

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 625**

51 Int. Cl.:
C07D 207/16 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05704327 .5**
96 Fecha de presentación: **01.02.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1712547**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.10.2006**

54 Título: **DERIVADOS DE BICICLO ÉSTER.**

30 Prioridad:
05.02.2004 JP 2004029856

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.03.2012

73 Titular/es:
**KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.
5, KANDASURUGADAI 2-CHOME, CHIYODA-KU
TOKYO 101-8311, JP**

72 Inventor/es:
**FUKUDA, Yasumichi;
ASAHINA, Yoshikazu;
OHATA, Kohei;
YOKOTA, Kazuya;
MURAKAMI, Koji y
MATSUI, Toshiyuki**

74 Agente: **Illescas Taboada, Manuel**

ES 2 375 625 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

Derivados de biciclo éster

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a derivados de biciclo éster y sales farmacéuticamente aceptables del mismo con una actividad inhibitoria de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) y que son útiles en la prevención y/o el tratamiento de la diabetes tipo II y de otras enfermedades que implican la DPP-IV.

10

TÉCNICA ANTERIOR

La dipeptidilpeptidasa IV (EC3.4.14.5, denominada en lo sucesivo "DPP-IV" o "CD26",) es una serin proteasa que hidroliza específicamente los polipéptidos que tienen prolina o alanina en la posición 2 en el extremo C-terminal de estos residuos aminoácidos, escindiendo los dipéptidos Xaa-Pro o Xaa-Ala del extremo N-terminal de los polipéptidos (Xaa puede ser cualquier aminoácido).

15

Una función biológica de la DPP-IV es la inactivación del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) hidrolizando el dipéptido del extremo N-terminal His-Ala del GLP-1 (documento no patente 1). Se piensa que el GLP-1 inactivado por la DPP-IV actúa como antagonista sobre los receptores del GLP-1, disminuyendo aún más la actividad fisiológica del GLP-1 (documento de patente 2). Se sabe que el GLP-1, una hormona peptídica secretada desde las células L endocrinas que se encuentran principalmente en el epitelio intestinal, actúa sobre las células β de los islotes pancreáticos de Langerhans de una manera dependiente del nivel de glucosa para estimular la secreción de insulina, disminuyendo así el nivel de glucosa en sangre (documentos no patente Nos. 3 y 4). Al tener la capacidad de estimular la biosíntesis de insulina y el crecimiento de las células β , el GLP-1 es un factor esencial para el mantenimiento de las células β (documentos no patente 5 y 6). Se ha descrito que el GLP-1 también actúa para estimular la utilización de glucosa por el tejido periférico y, cuando se administra intraventricularmente, disminuye la ingesta de alimentos y la motilidad del tracto gastrointestinal (documentos no patente 7 a 10).

20

25

30

Se cree que un inhibidor de la DPP-IV aumenta la actividad del GLP-1 suprimiendo la descomposición del GLP-1 innato. La mayor actividad del GLP-1 estimula la secreción de insulina y mejora el metabolismo de la glucosa. Por esta razón, se espera que los inhibidores de la DPP-IV sean agentes útiles en la prevención y/o el tratamiento de la diabetes, en particular la diabetes tipo II (documentos no patente 11 y 12). Se espera que los compuestos también sean eficaces en la prevención y/o el tratamiento de otras enfermedades que son causadas o agravadas por la disminución del metabolismo de la glucosa (por ejemplo, complicaciones diabéticas, hiperinsulinemia, hiperglucemia, metabolismo anormal de los lípidos y obesidad).

35

Las funciones de la DPP-IV en un cuerpo vivo distintas de la inactivación del GLP-1 y cómo la enzima está implicada en la aparición de diversas enfermedades han sido descritas en muchos informes tal como se describe más adelante.

40

(a) Los inhibidores de la DPP-IV y sus anticuerpos impiden la invasión del VIH en las células. La expresión de CD26 se reduce en las células T obtenidas de pacientes infectados por VIH-1 (documento no patente 13). La proteína Tat del VIH-1 se une a la DPP-IV (documento no patente 14).

45

(b) La DPP-IV está involucrada en las respuestas inmunes. Los inhibidores de la DPP-IV y sus anticuerpos suprimen el crecimiento de las células T estimuladas por los antígenos (documento no patente 15). Las células T estimuladas por los antígenos expresan un mayor nivel de DPP-IV (documento no patente 16). La DPP-IV está involucrada en la producción de citoquinas y otras funciones de las células T (documento no patente 17). La DPP-IV se une a la adenosin desaminasa (ADA) en la superficie de las células T (documento no patente 18).

50

(c) La expresión de la DPP-IV es mayor en los fibroblastos de la piel de pacientes con artritis reumatoide, psoriasis y liquen plano (documento no patente 19).

55

(d) Se observa gran actividad de la DPP-IV en pacientes con hipertrofia prostática benigna y en el homogenado del tejido prostático (documento no patente 20). La DPP-IV en el endotelio pulmonar actúa como molécula adhesiva para el cáncer de próstata y el cáncer de mama con metástasis pulmonar en ratas (documento no patente 21).

