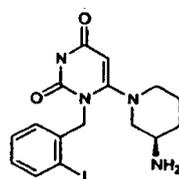
2-[6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo (7). El compuesto 4 (40 mg, 0,1 mmoles) en CHCl_3 (2 ml) se trató con SOCl_2 (200 μl) a 100°C durante 30 min., se concentró y a continuación se purificó por LC-MS para dar el compuesto del título 7. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 - CD_3OD 10:1): δ 7,73 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,64 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,45 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 5,32-5,42 (m, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 3,33 - 3,40 (m, 2 H), 3,17 (m, 2 H), 2,87 (s, 1 H), 2,08 (m, 1 H), 1,70 (m, 1 H), 1,32 - 1,43 (m, 2 H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_2$, 374,1; obtenido 374,1.

Compuesto 8



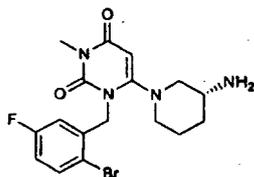
6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (8). El compuesto del título se preparó en dos etapas. La primera etapa se realizó utilizando el procedimiento para la preparación del compuesto 2, con la excepción de que se utilizó 2-bromo-bencilbromuro en lugar de α -bromo-*o*-tolunitrilo. El producto en bruto se transformó a continuación en el compuesto del título por el procedimiento utilizado en la preparación del compuesto 4. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 - CD_3OD 10:1): δ 7,52 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,24 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,10 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J=7,579$ Hz, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 4,92 - 5,04 (ABq, $J = 34,1, 15,0$ Hz, 2H), 3,27 (bd, $J=10,4$ Hz, 1 H), 3,09 - 3,18 (m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 2,70 (t, $J=10,9$ Hz, 1 H), 2,48 (t, $J=12,0$ Hz, 1 H), 2,03 (m, 1 H), 1,60 - 1,71 (m, 1 H), 1,42 - 1,53 (m, 2 H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrN}_4\text{O}_2$, 379,1; obtenido 379,1.

Compuesto 9



6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-yodo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (9). El compuesto del título se preparó por el procedimiento descrito en la preparación del compuesto 8, con la excepción de que se utilizó cloruro de 2-yodobencilo como reactivo de bencilación. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 - CD_3OD 10:1): δ 7,76 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,21 (t, $J=7,3$ Hz, 1 H), 6,89 (t, $J=7,2$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 4,79 - 4,92 (ABq, $J = 34,1, 6,7,0$ Hz, 2H), 3,27 (m, 1 H), 3,13 (s, 1 H), 2,85 (d, $J=11,6$ Hz, 1 H), 2,70 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,02 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H), 1,45 (m, 2 H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{IN}_4\text{O}_2$, 427,1; obtenido 427,1.

Compuesto 10



5

10

15

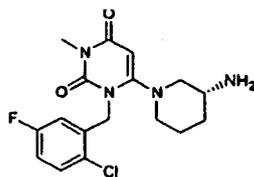
20

25

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (10). A una solución de 6-clorouracilo (220 mg, 1,5 mmoles) en una mezcla de DMF-DMSO anhidro (6:1, 5 ml) bajo nitrógeno a 0°C, se le añadió hidruro sódico (60%, 61 mg, 1,8 mmoles) en porciones. Después de 0,5 h., se añadió bromuro de litio (83 mg, 1 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 min. a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de bromuro de 2-bromo-5-fluoro-bencilo (497 mg, 1,8 mmoles) en DMF (30 ml) y se agitó a esta temperatura durante 1 h y a continuación durante la noche a T.A. Se evaporó la mezcla y se evaporó junto con agua al vacío para eliminar la mayor parte de la DMF y a continuación se vertió en agua con hielo. El precipitado se recogió por filtración, y a continuación se puso en suspensión en MeOH frío y se filtró. Se concentró la solución para dar el producto monobencilado en bruto.

El producto en bruto se trató con NaH y MeI utilizando el procedimiento descrito en la preparación del compuesto 3, seguido por el procedimiento utilizado en la preparación del compuesto 4 para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,46 (dd, J=8,7, 5,2 Hz, 1 H), 6,82 (td, J=8,3, 2,9 Hz, 1 H), 6,59 (dd, J=9,1, 3,0 Hz, 1 H), 5,28 (s, 1 H), 4,99 - 5,06 (ABq, J = 41,7, 16,7 Hz, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,23 (s, 3 H), 3,13 - 3,21 (m, 1 H), 2,86 (bd, J=12,6 Hz, 1 H), 2,71 (t, J=10,5 Hz, 1 H), 2,47 (t, J=11,0 Hz, 1 H), 2,00 - 2,08 (m, 1 H), 1,65 - 1,74 (m, 1 H), 1,42 - 1,53 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calc. para C₁₇H₂₁BrFN₄O₂, 411,1; obtenido 411,1.

Compuesto 11



30

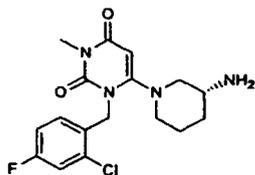
35

40

45

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (11). El compuesto del título se preparó a partir del compuesto 1 utilizando los mismos procedimientos que en la preparación del compuesto 10, con la excepción de que se utilizó bromuro de 2-cloro-5-fluoro-bencilo en lugar de bromuro de 2-bromo-5-fluoro-bencilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,34 - 7,40 (dd, J=8,5, 5,1 Hz, 1 H), 6,97 (td, J=8,3, 2,9 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J=9,0, 2,9 Hz, 1 H), 5,41 (s, 1 H), 5,11 - 5,19 (ABq, J=41,7, 16,7 Hz, 2H), 3,37 (s, 1 H), 3,32 (s, 3H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 2,96 (d, J=12,1 Hz, 1 H), 2,81 (t, J=10,2 Hz, 1 H), 2,59 (t, J=11,1 Hz, 1 H), 2,13 (d, J=10,4 Hz, 1 H), 1,76 - 1,86 (m, 1 H), 1,52 - 1,63 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calc. para C₁₇H₂₁ClFN₄O₂, 367,1; obtenido 367,1.

Compuesto 12



50

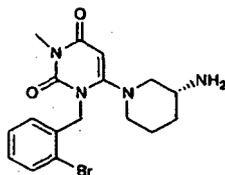
55

60

65

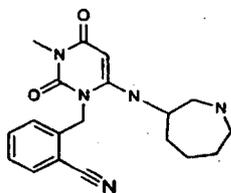
6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (12). El compuesto del título se preparó a partir del compuesto 1 utilizando los mismos procedimientos que los descritos para la preparación del compuesto 10, con la excepción de que se utilizó bromuro de 2-cloro-4-fluoro-bencilo en lugar de bromuro de 2-bromo-5-fluoro-bencilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,15 (dd, J=8,2, 2,4 Hz, 1 H), 6,95 - 7,06 (m, 2 H), 5,40 (s, 1 H), 5,09 - 5,18 (ABq, J=37,7, 15,9 Hz, 2H), 3,33 - 3,39 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,23 - 3,29 (m, 1 H), 2,98 (bd, J=12,9 Hz, 1 H), 2,79 (t, J=10,4 Hz, 1 H), 2,55 - 2,66 (t, J=11,2 Hz, 1 H), 2,13 (m, 1 H), 1,78 - 1,88 (m, 1 H), 1,55 - 1,65 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calc. para C₁₇H₂₁ClFN₄O₂, 367,1; obtenido 367,1.

Compuesto 13

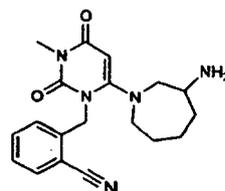


6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (13). El compuesto del título se preparó a partir del compuesto 1 utilizando procedimientos utilizados en la síntesis del compuesto 10, con la excepción de que se utilizó bromuro de 2-bromo-bencilo en lugar de bromuro de 2-bromo-5-fluoro-bencilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,45 (d, *J*=7,8, 1 H), 7,16 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,03 (t, *J*=7,2 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 5,28 (s, 1 H), 4,93 - 5,05 (ABq, 2H, *J*= 36,4, 16,4 Hz), 3,22 (m, 1 H), 3,19 (m, 3 H), 3,09 (m, 1 H), 2,84 (d, *J*=12,6 Hz, 1 H), 2,63 (t, *J*=10,5 Hz, 1 H), 2,42 (t, *J*=10,9 Hz, 1 H), 1,97 (d, *J*=11,1 Hz, 1 H), 1,58 - 1,69 (m, 1 H), 1,38 - 1,48 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calc. para C₁₇H₂₂BrN₄O₂, 393,1; obtenido 393,1.