60

(e) La variante deficiente en DPP-IV de ratas F344 tiene menor presión sanguínea que las ratas F344 de tipo salvaje. La DPP-IV interactúa con una proteína que desempeña un papel crucial en la reabsorción del sodio por el riñón (documentos no patente 1 y 2).

(f) La inhibición de la actividad DPP-IV ofrece un procedimiento eficaz para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades mielosupresoras, mientras se espera que los agentes activadores de la DPP-IV sirvan como fármacos para aumentar el número de glóbulos blancos y/o el tratamiento de enfermedades infecciosas (documento de patente 3).

5

Estas observaciones indican que los inhibidores de la DPP-IV pueden ser agentes útiles en la prevención y/o el tratamiento de la diabetes (en particular, la diabetes tipo II) y/o de enfermedades distintas de las complicaciones diabéticas que implican la DPP-IV. Por ejemplo, se espera que los inhibidores de la DPP-IV sean útiles en la prevención y/o el tratamiento del SIDA después de la infección por VIH-1, rechazo tras el trasplante de órganos/tejidos, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, inflamación, alergias, osteoporosis, psoriasis y liquen plano, hipertrofia prostática benigna, metástasis pulmonar de cánceres de mama y de próstata, hipertensión y enfermedades infecciosas. También se espera que los inhibidores de la DPP-IV se utilicen para facilitar la diuresis, disminuir la mielosupresión y aumentar el número de glóbulos blancos.

10

15

Entre los inhibidores de la DPP-IV existentes se encuentran los derivados de la pirrolidina descritos en los documentos de patente 4 a 11, los derivados heterocíclicos descritos en los documentos de patente 12 y 13, y los derivados de β aminoácido descritos en los documentos de patente 14 y 15

20

El documento de patente 16, una patente US, describe un derivado biciclo[2.2.2]octano simple que tiene actividad inhibitoria de la DPP-IV. Sin embargo, este compuesto, es completamente diferente de los compuestos de la presente invención en su estructura y mecanismo de inhibición de la DPP-IV. El documento de patente 17 menciona un derivado biciclo estructuralmente similar a los compuestos de la presente invención. Sin embargo, no hay ninguna descripción en esta literatura sobre cualquiera de los compuestos de la presente invención, ni se presentan ejemplos de los compuestos.

25

Ninguno de los inhibidores de la DPP-IV descritos anteriormente son suficientemente prácticos en términos de actividad inhibitoria de la DPP-IV, afinidad por la DPP-IV, estabilidad, toxicidad y cinética biológica. Por lo tanto, existe una necesidad constante de inhibidores eficaces de la DPP-IV

30

[Documento no patente 1] American Journal of Physiology, Vol. 271 (1996): ppE458-E464.

[Documento no patente 2] European Journal of Pharmacology, Vol. 318 (1996): pp429-435.

[Documento no patente 3] European Journal Clinical Investigation, Vol. 22 (1992): p154.

[Documento no patente 4] Lancet, Vol. 2 (1987): p1300.

[Documento no patente 5] Endocrinology, Vol. 42 (1992): p856.

35

[Documento no patente 6] Diabetologia, Vol. 42 (1999): p 856.

[Documento no patente 7] Endocrinology, Vol. 135 (1994): p2070.

[Documento no patente 8] Diabetologia, Vol. 37 (1994): p1163.

[Documento no patente 9] Digestion, Vol. 54 (1993): p392.

[Documento no patente 10] Dig. Dis. Sci., Vol. 43 (1998): p1113.

40

[Documento no patente 11] Diabetes, Vol. 47 (1998): pp1663-1670.

[Documento no patente 12] Diabetologia, Vol. 42 (1999): pp1324-1331.

[Documento no patente 13] Journal of Immunology, Vol. 149 (1992): p3037.

[Documento no patente 14] Journal of Immunology, Vol. 150 (1993): p2544.

[Documento no patente 15] Biological Chemistry (1991): p305.

45

[Documento no patente 16] Scandinavian Journal of Immunology, Vol. 33 (1991): p737.

[Documento no patente 17] Scandinavian Journal of Immunology, Vol. 29 (1989): p127.

[Documento no patente 18] Science, Vol. 261 (1993): p466.

[Documento no patente 19] Journal of Cellular Physiology, Vol. 151 (1992): p378.

[Documento no patente 20] European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry, Vol. 30 (1992): p333.

50

[Documento no patente 21] Journal of Cellular Physiology, Vol. 121 (1993): p1423.