Compuesto 14



Compuesto 15

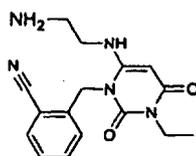


2-{6-[azepan-3(±)-ilamino]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo (14) y 2-{6-[3(±)-amino-azepan-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo (15). Los compuestos del título 14 y 15 se prepararon a partir del compuesto 3 (70 mg, 0,27 mmoles) y azepan-3-ilamina (70 mg, 0,61 mg) utilizando el procedimiento para la preparación del compuesto 4. Ambos compuestos se purificaron por LC-MS.

14: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,77 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,66 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,47 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 5,49 (s, 1 H), 5,27 - 5,36 (ABq, *J*=26,0, 16,4 Hz, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,37 (s, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 3,12 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,86 (m, 1 H), 1,60 - 1,71 (m, 3H). MS (ES) [m+H] calc. para C₁₉H₂₄N₅O₂, 354,2; obtenido 354,2.

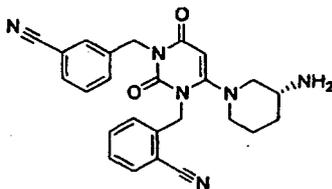
15: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,77 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,63 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,46 (t, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 5,48 (s, 1 H), 5,44 - 5,52 (ABq, *J*=61,9, 18,4 Hz, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,58-3,50 (m, 1 H), 3,39-3,39 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 3,13 (m, 1H), 2,89 (t, *J*=12,4 Hz, 1 H), 2,04 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 1,86 (m, 2 H), 1,59 - 1,70 (m, 2H). MS (ES) [m+H] calc. para C₁₉H₂₄N₅O₂, 354,2; obtenido 354,2.

Compuesto 16



2-[6-(2-amino-etilamino)-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo (16). El compuesto 2 (150 mg, 0,57 mmoles) en THF-DMSO (6:1; 4 ml) se trató con NaH al 60% (26 mg, 0,65 mmoles), seguido de adición de bromuro de etilo (300 μl). En un tubo sellado, el producto en bruto ~20% en MeOH anhidro (3 ml) se trató con NaHCO₃ y etano-1,2-diamina (200 μl) a 120°C durante 2 h, y se purificó por LC-MS para dar el compuesto del título 16. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,70 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,58 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J*=7,4 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 3,95 (q, *J*=6,8 Hz, 2 H), 3,45 (t, *J*=5,9 Hz, 2 H), 3,11 (t, *J*=6,1 Hz, 2 H), 1,19 (t, *J*=6,8 Hz, 3 H). MS (ES) [m+H] calc. para C₁₆H₂₀N₅O₂, 314,2; obtenido 314,2.

Compuesto 17



5

10

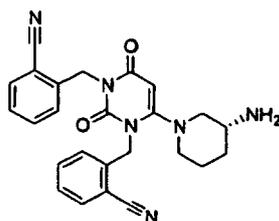
15

20

25

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo (17). El compuesto 2 (65 mg, 0,25 mmoles) en DME-DMF (2:1, 2,5 ml) se trató con NaH al 60% (15 mg, 0,38 mmoles) a 0°C durante 20 min., y a continuación se le añadió LiBr (25 mg). Tras 10 min., se le añadió bromuro de *m*-ciano-bencilo (55 mg, 0,28 mg) y se agitó la mezcla a T.A. durante 5 h. y se concentró. El residuo en bruto se disolvió en MeOH (3 ml). Se añadió dihidrocloruro de (*R*)-3-amino-piperidina (52 mg, 0,3 mmoles) y bicarbonato sódico (100 mg). Se calentó la mezcla en un tubo sellado a 120°C durante 2 h y a continuación se filtró y se concentró. La purificación por LC-MS proporcionó el compuesto 17 del título con 84% de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,67 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,52 - 7,62 (m, 4 H), 7,35 - 7,46 (m, 2 H), 7,27 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 5,43 (s, 1 H), 5,15 - 5,31 (ABq, *J*=40,9, 13,7 Hz, 2 H), 5,04 (s, 2 H), 3,40 (s, 1 H), 3,40 (m, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,91 (m, 1 H), 2,76 (s, 1 H), 2,13 (s, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,63 - 1,74 (m, 2 H). MS (ES) [*m*+*H*] calc. para C₂₅H₂₅N₆O₂, 441,2; obtenido 441,2.

Compuesto 18



30

35

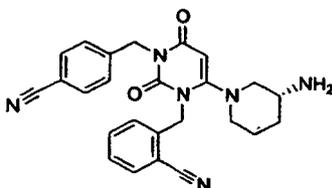
40

45

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo (18). El compuesto del título 18 se preparó por los procedimientos utilizados en la preparación del compuesto 17, con la excepción de que se utilizó α -bromo-*o*-tolunitrilo en lugar de bromuro de *m*-ciano-bencilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,64 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,55 (t, *J*=7,8 Hz, 2 H), 7,44 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,31 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,27 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 5,45 (s, 1 H), 5,15 - 5,32 (m, 4 H), 3,36 - 3,47 (m, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 2,10 (m, 1 H), 1,91 (m, 1 H), 1,68 (m, 2 H). MS (ES) [*m*+*H*] calc. para C₂₅H₂₅N₆O₂, 441,2; obtenido 441,2.

50

Compuesto 19



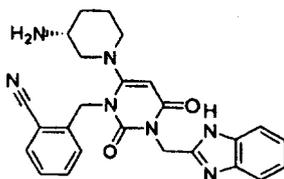
55

60

65

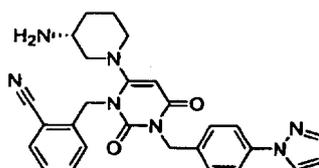
2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(4-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo (19). El compuesto 19 del título se preparó por los procedimientos utilizados en la preparación del compuesto 17, con la excepción de que se utilizó bromuro de *p*-ciano-bencilo en lugar de bromuro de *m*-ciano-bencilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,70 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 3 H), 7,46 (m, 3 H), 7,29 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 5,47 (s, 1 H), 5,16 - 5,36 (ABq, *J*=51,1, 14,7 Hz, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 3,36 - 3,47 (m, 2 H), 2,90 - 3,07 (m, 2 H), 2,79 (s, 1 H), 2,15 (s, 1 H), 1,95 (s, 1 H), 1,73 (s, 2 H). MS (ES) [*m*+*H*] calc. para C₂₅H₂₅N₆O₂, 441,2; obtenido 441,2.

Compuesto 20



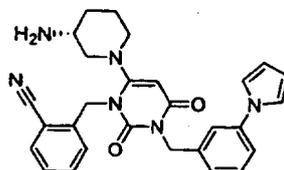
2-[6-(3-amino-piperidin-1-yl)-3-(1H-benzimidazol-2-ylmetil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ylmetil]-benzoniitrilo (20). El compuesto 20 se preparó por los procedimientos utilizados en la preparación del compuesto 17, con la excepción de que se utilizó 2-clorometil benzimidazol en lugar de bromuro de *m*-ciano-bencilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,67 (d, *J*=3,0 Hz, 1 H), 7,65-7,56 (m, 2 H), 7,47 (d, *J*=3,3 Hz, 2 H), 7,46 (d, *J*=3,3 Hz, 1 H), 7,37-7,40 (m, 2 H), 5,52 (s, 3 H), 5,23 (s, 2 H), 3,51 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 3,36 (m, 1 H), 2,87 - 2,92 (m, 2 H), 2,64 - 2,72 (m, 1 H), 2,09 (m, 1H), 1,76 (m, 1 H), 1,52 - 1,64 (m, 2H). MS (ES) [m+H] calc. para C₂₅H₂₆N₇O₂, 456,2; obtenido 456,2.