[Documento de patente 1] Folleto WO 03/015775

[Documento de patente 2] Folleto WO 03/017936

[Documento de patente 3] Folleto WO 03/080633

[Documento de patente 4] Folleto WO 95/15309

55

[Documento de patente 5] Folleto WO 98/19998

[Documento de patente 6] Folleto WO 00/34241

[Documento de patente 7] Folleto WO 02/14271

[Documento de patente 8] Folleto WO 02/30890

[Documento de patente 9] Folleto WO 02/38541

60

[Documento de patente 10] Folleto WO 03/002553

[Documento de patente 11] Publicación US 02/0193390

[Documento de patente 12] Folleto WO 02/062764

[Documento de patente 13] Folleto WO 03/004496

[Documento de patente 14] Folleto WO 03/000180

65

[Documento de patente 15] Folleto WO 03/004498

[Documento de patente 16] Publicación US 02/0193390

[Documento de patente 17] Folleto WO 02/38541

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

5 PROBLEMAS A SER RESUELTOS POR LA INVENCIÓN

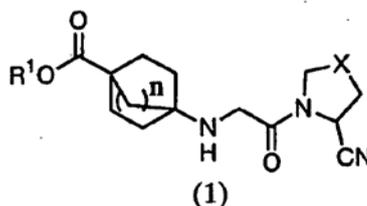
Es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto novedoso que tenga una alta actividad inhibitoria de la DPP-IV, así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que contenga el compuesto novedoso que tiene una alta actividad inhibitoria de la DPP-IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Es todavía otro objeto de la presente invención proporcionar un agente profiláctico y/o terapéutico para la diabetes y sus complicaciones asociadas, así como un agente profiláctico y/o terapéutico para las enfermedades que implican la DPP-IV.

15 MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un derivado biciclo éster novedoso que tiene una alta actividad inhibitoria de la DPP-IV, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. También se proporciona una composición farmacéutica que contiene el derivado de biciclo éster novedoso que tiene una alta actividad inhibitoria de la DPP-IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además se proporciona un agente profiláctico y/o terapéutico para la diabetes y sus complicaciones asociadas, y un agente profiláctico y/o terapéutico para las enfermedades que implican la DPP-IV.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a lo siguiente:

25 1) un derivado de biciclo éster representado por la siguiente fórmula general (1):



35 En el que R¹ es un grupo alquilo C₁ a C₆ sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ sustituido o no sustituido, un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo arilmetilo sustituido o no sustituido, un grupo ariletilo sustituido o no sustituido, un grupo hidrocarburo aromático sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o un anillo heterocíclico alifático sustituido o no sustituido; X es CH₂, CHF, CF₂, CHOH, S, u O; y n es 1, 2 ó 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 3) Un producto farmacéutico que contiene como ingrediente activo el derivado de biciclo éster de 1) anteriormente indicado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 4) Un inhibidor de la DPP-IV que contiene como ingrediente activo el derivado de biciclo éster de 1) anteriormente indicado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

50 5) Un agente terapéutico para una enfermedad que implica la DPP-IV que contiene como ingrediente activo el derivado de biciclo éster de 1) anteriormente indicado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6) El agente terapéutico de acuerdo con 5) anteriormente indicado, en el que la enfermedad que implica la DPP-IV es la diabetes o una complicación asociada.

55 La expresión "grupo alquilo C₁ a C₆ sustituido o no sustituido" tal como se utiliza en este documento se refiere a un grupo alquilo C₁ a C₆ (como grupo metilo, grupo ciclopropilmetilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo 1-metiletilo, grupo 1-metilpropilo, grupo 2-metilpropilo, grupo 1-etilpropilo, grupo 2-etilpropilo, grupo butilo, grupo t-butilo, y grupo hexilo) que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo alcoxi C₁ a C₆, grupo ariloxi sustituido o no sustituido, grupo alquilcarbonilo C₁ a C₆, grupo alcoxycarbonilo C₁ a C₆, grupo alquiltio C₁ a C₆, grupo amino, grupo alquilamino C₁ a C₆ mono- o di-sustituido, grupo amino cíclico de 4 a 9 elementos que puede contener de 1 a 3 heteroátomos, grupo formilamino, grupo alquilcarbonilamino C₁ a C₆, grupo alcoxycarbonilamino C₁ a C₆, grupo alquilsulfonilamino C₁ a C₆, y grupo arilsulfonilamino sustituido o no sustituido

65 La expresión "grupo cicloalquilo C₁ a C₆ sustituido o no sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo C₁ a C₆ (como el grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, y grupo ciclohexilo) que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo alcoxi C₁ a C₆, grupo

ariloxi sustituido o no sustituido, grupo alquilcarbonilo C₁ a C₆, grupo alcoxicarbonilo C₁ a C₆, grupo alquiltio C₁ a C₆, grupo amino, grupo alquilamino C₁ a C₆ mono- o di-sustituido, grupo amino cíclico de 4 a 9 elementos que puede contener de 1 a 3 heteroátomos, grupo formilamino, grupo alquilcarbonilamino C₁ a C₆, grupo alcoxicarbonilamino C₁ a C₆, grupo alquilsulfonilamino C₁ a C₆, y grupo arilsulfonilamino sustituido o no sustituido.