Compuesto 21



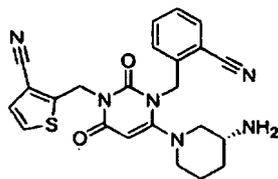
2-[6-[3(R)-amino-piperidin-1-yl]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1-yl-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ylmetil]-benzoniitrilo (21). El compuesto 21 del título se preparó por los procedimientos utilizados en la preparación del compuesto 17, con la excepción de que se utilizó 1-(4-bromometil-fenil)-1H-pirazol en lugar de bromuro de *m*-ciano-bencilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,90 (d, *J*=2,5 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 3 H), 7,43-7,37 (m, 3 H), 7,22 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,47 (t, *J*=2 Hz, 1 H), 5,43 (s, 1 H), 5,14 - 5,30 (ABq, *J*=41,2, 16,4 Hz, 2 H), 5,05 (s, 2 H), 3,32-3,40 (m, 2H), 2,96 (m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 2,70 (m, 1 H), 2,10 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 1,66 (s, 2 H). MS (ES) [m+H] calc. para C₂₇H₂₈N₇O₂, 482,2; obtenido 482,2.

Compuesto 22



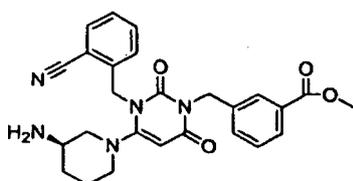
2-[6-[3(R)-amino-piperidin-1-yl]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-yl-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ylmetil]-benzoniitrilo (22). El compuesto 22 del título se preparó por los procedimientos utilizados en la preparación del compuesto 17, con la excepción de que se utilizó 1-(3-bromometil-fenil)-1H-pirrol en lugar de bromuro de *m*-ciano-bencilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,59 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,24 - 7,36 (m, 4 H), 7,21 (t, *J*=7,6 Hz, 2 H), 7,02 (t, *J*=2,1 Hz, 2 H), 6,32 (t, *J*=2,0 Hz, 2 H), 5,42 (s, 1 H), 5,11 - 5,20 (ABq, *J*=44,7, 15,9 Hz, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 3,36 (m, 2 H), 2,98 (m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 2,70 (m, 1 H), 2,10 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 1,73 - 1,58 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calc. para C₂₈H₂₉N₆O₂, 481,2; obtenido 481,2.

Compuesto 23



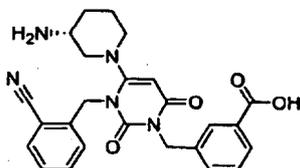
6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofeno-3-carbonitrilo (23). El compuesto 23 del título se preparó por los procedimientos utilizados en la preparación del compuesto 17, con la excepción de que se utilizó 2-bromometil-tiofeno-3-carbonitrilo en lugar de bromuro de *m*-ciano-bencilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,65 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,57 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,40 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,25 (dd, *J*=5,3, 1,3 Hz, 1 H), 7,11 (dd, *J*=5,3, 1,0 Hz, 1 H), 5,45 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 5,15 - 5,33 (ABq, *J*=45,0, 15,5 Hz, 2 H), 3,38 (bd, *J*=10,1 Hz, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 2,72 (s, 1 H), 2,12 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 1,83 - 1,93 (m, 1 H), 1,61 - 1,72 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calc. para C₂₃H₂₃N₆O₄, 447,1; obtenido 447,1.

Compuesto 24



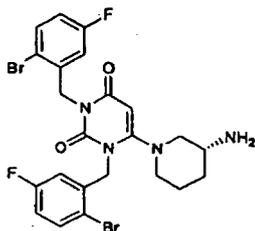
Éster metílico del ácido 3-{4-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico (24). El compuesto 24 del título se preparó por los procedimientos utilizados en la preparación del compuesto 17, con la excepción de que se utilizó el éster metílico del ácido 3-bromometil-benzoico en lugar de bromuro de *m*-ciano-bencilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,99 (s, 1 H), 7,91 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J*=7,9 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,34 (t, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,23 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 5,12 - 5,31 (ABq, *J*=43,7, 15,9 Hz, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,31 - 3,39 (m, 2 H), 2,98 (d, *J*=11,9 Hz, 1 H), 2,87 (m, 1 H), 2,71 (m, 1 H), 2,11 (m, 1 H), 1,89 (m, 1 H), 1,73 - 1,59 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calc. para C₂₆H₂₈N₅O₄, 474,2; obtenido 474,2.

Compuesto 25



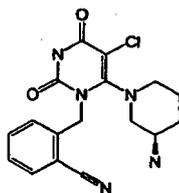
Ácido 3-{4-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico (25). Una mezcla en bruto del compuesto 24 (~50 mg) se trató con LiOH en THF-agua (10:1) para dar el compuesto 25 del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,90 (s, 1 H), 7,86 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,50 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J*=7,3 Hz, 1 H), 7,26 - 7,36 (m, 2H), 7,17 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 5,39 (s, 1 H), 5,10 - 5,25 (ABq, *J*=36,9, 15,5 Hz, 2 H), 5,03 (s, 2 H), 3,31 (m, 2 H), 2,95 (m, 1 H), 2,81 (m, 1 H), 2,64 (m, 1 H), 2,07 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 1,51 - 1,68 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calc. para C₂₅H₂₆N₅O₄, 460,2; obtenido 460,2.

Compuesto 26



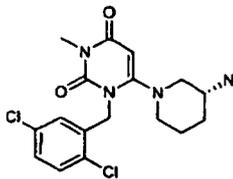
6-[3-(R)-amino-piperidin-1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona (26). El compuesto del título se preparó a partir de 1 por dibencilación, utilizando el procedimiento para la preparación de 2, con la excepción de que se utilizó bromuro de 2-bromo-5-fluoro-bencilo en lugar de α -bromo-*o*-tolunitrilo, seguido de tratamiento con 3-(R)-amino-piperidina en las condiciones descritas en la preparación del compuesto 4. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 - CD_3OD 10:1): δ 7,42 (dd, $J=8,6, 5,3$ Hz, 2 H), 7,11 - 7,08 (dd, $J=9,1, 2,2$ Hz, 1 H), 7,06 (dd, $J=9,3, 2,8$ Hz, 1 H), 6,78 - 6,84 (m, 2 H), 5,71 (s, 1 H), 5,29 (s, 4 H), 4,22 (d, $J=11,1$ Hz, 1 H), 3,82 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 3,07 - 3,24 (m, 3 H), 2,06 (m, 1 H), 1,75 - 1,83 (m, 1 H), 1,63 - 1,72 (m, 1 H), 1,50 - 1,59 (m, 1 H). MS (ES) [m+H] calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 583,01; obtenido 583,01.

Compuesto 27



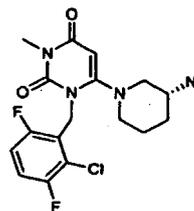
2-[6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-5-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo (27). El compuesto 4 (100 mg) en THF (2 ml) se trató con HCl 4 M en dioxanos (1 ml) a t.a. durante 1 h., se concentró y a continuación se purificó por LC-MS para dar el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ ppm 12,0 (s, 1 H), 7,88 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,68 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,49 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 5,09 - 5,21 (m, 2 H), 3,17 (m, 2 H), 2,96 (t, $J=11,1$ Hz, 1 H), 2,86 (d, $J=10,6$ Hz, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 1,90 (d, $J=11,6$ Hz, 1 H), 1,57 (d, $J=13,1$ Hz, 1 H), 1,19 - 1,31 (m, 1 H), 1,03 - 1,15 (m, 1 H). MS (ES) [m+H] calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_2$, 360,1; obtenido, 360,1.

Compuesto 28



6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2,5-di-cloro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (28). El compuesto del título se preparó a partir del compuesto 1 utilizando los mismos procedimientos que en la preparación del compuesto 10, con la excepción de que se utilizó el bromuro de 2,5-di-cloro-bencilo en lugar del bromuro de 2-bromo-5-fluoro-bencilo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 - CD_3OD 10:1): δ ppm 7,50 (d, $J=8,6$, 1 H), 7,39 (dd, $J=8,3, 2,526$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H), 5,41 (s, 1 H), 5,01 - 49,3 (ABq, $J=41,9, 16,2$ Hz, 2H), 3,25 (m, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 2,85 (m, 1 H), 2,76 (m, 1 H), 2,67 (m, 1 H), 1,91 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,45 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$, 383,1; obtenido 383,1.

Compuesto 29



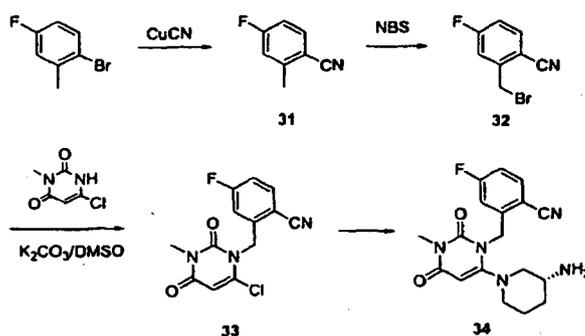
6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-3,6-di-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (29). El compuesto del título se preparó a partir del compuesto 1 utilizando los mismos procedimientos que en la preparación del compuesto 10, con la excepción de que se utilizó el bromuro de 2-cloro-3,6-di-fluoro-bencil en lugar de bromuro de 2-bromo-5-fluoro-bencilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ ppm 6,98 - 7,06 (m, 2 H), 6,90 (m, 2 H), 5,31 (s, 1 H), 5,01 - 5,20 (ABq, $J=24,2, 14,4$ Hz, 2 H), 3,28 - 3,37 (m, 2 H), 3,13 (s, 3 H), 3,01 - 2,94 (m, 1 H), 2,6 - 2,9 (m, 2 H), 2,10 (m, 1 H), 1,92 (m, 2 H), 1,73 (s, 1 H), 1,6 - 1,75 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calc. para C₁₇H₂₀ClF₂N₄O₂, 385,1; obtenido 385,1.

Compuesto 30



(R)-2-((6-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo (30). El 2-(6-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-4-fluorobenzonitrilo (300 mg, 1,0 mmoles), dihidrocloruro de (R)-3-amino-3-metil-piperidina (266 mg, 1,4 mmoles) y bicarbonato sódico (500 mg, 5,4 mmoles) se agitaron en un tubo sellado en EtOH (3 ml) a 100°C durante 2 h. El compuesto final se obtuvo como sal TFA después de la purificación por HPLC. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,78-7,83 (m, 1H), 7,14-7,26 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 5,12 - 5,36 (ABq, 2H, $J = 105,2, 15,6$ Hz), 3,21 (s, 1H), 2,72-3,15 (m, 4H), 1,75-1,95 (m, 4H), 1,39 (s, 3H). MS (ES) [m+H] calc. para C₁₉H₂₂FN₃O₂, 372,41; obtenido 372,41.

Compuesto 34



4-fluoro-2-metilbenzonitrilo (31). Una mezcla de 2-bromo-5-fluorotolueno (3,5 g, 18,5 mmoles) y CuCN (2 g, 22 mmoles) en DMF (100 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con hexano. Los productos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente para dar el producto 31 (60% de rendimiento). RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (dd, $J=5,6, 8,8$ Hz, 1H), 6,93-7,06 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

2-bromometil-4-fluorobenzonitrilo (32). Una mezcla de 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo (2 g, 14,8 mmoles), NBS (2,64 g, 15 mmoles) y AIBN (100 mg) en CCl₄ se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente. Se eliminó el sólido por filtración. La solución orgánica se concentró para proporcionar el producto en bruto como un aceite, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,68 (dd, $J=5,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J=2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 4,6 (s, 2H).

ES 2 310 704 T3

2-(6-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-4-fluoro-benzonitrilo (33). Una mezcla de 3-metil-6-clorouracilo en bruto (0,6 g, 3,8 mmoles), 2-bromometil-4-fluorobenzonitrilo (0,86 g, 4 mmoles) y K_2CO_3 (0,5 g, 4 mmoles) en DMSO (10 ml) se agitó a 60°C durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los productos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna. Se obtuvieron 0,66 g del producto (rendimiento: 60%). RMN- 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,73 (dd, $J=7,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 7,11-7,17 (m, 1H), 6,94 (dd, $J=2,0, 9,0$ Hz, 1H), 6,034 (s, 2H), 3,39 (s, 3H). MS (ES) [m+H] calc. para $C_{13}H_9ClFN_3O_2$, 293,68; obtenido 293,68.

2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo (34). 2-(6-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-4-fluoro-benzonitrilo (300 mg, 1,0 mmoles), dihidrocloruro de (R)-3-amino-piperidina (266 mg, 1,5 mmoles) y bicarbonato sódico (500 mg, 5,4 mmoles) se agitaron en un tubo sellado en EtOH (3 ml) a 100°C durante 2 h. Se obtuvo el compuesto final como sal TFA después de purificación por HPLC. RMN- 1H (400 MHz, CD_3OD): δ 7,77-7,84 (m, 1H), 7,16-7,27 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 5,17-5,34 (ABq, 2H, $J=35,2, 15,6$ Hz), 3,33-3,47 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,98-3,08 (m, 1H), 2,67-2,92 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H), 1,51-1,79 (m, 2H). MS (ES) [m+H] calc. para $C_{18}H_{20}FN_5O_2$, 357,38; obtenido 357,38.

4. Ejemplos de ensayos *in vitro*

Las actividades inhibitoras de la proteasa de los inhibidores de DPP-IV pueden determinarse fácilmente por los procedimientos conocidos por los expertos en la materia ya que se conocen ensayos *in vitro* adecuados para medir la actividad de la proteasa y la inhibición de la misma mediante compuestos de ensayo. Los ejemplos de ensayos que pueden utilizarse para medir la actividad y la selectividad inhibitora de la proteasa se indican a continuación.

Ensayo de DPP-IV

Se prepararon soluciones de compuestos de ensayo en concentraciones variables (concentración final ≤ 10 mM) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y a continuación se diluyeron en tampón de ensayo que comprende: Tris 20 mM, pH 7,4; KCl 20 mM; y 0,1 mg/ml de BSA. Se añadió DPP-IV humana (concentración final 0,1 nM) a las diluciones y se preincubó durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de que se iniciara la reacción con A-P-7-amido-4-trifluorometilcumarina (AP-AFC; concentración final 10 μM). El volumen total de la mezcla de reacción fue de 10 a 100 μl dependiendo de los formatos de ensayo utilizados (placas de 384 ó 96 pocillos). La reacción fue prolongada cinéticamente (excitación $\lambda=400$ nm; emisión $\lambda=505$ nm) durante 5 a 10 minutos o se midió un punto final después de 10 minutos. Se calcularon las constantes de inhibición (IC_{50}) de las curvas de progreso enzimático utilizando modelos matemáticos habituales.

Ensayo con FAP α

Se prepararon soluciones de los compuestos de ensayo en concentraciones variables (concentración final ≤ 10 mM) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y a continuación se diluyeron en tampón de ensayo que comprende: Tris 20 mM, pH 7,4; KCl 20 mM; y 0,1 mg/ml de BSA. Se añadió FAP α humana (concentración final 2 nM) a las diluciones y se preincubó durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de que se iniciara la reacción con A-P-7-amido-4-trifluorometilcumarina (AP-AFC; concentración final 40 μM). El volumen total de la mezcla de reacción fue de 10 a 100 μl dependiendo de los formatos de ensayo utilizados (placas de 384 ó 96 pocillos). La reacción fue prolongada cinéticamente (excitación $\lambda=400$ nm; emisión $\lambda=505$ nm) durante 5 a 10 minutos o se midió un punto final después de 10 minutos. Se calcularon las constantes de inhibición (IC_{50}) de las curvas de progreso enzimático utilizando modelos matemáticos habituales.