5

La expresión "grupo arilmetilo sustituido o no sustituido" se refiere a un grupo arilmetilo (como el grupo fenilmetilo, grupo naftilmetilo, grupo piridilmetilo, grupo quinolilmetilo, y grupo indolilmetilo) que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre átomo de halógeno, grupo alquilo C₁ a C₆ sustituido o no sustituido, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo nitro, grupo alcoxi C₁ a C₆ sustituido o no sustituido, grupo ariloxi sustituido o no sustituido, grupo alquilcarbonilo C₁ a C₆, grupo alcoxicarbonilo C₁ a C₆, grupo alquiltio C₁ a C₆, grupo amino, grupo alquilamino C₁ a C₆ mono- o di-sustituido o no sustituido, grupo arilamino sustituido o no sustituido, grupo amino cíclico de 4 a 9 elementos que puede contener de 1 a 3 heteroátomos, grupo formilamino, grupo alquilcarbonilamino C₁ a C₆, grupo alcoxicarbonilamino C₁ a C₆, grupo alquilsulfonilamino C₁ a C₆, y grupo arilsulfonilamino sustituido o no sustituido.

10

15

La expresión "grupo etilo sustituido o no sustituido" se refiere a un grupo ariletilo (como grupo 1-fenitilo, grupo 2-fenitilo, grupo 1-naftiletilo, y grupo 2-naftiletilo) que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre átomo de halógeno, grupo alquilo C₁ a C₆ sustituido o no sustituido, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo nitro, grupo alcoxi C₁ a C₆ sustituido o no sustituido, grupo ariloxi sustituido o no sustituido, grupo alquilcarbonilo C₁ a C₆, grupo alcoxicarbonilo C₁ a C₆, grupo alquiltio C₁ a C₆, grupo amino, grupo alquilamino C₁ a C₆ mono- o di-sustituido o no sustituido, grupo arilamino sustituido o no sustituido, grupo amino cíclico de 4 a 9 elementos que puede contener de 1 a 3 heteroátomos, grupo formilamino, grupo alquilcarbonilamino C₁ a C₆, grupo alcoxicarbonilamino C₁ a C₆, grupo alquilsulfonilamino C₁ a C₆, y grupo arilsulfonilamino sustituido o no sustituido.

20

25

La expresión "grupo hidrocarburo aromático sustituido o no sustituido" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático (como el anillo de benceno, anillo de naftaleno, y anillo de antraceno) que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo nitro, grupo alcoxi C₁ a C₆, grupo alquiltio C₁ a C₆, grupo amino, grupo alquilamino C₁ a C₆ mono- o di-sustituido, grupo amino cíclico de 4 a 9 elementos que puede contener de 1 a 3 heteroátomos, grupo formilamino, grupo alquilcarbonilamino C₁ a C₆, grupo alquilsulfonilamino C₁ a C₆, y grupo arilsulfonilamino sustituido o no sustituido

30

La expresión "anillo aromático heterocíclico sustituido o no sustituido" se refiere a un anillo aromático heterocíclico (que incluye un anillo aromático heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 elementos o un anillo aromático heterocíclico condensado de 9 ó 10 elementos, como el anillo de piridina, anillo de pirimidina, anillo de piridacina, anillo de triacina, anillo de quinolina, anillo de naftilidina, anillo de quinazolina, anillo de acridina, anillo de pirrol, anillo de furano, anillo de tiofeno, anillo de imidazol, anillo de pirazol, anillo de oxazol, anillo de isoxazol, anillo de tiazol, anillo de indol, anillo de benzofurano, anillo de benzotiazol, anillo de bencimidazol, anillo de benzoxazol, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados arbitrariamente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre) que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo nitro, grupo alcoxi C₁ a C₆, grupo alquiltio C₁ a C₆, grupo amino, grupo alquilamino C₁ a C₆ mono- o di-sustituido, grupo amino cíclico de 4 a 9 elementos que puede contener de 1 a 3 heteroátomos, grupo formilamino, grupo alquilcarbonilamino C₁ a C₆, grupo alquilsulfonilamino C₁ a C₆, y grupo arilsulfonilamino sustituido o no sustituido.

35

40

La expresión "anillo heterocíclico alifático sustituido o no sustituido" se refiere a un anillo heterocíclico alifático (que incluye un anillo heterocíclico monocíclico alifático de 4 a 7 elementos o un anillo heterocíclico alifático condensado de 9 ó 10 elementos, como el anillo de acetidina, anillo de pirrolidina, anillo de tetrahidrofurano, anillo de piperidina, anillo de morfolina, y anillo de piperacina, que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados arbitrariamente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre) que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre átomo de halógeno, grupo alquilo C₁ a C₆ sustituido o no sustituido, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo nitro, grupo alcoxi C₁ a C₆ sustituido o no sustituido, grupo alquiltio C₁ a C₆, grupo amino, grupo alquilamino C₁ a C₆ mono- o di-sustituido o no sustituido, grupo amino cíclico de 4 a 9 elementos que puede contener de 1 a 3 heteroátomos, grupo formilamino, grupo alquilcarbonilamino C₁ a C₆, grupo alcoxicarbonilamino C₁ a C₆, grupo alquilsulfonilamino C₁ a C₆, y grupo arilsulfonilamino sustituido o no sustituido