Ensayo con PREP

Se prepararon soluciones de los compuestos de ensayo en concentraciones variables (concentración final ≤ 10 mM) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y a continuación se diluyeron en tampón de ensayo que comprende: fosfato sódico 20 mM, pH 7,4; EDTA 0,5 mM; DTT 0,5 mM; y 0,1 mg/ml de BSA. Se añadió PREP (E.C3.4.21 de *Flavobacterium meningosepticum*; concentración final 0,2 nM) a las diluciones. El PREP y el compuesto se preincubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de que se iniciara la reacción con Z-G-P-AMC (concentración final 10 μM). El volumen total de la mezcla de reacción fue de 10 a 100 μl dependiendo de los formatos de ensayo utilizados (placas de 384 ó 96 pocillos). La reacción fue prolongada cinéticamente (excitación $\lambda=375$ nm; emisión $\lambda=460$ nm) durante 10 minutos o se midió un punto final después de 10 minutos. Se calcularon las constantes de inhibición (IC_{50}) de las curvas de progreso enzimático utilizando modelos matemáticos habituales.

Ensayo con triptasa

Se prepararon soluciones de los compuestos de ensayo en concentraciones variables (concentración final ≤ 10 mM) en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y a continuación se diluyeron en tampón de ensayo que comprende: Hepes

ES 2 310 704 T3

100 mM, pH 7,4; Brij35 al 0,01%; y glicerol al 10%. Se añadió triptasa (rh Lung beta; concentración final 0,1 nM) a las diluciones y se preincubó con el compuesto durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción enzimática se inició con 25 μ M Z-lys-SBzl y DTNB 400 μ M. El volumen total de la mezcla de reacción fue de 100 μ l en placas de 96 pocillos Costar A/2. La reacción fue prolongada por colorimetría ($\lambda=405$ nm) durante 10 minutos. Se calcularon las constantes de inhibición (IC_{50}), de las curvas de progreso enzimático utilizando modelos matemáticos habituales.

Se ensayaron los compuestos de la invención según los ensayos descritos anteriormente para la inhibición de la proteasa y se observó que presentaban actividad inhibidora de DPP-IV selectiva. Por ejemplo, se descubrió que los compuestos de la invención inhiben la actividad de DPP-IV a concentraciones que son por lo menos 50 veces inferiores a las concentraciones requeridas para producir un inhibidor equiactivo de la actividad de la proteasa para FAP α . Las constantes de inhibición aparentes (K_i) para los compuestos de la invención, frente a DPP-IV, están comprendidas en el intervalo desde aproximadamente 10^{-9} M a aproximadamente 10^{-5} M.

15

20

25

30

35

40

45

50

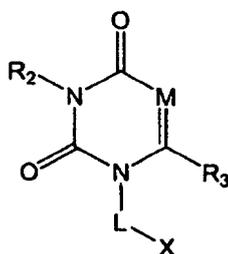
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que comprende:

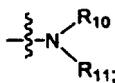


en la que

M es CR₄;

R₂ es hidrógeno o se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), cicloalquilo(C₃₋₁₂)alquilo(C₁₋₅), heterocicloalquil(C₃₋₁₂)alquil(C₁₋₅), heterocicloalquil(C₃₋₁₂), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloaril(C₉₋₁₂), heterobicicloaril(C₄₋₁₂), heterobicicloaril(C₄₋₁₂)alquil(C₁₋₅), carbonilalquil(C₁₋₃), tiocarbonilalquil(C₁₋₃), sulfonilalquil(C₁₋₃), sulfinilalquil(C₁₋₃), iminoalquil(C₁₋₃), amino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₃ comprende la fórmula,



siendo seleccionados R₁₀ y R₁₁ cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, perhaloalquil(C₁₋₁₀), amino, alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloarilo(C₉₋₁₂), heterobicicloarilo(C₄₋₁₂), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, sustituido o no sustituido cada uno, o R₁₀ y R₁₁ se consideran conjuntamente para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno sustituido o no sustituido;

R₄ es hidrógeno o se selecciona de entre el grupo constituido por halo, perhaloalquil(C₁₋₁₀), amino, amino, ciano, tio, alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), sulfonilalquilo(C₁₋₃), sulfinilalquilo(C₁₋₃), iminoalquilo(C₁₋₃), hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, sustituido o no sustituido cada uno; y

-L-X considerados conjuntamente se seleccionan de entre el grupo constituido por -(CH₂)-(2-ciano)fenilo; -(CH₂)-(3-ciano)fenilo; -(CH₂)-(2-hidroxi)fenilo; -(CH₂)-(3-hidroxi)fenilo; -(CH₂)-(2-alqueni)fenilo; -(CH₂)-(3-alqueni)fenilo; -(CH₂)-(2-alquini)fenilo; -(CH₂)-(3-alquini)fenilo; -(CH₂)-(2-metoxi)fenilo; -(CH₂)-(3-metoxi)fenilo; -(CH₂)-(2-nitro)fenilo; -(CH₂)-(3-nitro)fenilo; -(CH₂)-(2-carboxi)fenilo; -(CH₂)-(3-carboxi)fenilo; -(CH₂)-(2-carboxamido)fenilo; -(CH₂)-(3-carboxamido)fenilo; -(CH₂)-(2-sulfonamido)fenilo; -(CH₂)-(3-sulfonamido)fenilo; -(CH₂)-(2-tetrazolil)fenilo; -(CH₂)-(3-tetrazolil)fenilo; -(CH₂)-(2-aminometil)fenilo; -(CH₂)-(3-aminometil)fenilo; -(CH₂)-(2-hidroximetil)fenilo; -(CH₂)-(3-hidroximetil)fenilo; -(CH₂)-(2-fenil)fenilo; -(CH₂)-(3-fenil)fenilo; -(CH₂)-(2-halo)fenilo; -(CH₂)-(3-halo)fenilo; -(CH₂)-(2-CONH₂)fenilo; -(CH₂)-(3-CONH₂)fenilo; -(CH₂)-(2-CONH(alquil(C₁₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(3-CONH(alquil(C₁₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(2-CO₂(alquil(C₁₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(3-CO₂(alquil(C₁₋₇)))fenilo; -(CH₂)-(2-NH₂)fenilo; -(CH₂)-(3-NH₂)fenilo; -(CH₂)-(2-alquil(C₃₋₇))fenilo; -(CH₂)-(3-alquil(C₃₋₇))fenilo; -(CH₂)-(2-cicloalquil(C₃₋₇))fenilo; -(CH₂)-(3-cicloalquil(C₃₋₇))fenilo; -(CH₂)-(2-aril)fenilo; -(CH₂)-(3-aril)fenilo; -(CH₂)-(2-heteroaril)fenilo; -(CH₂)-(3-heteroaril)fenilo; -(CH₂)-2-bromo-5-fluorofenilo; -(CH₂)-2-cloro-5-fluorofenilo; -(CH₂)-2-ciano-5-fluorofenilo; -(CH₂)-2,5-diclorofenilo; -(CH₂)-2,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2,5-dibromofenilo; -(CH₂)-2-bromo-3,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2-cloro-3,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2,3,5-trifluorofenilo; -(CH₂)-2,3,5,6-tetrafluorofenilo; -(CH₂)-2-bromo-3,5,6-trifluorofenilo; -(CH₂)-2-cloro-3,5,6-trifluorofenilo; -(CH₂)-2-ciano-3,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2-ciano-3,5,6-trifluorofenilo; -(CH₂)-(2-heterocicloalquil)fenilo; y -(CH₂)-(3-heterocicloalquil)fenilo, cada uno sustituido o no sustituido.

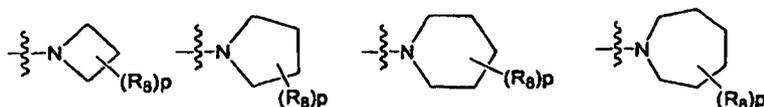
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₃ es un anillo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido.

ES 2 310 704 T3

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R_3 es un heterocicloalquilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros sustituido o no sustituido.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R_3 es un heteroarilo sustituido o no sustituido.

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R_3 se selecciona de entre el grupo constituido por



en el que p es de 0 a 12 y cada R_8 se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por halo, perhaloalquil (C_{1-10}), CF_3 , ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, alcoxilo, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_3 es un heteroarilo sustituido o no sustituido seleccionado de entre el grupo constituido por furano, tiofeno, pirrol, pirazol, triazol, isoxazol, oxazol, tiazol, isotiazol, oxadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, benzofurano, isobenzofurano, benzotiofeno, isobenzotiofeno, imidazol, benzimidazol, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, cinnolina, quinazolina, naftiridina, piridopiridina, quinoxalina, ftalazina y benzotiazol, cada uno sustituido o no sustituido.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_3 está sustituido de manera que R_3 comprende un sustituyente seleccionado de entre el grupo constituido por una amina primaria, secundaria o terciaria, un heterocicloalquilo que comprende un átomo de nitrógeno del anillo y un heteroarilo que comprende un átomo de nitrógeno del anillo.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_3 comprende un átomo de nitrógeno básico puede interactuar con una cadena lateral de ácido carboxílico de un resto del sitio activo de una proteína.

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que el nitrógeno básico de R_3 se separa del átomo del anillo al que está fijado R_3 por entre 1 a 5 átomos.

10. Compuesto según la reivindicación 8, en el que el átomo de nitrógeno básico forma parte de una amina primaria, secundaria o terciaria.

11. Compuesto según la reivindicación 8, en el que el átomo de nitrógeno básico es un átomo de nitrógeno del anillo de un heterocicloalquilo o un heteroarilo.

12. Compuesto según la reivindicación 5, en el que por lo menos un R_8 comprende un átomo de nitrógeno básico que puede interactuar con una cadena lateral de ácido carboxílico de un resto del sitio activo de una proteína.

13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que el átomo de nitrógeno básico forma parte de una amina primaria, secundaria o terciaria.

14. Compuesto según la reivindicación 12, en el que el átomo de nitrógeno básico es un átomo de nitrógeno del anillo de un heterocicloalquilo que comprende un átomo de nitrógeno del anillo o un heteroarilo que comprende un átomo de nitrógeno del anillo.

15. Compuesto según la reivindicación 5, en el que por lo menos un R_8 es una amina primaria, secundaria o terciaria.

16. Compuesto según la reivindicación 5, en el que por lo menos un R_8 es un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido que comprende un átomo de nitrógeno del anillo o un heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende un átomo de nitrógeno del anillo.

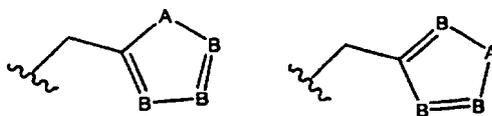
17. Compuesto según la reivindicación 5, en el que por lo menos un R_8 se selecciona de entre el grupo constituido por $-NH_2$, $-NH(\text{alquil } C_{1-5})$, $-N(\text{alquil } C_{1-5})_2$, piperazina, imidazol y piridina.

18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_3 se selecciona de entre el grupo constituido por 3-amino-piperidinil-1-ilo, 3-aminometil-pirrolidin-1-ilo, 3-aminoazetidil-1-ilo, 3-amino-3-metilpiperidin-1-ilo, 3-aminohexahidroazepin-1-ilo, 3-amino-ciclohex-1-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, 3-amino-pirrolidin-1-ilo, R-3-aminopiperidin-1-ilo, R-3-amino-3-metilpiperidin-1-ilo, y 3-amino-pirrolidin-1-ilo, cada uno sustituido o no sustituido.

ES 2 310 704 T3

19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₄ se selecciona de entre el grupo constituido por

5



10 en el que

A es S, O o NR₂₄;

15

B es CR₂₃ o N;

20

R₂₃ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, perhaloalquil(C₁₋₁₀), amino, tio, ciano, CF₃, nitro, alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloarilo(C₉₋₁₂), heterobicicloarilo(C₈₋₁₂), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo imino, grupo carbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

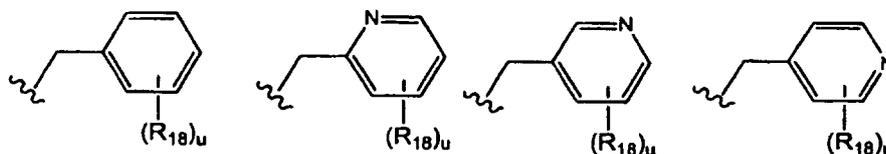
25

R₂₄ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, perhaloalquil(C₁₋₁₀), amino, alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloarilo(C₉₋₁₂), heterobicicloarilo(C₈₋₁₂), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo imino, grupo carbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

30

20. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₄ se selecciona de entre el grupo constituido por

35



40

en las que u es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

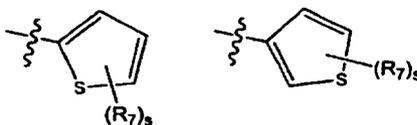
45

cada R₁₈ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por halo, perhaloalquil(C₁₋₁₀), CF₃, alquilo(C₁₋₁₀), alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

50

21. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₄ se selecciona de entre el grupo constituido por

55



en las que

60

s es 0, 1, 2 ó 3; y

65

cada R₇ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por halo, perhaloalquil(C₁₋₁₀), CF₃, alquilo(C₁₋₁₀), alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

22. Compuesto según la reivindicación 21, en el que dos R₇ se consideran conjuntamente para formar un anillo condensado sustituido o no sustituido.

ES 2 310 704 T3

23. Compuesto según la reivindicación 21, en el que dos R₇ se consideran conjuntamente para formar un anillo en puente sustituido o no sustituido.

24. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₂ es un alquilo (C₁₋₁₀) sustituido o no sustituido.

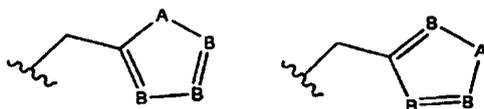
25. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₂ es un alquilo (C₁₋₄) sustituido o no sustituido.

26. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₂ es -Y-Z, en el que

Y es un enlazador que proporciona 1, 2 ó 3 átomos de separación entre Z y el anillo al que Y está fijado, en el que los átomos del enlazador que proporcionan la separación se seleccionan de entre el grupo constituido por carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre; y

Z es hidrógeno o se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloarilo(C₉₋₁₂), heterobicicloarilo(C₄₋₁₂), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), sulfonilalquilo(C₁₋₃), sulfinilalquilo(C₁₋₃), iminoalquilo(C₁₋₃), amino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, alqueno, alquino, grupo carbonilo, ciano, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

27. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₂ se selecciona de entre el grupo constituido por



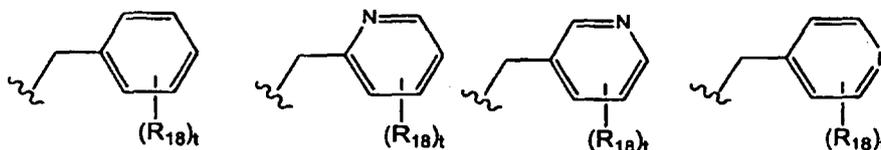
en las que A es S, O o NR₂₄;

B es CR₂₃ o N;

R₂₃ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, perhaloalquil(C₁₋₁₀), amino, tio, ciano, CF₃, nitro, alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloarilo(C₉₋₁₂), heterobicicloarilo(C₈₋₁₂), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo imino, grupo carbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

R₂₄ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, perhaloalquil(C₁₋₁₀), amino, alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloarilo(C₉₋₁₂), heterobicicloarilo(C₈₋₁₂), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo imino, grupo carbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

28. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₂ se selecciona de entre el grupo constituido por



en las que

t es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5; y

cada R₁₈ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por halo, perhaloalquil(C₁₋₁₀), CF₃, alquilo(C₁₋₁₀), alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido.

ES 2 310 704 T3

29. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, seleccionado de entre el grupo constituido por:

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

5 2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

10 2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-yodo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

15 6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

20 6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

2-{6-[azepan-3(±)-ilamino]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

25 2-{6-[3(±)-amino-azepan-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-[6-(2-amino-etilamino)-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo;

30 2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(4-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

35 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

40 2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofen-3-carbonitrilo;

45 éster metílico del ácido 3-{4-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico;

ácido 3-{4-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico;

50 6-[3-amino-piperidin-1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-1H-pirimidin-2,4-diona;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-5-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

55 6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2,5-*di*-cloro-bencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-3,6-*di*-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

60 (R)-2-((6-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo; y

2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrilo.