50

55

La expresión "grupo alcoxi C₁ a C₆ sustituido o no sustituido" se refiere a un grupo alcoxi C₁ a C₆ (como grupo metoxi, grupo etoxi, grupo butoxi, y grupo hexiloxi) que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo alcoxi C₁ a C₆, grupo alquiltio C₁ a C₆, grupo amino, grupo alquilamino C₁ a C₆ mono- o di-sustituido, grupo amino cíclico de 4 a 9 elementos que puede contener de 1 a 3 heteroátomos, grupo formilamino, grupo alquilcarbonilamino C₁ a C₆, grupo alquilsulfonilamino C₁ a C₆, y grupo arilsulfonilamino sustituido o no sustituido. La expresión "grupo protector para un grupo amino" se refiere al grupo t-butoxicarbonilo, grupo benciloxicarbonilo, grupo aliloxicarbonilo, grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo, grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, grupo trifluoroacetilo, grupo acetilo, grupo bencilo, y grupo 2,4,6-trimetoxibencilo. La expresión "átomo de halógeno" se refiere al átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo.

60

Ejemplos preferentes de los compuestos de la presente invención incluyen (2S,4S)-1-[[N-(4-etoxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo, (2S)-1-[[N-(4-etoxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]

- 5 acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo, (2S)-1-[[N-(4-t-butoxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino] -acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo,
- (2S,4S)-1-[[N-[4-(2-tetrahidropiranyl)oxycarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo, (2S)-1-[[N-[4-(2-tetrahidropiranyl)oxycarbonilbicyclo- [2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo, (2S,4S)-1-[[N-(4-etoxi
- 10 [[N-(4-etoxicarbonil bi- ciclo[2.2.1]hept-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo, (2S)-1-[[N-(4-etoxi carbonilbicyclo[2.2.1]hept-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo, (2S,4S)-1-[[N-(4-benciloxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo, (2S,4S)-1-[[N-(4-ciclopropilmetiloxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo, (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-(4-(4-trifluorometil)benciloxi carbonilbicyclo [2.2.2]oct-1-il)amino]acetil] pirrolidina-2-carbonitrilo, (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-(4-isobutiloxicarbonil bicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo, y (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-(4-isopropiloxicarbonilbicyclo [2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo.
- 15

VENTAJA DE LA INVENCIÓN

- 20 Los compuestos novedosos que tienen una alta actividad inhibitoria de la DPP-IV, los compuestos de la presente invención son agentes útiles en la prevención y/o el tratamiento de la diabetes y de sus complicaciones asociadas, así como en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que implican la DPP-IV.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 25 La Fig. 1 es un gráfico que muestra los resultados del Ejemplo de Ensayo 3.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCIÓN

- 30 Cuando los compuestos de la presente invención forman sales farmacéuticamente aceptables, ejemplos de una sal de este tipo incluyen sales con ácidos inorgánicos, como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico, o ácidos orgánicos, como ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido palmítico y ácido trifluoroacético; sales de metales, como sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de aluminio, y sal de cinc; sales de amonio, como sal de amonio y sal de tetrametilamonio; sales de aminas orgánicas, como sales con morfina y piperidina; y sales de aminoácidos, como sales con glicina, lisina, arginina, fenilalanina y prolina.
- 35

- 40 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (1) o sus sales pueden contener uno o dos o más centros quirales y así tener múltiples isómeros ópticos resultantes de estos centros quirales. Cualquiera de estos isómeros ópticos y diastereoisómeros son abarcados por la presente invención, como lo es cualquier mezcla de los mismos en una proporción de mezcla arbitraria, que incluye las mezclas racémicas. Cuando los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (1) o sus sales contienen un doble enlace, pueden tener una configuración Z- o E- y cualquiera de las mezclas de estos compuestos en una proporción de mezcla arbitraria también están comprendidas en la presente invención. Algunos de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (1) o sus sales pueden tener isómeros rotacionales o tautómeros, siendo todos estos isómeros englobados por la presente invención, como lo son cualquiera de las mezclas de los mismos en una proporción de mezcla arbitraria.
- 45

- 50 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (1) o sus sales incluyen sales intramoleculares, productos de adición, solvatos, e hidratos de los mismos.

- Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (1) o sus sales pueden utilizarse como composición farmacéutica bien individualmente o junto con uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables. Pueden formularse con excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables (como almidón, lactosa, fosfato de calcio, y carbonato de calcio), lubricantes (como estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y ácido esteárico), aglutinantes (como almidón, celulosa cristalina, carboximetilcelulosa, goma arábiga, polivinilpirrolidona, y ácido algínico), agentes desintegrantes (como talco y carboximetilcelulosa de calcio) o diluyentes (como suero fisiológico, soluciones acuosas de glucosa, manitol o lactosa). Utilizando técnicas ordinarias, los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (1) o sus sales pueden formularse en comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, gránulos finos, ampollas, o inyecciones para la administración oral o parenteral. Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (1) o sus sales son generalmente administrados a seres humanos y a otros mamíferos a una dosis de 0,0001 a 1000 mg/kg/día mientras que la dosis puede variar dependiendo del tipo de compuesto o sal, vía de administración, y la edad, el peso corporal, y los síntomas de los sujetos. Los compuestos de la presente invención o sus sales pueden administrarse en una dosis diaria única o en múltiples dosis por día.
- 55
- 60
- 65

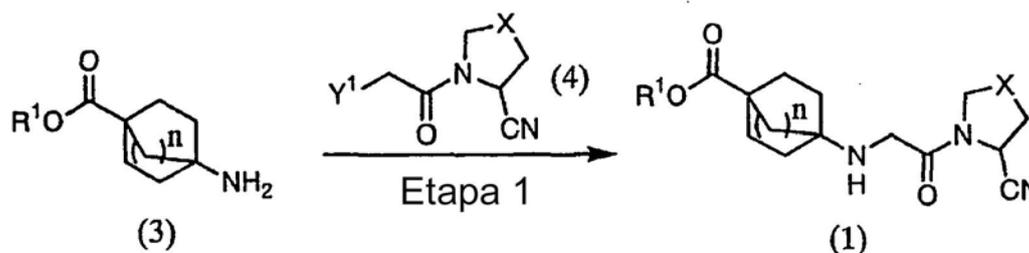
Cuando resulte necesario, los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (1) o sus sales pueden utilizarse junto con uno o más agentes terapéuticos diabéticos distintos de los inhibidores de la DPP-IV. Entre tales agentes terapéuticos diabéticos para su uso con los compuestos de la presente invención o sus sales se encuentran la insulina y sus derivados, el GLP-1 y sus derivados, y otros agentes terapéuticos diabéticos orales. Ejemplos de agentes terapéuticos diabéticos orales incluyen agentes terapéuticos diabéticos de sulfonilurea, secretagogos de insulina no sulfonilurea, agentes terapéuticos diabéticos de biguanida, inhibidores de la α -glucosidasa, antagonistas del glucagón, agonistas de GLP-1, agonistas de PPAR, agonistas de β 3, inhibidores de SGLT, inhibidores de la PKC, inhibidores de la glucagón sintasa quinasa 3 (GSK-3), inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B), abridores del canal de potasio, sensibilizadores de insulina, moduladores de la absorción de glucosa, compuestos que modifican el metabolismo de los lípidos, y supresores del apetito.

Ejemplos de GLP-1 y sus derivados incluyen betatropina y NN-2211. Ejemplos de agentes terapéuticos diabéticos de sulfonilurea incluyen tolbutamida, glibenclamida, gliclacida, glimepirida, y glipicida. Ejemplos de secretagogos de insulina no sulfonilurea incluyen nateglinida, repaglinida, mitiglinida y JTT-608. Ejemplos de agentes terapéuticos diabéticos de biguanida incluyen metformina. Ejemplos de inhibidores de la α -glucosidasa incluyen voglibosa y miglitol. Ejemplos de agonistas de PPAR incluyen troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, ciglitazona, RTP-297 (MK-767), isaglitazona, GI-262570, y JTT-501. Ejemplos de agonistas de β 3 incluyen AJ-9677, YM-178, y N-5984.

Los compuestos (1) de la presente invención pueden ser producidos por diversas técnicas sintéticas. Los compuestos (1) de la presente invención pueden ser aislados o purificados por medios de separación comunes (como extracción, recristalización, destilación, y cromatografía). Los compuestos pueden obtenerse en forma de diversas sales utilizando técnicas comunes o técnicas similares (como la neutralización).

A continuación se describirán procesos representativos para producir los compuestos de la presente invención y sus sales.

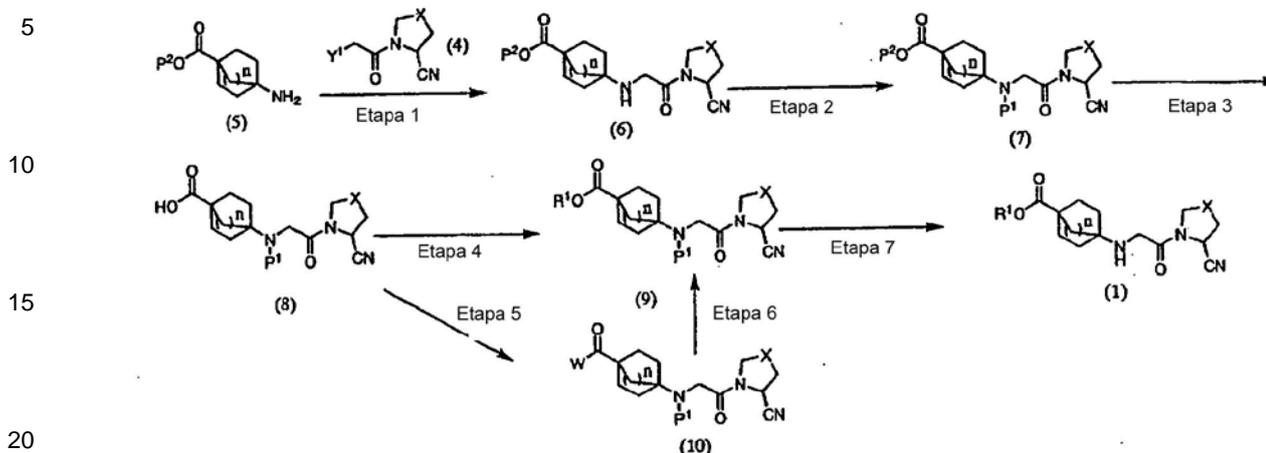
Proceso A



Etapa 1 (Proceso A)