65 30. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, seleccionado de entre el grupo constituido por:

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

ES 2 310 704 T3

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo;

5 2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-yodo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

10

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

15

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo;

20

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(4-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo;

25

2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzocitrilo;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo;

30

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo;

35

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofen-3-carbonitrilo;

éster metálico del ácido 3-{4-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico;

40

ácido 3-{4-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona; y

45

2-[6-(3(R)-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzocitrilo.

31. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en el que el compuesto está en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

50

32. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en el que el compuesto está presente en una mezcla de estereoisómeros.

55

33. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en el que el compuesto comprende un solo estereoisómero.

34. Compuesto según la reivindicación 1, constituido por 2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo.

60

35. Compuesto según la reivindicación 1, constituido por una sal benzoato de 2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo.

36. Compuesto según la reivindicación 1, constituido por 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzocitrilo.

65

37. Compuesto según la reivindicación 1, constituido por una sal succinato de 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzocitrilo.

ES 2 310 704 T3

38. Composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37.

39. Composición farmacéutica según la reivindicación 38, en la que la composición es una formulación sólida adaptada para la administración oral.

40. Composición farmacéutica según la reivindicación 38, en la que la composición es un comprimido.

41. Composición farmacéutica según la reivindicación 38, en la que la composición es una formulación líquida adaptada para la administración oral.

42. Composición farmacéutica según la reivindicación 38, en la que la composición es una formulación líquida adaptada para la administración parenteral.

43. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en la que la composición está adaptada para la administración por una vía seleccionada de entre el grupo constituido por las vías oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, por inhalación, vaginal, intraocular, por suministro local (por ejemplo mediante catéter o endoprótesis vascular), subcutánea, intradiposa intrarticular, y intratecal.

44. Kit que comprende:

un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37; e

instrucciones que comprenden una o más formas de información seleccionadas de entre el grupo constituido por indicar un estado patológico para el que se debe administrar el compuesto, información sobre el almacenamiento del compuesto, información de la dosificación de instrucciones con respecto a cómo administrar el compuesto.

45. Kit según la reivindicación 44, en el que el kit comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.

46. Artículo de preparación que comprende:

un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37; y

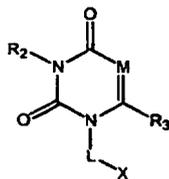
materiales de embalaje.

47. Artículo de preparación según la reivindicación 46, en el que el material de embalaje comprende un recipiente para alojar el compuesto.

48. Artículo de preparación según la reivindicación 47, en el que el recipiente comprende una etiqueta que indica uno o más elementos de entre el grupo constituido por un estado patológico para el que se administra el compuesto, información sobre el almacenamiento, información sobre la dosificación e instrucciones con respecto a cómo administrar la composición.

49. Artículo de preparación según la reivindicación 46, en el que el artículo de preparación comprende el compuesto en una forma de dosis múltiple.

50. Procedimiento para producir una pirimidin-diona de fórmula:

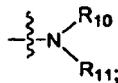


en la que

M es CR₄;

R₂ es hidrógeno o se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), cicloalquilo(C₃₋₁₂)alquilo(C₁₋₅), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂)alquilo(C₁₋₅), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloaril(C₉₋₁₂), heterobicicloaril(C₄₋₁₂), heterobicicloaril(C₄₋₁₂)alquilo(C₁₋₅), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), sulfonilalquilo(C₁₋₃), sulfinilalquilo(C₁₋₃), iminoalquilo(C₁₋₃), amino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido;

R₃ comprende la fórmula



5

R₄ es hidrógeno o se selecciona de entre el grupo constituido por halo, perhaloalquil(C₁₋₁₀), amino, amino, ciano, tio, alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, carbonilalquilo (C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), sulfonilalquilo(C₁₋₃), sulfinilalquilo(C₁₋₃), iminoalquilo(C₁₋₃), hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

10

-L-X considerados conjuntamente se seleccionan de entre el grupo constituido por -(CH₂)-(2-ciano)fenilo; -(CH₂)-(3-ciano)fenilo; -(CH₂)-(2-hidroxilo)fenilo; -(CH₂)-(3-hidroxilo)fenilo; -(CH₂)-(2-alquenoil)fenilo; -(CH₂)-(3-alquenoil)fenilo; -(CH₂)-(2-alquinoil)fenilo; -(CH₂)-(3-alquinoil)fenilo; -(CH₂)-(2-metoxi)fenilo; -(CH₂)-(3-metoxi)fenilo; -(CH₂)-(2-nitro)fenilo; -(CH₂)-(3-nitro)fenilo; -(CH₂)-(2-carboxi)fenilo; -(CH₂)-(3-carboxi)fenilo; -(CH₂)-(2-carboxamido)fenilo; -(CH₂)-(3-carboxamido)fenilo; -(CH₂)-(2-sulfonamido)fenilo; -(CH₂)-(3-sulfonamido)fenilo; -(CH₂)-(2-tetrazolil)fenilo; -(CH₂)-(3-tetrazolil)fenilo; -(CH₂)-(2-aminometil)fenilo; -(CH₂)-(3-aminometil)fenilo; -(CH₂)-(2-hidroximetil)fenilo; -(CH₂)-(3-hidroximetil)fenilo; -(CH₂)-(2-fenil)fenilo; -(CH₂)-(3-fenil)fenilo; -(CH₂)-(2-halo)fenilo; -(CH₂)-(3-halo)fenilo; -(CH₂)-(2-CONH₂)fenilo; -(CH₂)-(3-CONH₂)fenilo; -(CH₂)-(2-CONHalquil(C₁₋₇))fenilo; -(CH₂)-(3-CONHalquil(C₁₋₇))fenilo; -(CH₂)-(2-CO₂alquil(C₁₋₇))fenilo; -(CH₂)-(3-CO₂alquil(C₁₋₇))fenilo; -(CH₂)-(2-NH₂)fenilo; -(CH₂)-(3-NH₂)fenilo; -(CH₂)-(2-alquil(C₃₋₇))fenilo; -(CH₂)-(3-alquil(C₃₋₇))fenilo; -(CH₂)-(2-cicloalquil(C₃₋₇))fenilo; -(CH₂)-(3-cicloalquil(C₃₋₇))fenilo; -(CH₂)-(2-aril)fenilo; -(CH₂)-(3-aril)fenilo; -(CH₂)-(2-heteroaril)fenilo; -(CH₂)-(3-heteroaril)fenilo; -(CH₂)-2-bromo-5-fluorofenilo; -(CH₂)-2-cloro-5-fluorofenilo; -(CH₂)-2-ciano-5-fluorofenilo; -(CH₂)-2,5-diclorofenilo; -(CH₂)-2,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2,5-dibromofenilo; -(CH₂)-2-bromo-3,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2-cloro-3,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2,3,5-trifluorofenilo; -(CH₂)-2,3,5,6-tetrafluorofenilo; -(CH₂)-2-bromo-3,5,6-trifluorofenilo; -(CH₂)-2-cloro-3,5,6-trifluorofenilo; -(CH₂)-2-ciano-3,5-difluorofenilo; -(CH₂)-2-ciano-3,5,6-trifluorofenilo; -(CH₂)-(2-heterocicloalquil)fenilo; y -(CH₂)-(3-heterocicloalquil)fenilo, cada uno sustituido o no sustituido;

25

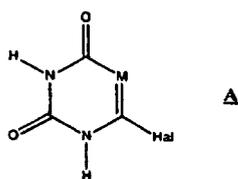
R₁₀ y R₁₁ se seleccionan cada uno independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, perhaloalquil (C₁₋₁₀), amino, alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloarilo(C₉₋₁₂), heterobicicloarilo(C₄₋₁₂), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, o R₁₀ y R₁₁ se consideran conjuntamente para formar un anillo de 4, 5, 6 ó 7 miembros, cada uno sustituido o no sustituido;

30

comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes:

(i) poner en contacto un compuesto de fórmula A

40



45

en la que Hal es halógeno;