En esta etapa, un derivado de ácido haloacético de la fórmula general (4) (donde Y^1 es Cl o Br, y X es como se ha definido anteriormente) se hace reaccionar con un derivado de bicicloamina de la fórmula general (3) (donde R^1 y n son como se ha definido anteriormente) para obtener un derivado de biciclo éster de la fórmula general (1) (donde R^1 , n y X son como se ha definido anteriormente). La reacción se lleva a cabo en presencia o ausencia de una base. La base para su uso en esta reacción puede ser una base inorgánica, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, y carbonato de cesio, o una base orgánica, como trietilamina, diisopropiletilamina, N,N,N,N-tetrametiletilendiamina, diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, base de fosfaceno, y pentaisopropilguanidina. Cuando se desea utilizar un catalizador en la reacción, un catalizador de este tipo puede ser un catalizador de transferencia de fase o una sal inorgánica, como el bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, bromuro de benciltriethylamonio, bromuro de litio, yoduro de litio, yoduro de sodio, bromuro de potasio, yoduro de potasio, bromuro de cesio, y yoduro de cesio. El disolvente para su uso en la reacción puede ser un disolvente inerte como acetona, etanol, tolueno, acetonitrilo, tetrahydrofurano, dioxano, éter etílico, t-butilmetiléter, dimetoxietano, acetato de etilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y N-metil-2-pirrolidona. Esta reacción transcurre suavemente entre 0 y 150°C.

Proceso B



Etapa 1 (Proceso B)

En esta etapa, un derivado de ácido haloacético de la fórmula general (4) (donde X e Y^1 son como se ha definido anteriormente) se hace reaccionar con un derivado de bicicloamina de la fórmula general (5) (donde P^2 es un grupo protector para un grupo carboxilo, y n es como se ha definido anteriormente) para obtener un derivado de biciclo éster de la fórmula general (6) (donde P^2 , n y X son como se ha definido anteriormente). La reacción se lleva a cabo en presencia o ausencia de una base. La base para su uso en esta reacción puede ser una base inorgánica, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, y carbonato de cesio, o una base orgánica, como trietilamina, diisopropilamina, N,N,N-tetrametiletilendiamina, diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, base de fosfaceno, y pentaisopropilguanidina. Cuando se desea utilizar un catalizador en la reacción, el catalizador puede ser un catalizador de transferencia de fase o una sal inorgánica, como el bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, bromuro de benciltrimetilamonio, bromuro de litio, yoduro de litio, yoduro de sodio, bromuro de potasio, yoduro de potasio, bromuro de cesio y yoduro de cesio. El disolvente para su uso en la reacción puede ser un disolvente inerte como acetona, etanol, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter etílico, t-butilmetiléter, dimetoxietano, acetato de etilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y N-metil-2-pirrolidona. Esta reacción transcurre suavemente entre 0 y 150°C.

Etapa 2 (Proceso B)

En esta etapa, el grupo amino secundario del derivado de biciclo éster de la fórmula general (6) (donde P^2 , n y X son como se ha definido anteriormente) se protege para dar un derivado de biciclo éster de la fórmula general (7) de acuerdo con la reivindicación 2 (donde P^1 es un grupo protector para un grupo amino y P^2 , n y X son como se ha descrito anteriormente). El grupo protector P^1 para el grupo amino secundario puede ser un grupo t-butoxicarbonilo, grupo benciloxicarbonilo, o grupo trifluoroacetilo. Los grupos protectores pueden introducirse mediante técnicas conocidas. Cuando P^1 es un grupo t-butoxicarbonilo, puede introducirse fácilmente haciendo reaccionar di-t-butildicarbonato con el derivado de biciclo éster de la fórmula general (6) (donde P^2 , n y X son como se ha definido anteriormente) en presencia o ausencia de trietilamina o 4-dimetilaminopiridina. Cuando P^1 es un grupo benciloxicarbonilo, puede introducirse fácilmente haciendo reaccionar cloruro de benciloxicarbonilo con el derivado de biciclo éster de la fórmula general (6) (donde P^2 , n y X son como se ha definido anteriormente) en presencia de trietilamina, diisopropilamina, o carbonato de potasio. Cuando P^1 es un grupo trifluoroacetilo, puede introducirse fácilmente haciendo reaccionar anhídrido de ácido trifluoroacético con el derivado de biciclo éster de la fórmula general (6) (donde P^2 , n y X son como se ha definido anteriormente) en presencia de trietilamina o N,N-dimetilaminopiridina.