50

con un compuesto de fórmula B

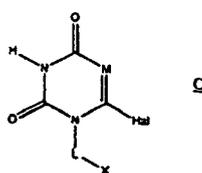
55



en la que LG es un grupo saliente; y LX es como se definió anteriormente;

en condiciones para producir un compuesto de fórmula C

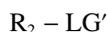
60



65

ES 2 310 704 T3

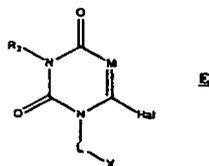
- (ii) poner en contacto el compuesto de fórmula C con un compuesto de fórmula D



D

en la que LG' es un grupo saliente;

en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula E;



en la que R₂ se selecciona de entre el grupo constituido por alquilo(C₁₋₁₀), cicloalquilo(C₃₋₁₂), cicloalquil(C₃₋₁₂)alquilo(C₁₋₅), heterocicloalquil(C₃₋₁₂)alquilo(C₁₋₅), heterocicloalquilo(C₃₋₁₂), arilalquilo(C₁₋₁₀), heteroarilalquilo(C₁₋₅), bicicloarilo(C₉₋₁₂), heterobicicloarilo(C₄₋₁₂), heterobicicloaril(C₄₋₁₂)alquilo(C₁₋₅), carbonilalquilo(C₁₋₃), tiocarbonilalquilo(C₁₋₃), sulfonilalquilo(C₁₋₃), sulfinilalquilo(C₁₋₃), iminoalquil(C₁₋₃), amino, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, arioxi, heteroariloxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido; y

- (iii) poner en contacto el compuesto de fórmula E con un compuesto de fórmula R₃-H en condiciones suficientes para producir la pirimidin-diona.

51. Procedimiento según la reivindicación 50, en el que el producto pirimidin-diona se convierte además en una sal de adición de ácido.

52. Procedimiento según la reivindicación 51, en el que la sal de adición de ácido se selecciona de entre el grupo constituido por acetato, citrato, hidrocloreuro, L-lactato, succinato, sulfato, p-toluensulfonato, bencensulfonato, benzoato, metansulfonato, naftileno-2-sulfonato, propionato, p-toluensulfonato, hidrobromato, hidroyodato, R-mandelato y L-tartrato.

53. Procedimiento según la reivindicación 50, en el que Hal se selecciona de entre el grupo constituido por Br, Cl y F en el compuesto de fórmula A.

54. Procedimiento según la reivindicación 50, en el que el grupo saliente LG se selecciona de entre el grupo constituido por Br, Cl y I.

55. Procedimiento según la reivindicación 50, en el que la etapa (ii) comprende además la adición de una base.

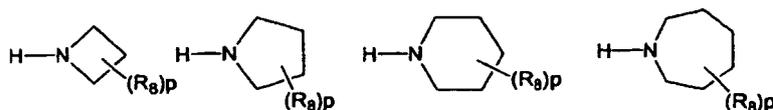
56. Procedimiento según la reivindicación 55, en el que la base es el carbonato potásico.

57. Procedimiento según la reivindicación 50, en el que el producto E se purifica además antes de someterlo a la etapa (iii).

58. Procedimiento según la reivindicación 57, en el que la purificación del producto E se realiza por lavados con disolvente y/o por cromatografía.

59. Procedimiento según la reivindicación 50, en el que R₃-H es una amina secundaria o un hidrocloreuro de amina.

60. Procedimiento según la reivindicación 50, en el que R₃-H se selecciona de entre el grupo constituido por



en las que p es de 0 a 12 y cada R₈ se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por halo, perhaloalquil(C₁₋₁₀), CF₃, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo, arilo, heteroarilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, arioxi, heteroariloxi, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, tio, alcoxi, grupo carbonilo, grupo imino, grupo sulfonilo y grupo sulfinilo, cada uno sustituido o no sustituido, o la sal del mono- o di-hidrocloreuro.

ES 2 310 704 T3

61. Procedimiento según la reivindicación 50, en el que la etapa iii) comprende además una etapa de purificación de lavado del producto con disolventes orgánicos o la mezcla de disolventes y/o por cromatografía en columna.

62. Procedimiento según la reivindicación 50, en el que M es CH.

5

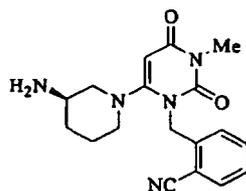
63. Procedimiento según la reivindicación 50, en el que M es CH, y en el que R₃ se selecciona de entre el grupo constituido por 3-amino-piperidinil-1-ilo, 3-aminometil-pirrolidin-1-ilo, 2-aminoazetidín-1-ilo, 3-amino-3-metilpiperidin-1-ilo, 3-aminohexahidroazepín-1-ilo, 3-amino-ciclohex-1-ilo, piperazin-1-ilo, homopiperazin-1-ilo, 3-amino-pirrolidin-1-ilo, R-3-aminopiperidin-1-ilo, R-3-amino-3-metilpiperidin-1-ilo y 3-amino-pirrolidin-1-ilo, cada uno sustituido o no sustituido.

10

64. Procedimiento según la reivindicación 50, en el que M es CH, y en el que R₂ es un alquilo (C₁₋₁₀) sustituido o no sustituido.

65. Procedimiento según la reivindicación 50, para producir una pirimidin-diona de fórmula

15



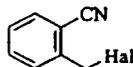
20

25

que comprende:

(i) mezclar la 6-cloro-1H-pirimidina-2,4-diona con un haluro de arilo de fórmula

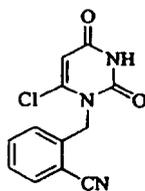
30



35

en la que Hal es Br, Cl o I, en condiciones suficientes para producir un compuesto de fórmula

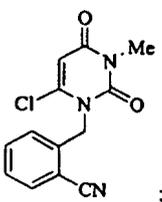
40



45

(ii) alquilar el producto anterior con un haluro de metilo en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula

50



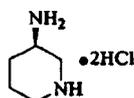
55

y

60

(iii) condensar el producto anterior con un compuesto de fórmula

65



ES 2 310 704 T3

66. Procedimiento para producir una pirimidin-diona según la reivindicación 65, que comprende además la formación de la sal de adición de ácido.

67. Procedimiento según la reivindicación 66, en el que la sal de adición de ácido es la sal benzoato.

68. Procedimiento según la reivindicación 50, en el que la pirimidin-diona se selecciona de entre el grupo constituido por:

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-yodo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

2-{6-[azepan-3(±)-ilamino]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3(±)-amino-azepan-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-[6-(2-amino-etilamino)-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(4-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofen-3-carbonitrilo;

éster metílico del ácido 3-{4-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico;

ácido 3-{4-[3-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-5-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2,5-di-cloro-bencil)-3-metil-1H-pirimidin-2,4-diona;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-3,6-di-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

(R)-2-((6-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)-4-fluorobenzonitrilo; y

6-[3-amino-piperidin-1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-1H-pirimidin-2,4-diona.

ES 2 310 704 T3

69. Procedimiento según la reivindicación 50, en el que la pirimidin-diona se selecciona de entre el grupo constituido por:

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-yodo-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-bencil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(4-ciano-bencil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo;

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-il-bencil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzocitrilo;

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofen-3-carbonitrilo;

éster metílico del ácido 3-{4-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico;

ácido 3-{4-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-bencil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzoico; y

6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-bencil)-1H-pirimidina-2,4-diona.

70. Procedimiento según la reivindicación 50, en el que la pirimidin-diona está presente en una mezcla de estereoisómeros.

71. Procedimiento según la reivindicación 50, en el que la pirimidin-diona comprende un solo estereoisómero.

72. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, para su utilización como medicamento.

73. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en la preparación de un medicamento para tratar el cáncer.

74. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en la preparación de un medicamento para tratar la diabetes tipo I o tipo II.

75. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en la preparación de un medicamento para tratar trastornos autoinmunitarios.

76. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad **caracterizada** porque presenta la activación o concentración inadecuada de linfocitos o de células hematopoyéticas.

ES 2 310 704 T3

77. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en la preparación de un medicamento para tratar la infección por el VIH.

5 78. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad **caracterizada** porque presenta síntomas de inmunodeficiencia.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIGURA 1