Etapa 3 (Proceso B)

En esta etapa, el grupo P^2 que protege el grupo carboxilo del derivado de biciclo éster de la fórmula general (7) (donde P^2 , P^1 , n, y X son como se ha definido anteriormente) se elimina para dar un derivado bicíclico de la fórmula general (8) (donde P^1 , n y X son como se ha definido anteriormente). P^2 puede eliminarse mediante técnicas conocidas. Cuando P^2 es un grupo t-butilo, puede eliminarse fácilmente utilizando ácido trifluoroacético o una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano. Cuando P^2 es un grupo bencilo, puede eliminarse fácilmente utilizando

carbono de paladio en combinación con formato de amonio o hidrógeno. Cuando P^2 es un grupo tetrahidropirano, puede eliminarse fácilmente utilizando ácido acético, ácido p-toluensulfónico, o ácido clorhídrico.

Etapa 4 (Proceso B)

5

En esta etapa, el derivado bicíclico de la fórmula general (8) (donde P^1 , n y X son como se ha definido anteriormente) se esterifica o alquila para obtener un derivado de biciclo éster de la fórmula general (9) (donde R^1 , P^1 , n, y X son como se ha definido anteriormente). Cuando el derivado de biciclo éster de la fórmula general (9) (donde R^1 , P^1 , n, y X son como se ha definido anteriormente) se produce por esterificación, el derivado biciclo de la fórmula general (8) (donde P^1 , n y X son como se ha definido anteriormente) se esterifica con un derivado de alcohol representado por R^1OH (donde R^1 es como se ha definido anteriormente) en presencia de un agente de condensación para dar el derivado de biciclo éster de la fórmula general (9) (donde R^1 , P^1 , n y X son como se ha definido anteriormente). Ejemplos del agente de condensación para la esterificación en esta etapa incluyen dicitlohexilcarbodiimida (DCC), 3-etil-1-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocloreto (EDCI), cloruro de dimetilimidazolina (DMC), cloroformato de etilo, cloroformato de isobutilo, y cloruro de pivaloil. Estos agentes pueden añadirse en forma de sólido, líquido o una solución en un disolvente adecuado. Cuando se desea utilizar una base en la reacción de condensación, la base puede ser un carbonato alcalino, como bicarbonato de sodio y carbonato de potasio, o una amina terciaria, como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, diazabicyclo [5.4.0]-7-undeceno, piridina, 4-dimetilaminopiridina y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno. El disolvente para su uso en la reacción de condensación puede ser un disolvente inerte como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter etílico, dimetoxietano, acetato de etilo, tolueno, y diclorometano. Esta reacción de condensación transcurre suavemente entre -20 y 150°C.

Cuando el derivado de biciclo éster de la fórmula general (9) (donde R^1 , P^1 , n, y X son como se ha definido anteriormente) se produce por alquilación, se hace reaccionar el derivado bicíclico de la fórmula general (8) (donde P^1 , n y X son como se ha definido anteriormente) con un compuesto representado por R^1Y^2 (donde Y^2 es Cl, Br, I, OMs, OTs o OTf, y R^1 es como se ha definido anteriormente) en presencia o ausencia de una base para dar el derivado de biciclo éster de la fórmula general (9) (donde R^1 , P^1 , n, y X son como se ha definido anteriormente). Cuando se desea utilizar una base en la reacción, la base puede ser un carbonato alcalino, como bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, y carbonato de cesio, o una amina terciaria, como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, piridina, 4-dimetilaminopiridina, y 1,8-bis (dimetilamino)naftaleno y base de fosfaceno y pentaisopropilguanidina. Cuando se desea utilizar un catalizador en la reacción, el catalizador puede ser un catalizador de transferencia de fase o una sal inorgánica, como bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, bromuro de benciltriethylamonio, bromuro de litio, yoduro de litio, yoduro de sodio, bromuro de potasio, yoduro de potasio, bromuro de cesio, y yoduro de cesio. El disolvente para uso en la reacción puede ser un disolvente inerte como acetona, etanol, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter etílico, dimetoxietano, acetato de etilo, tolueno, y diclorometano. Esta reacción transcurre suavemente entre -30 y 150°C.

Etapa 5 (Proceso B)

En esta etapa, el derivado biciclo de la fórmula general (8) (donde P^1 , n y X son como se ha definido anteriormente) se convierte a un derivado de biciclo éster de la fórmula general (10) [donde W es un residuo de reacción (como átomos de halógeno, y haluros, imidazólidos, y ésteres activos de ácidos carboxílicos, como el grupo 1-imidazolil, grupo 4-nitrofenoxi, grupo pentafluorofenoxi, grupo imidoiloxi succinato y grupo 1-benzotriazoliloxi (o grupo 1-benzotriazolil 3-óxido), P^1 , n y X son como se ha descrito anteriormente]. Esta etapa puede llevarse a cabo fácilmente mediante técnicas conocidas. Cuando W es el grupo imidoiloxi succinato, el derivado bicíclico de la fórmula general (8) (donde P^1 , n y X son como se ha definido anteriormente) se hace reaccionar con ácido N-hidroxisuccínico en presencia de un agente de condensación para dar el producto deseado. Cuando X es el grupo benzotriazoliloxi (o grupo 1-benzotriazolil 3-óxido), el derivado biciclo de la fórmula general (8) (donde P^1 , n y X son como se ha definido anteriormente) se hace reaccionar con 1-hidroxibenzotriazol en presencia de un agente de condensación para dar el producto deseado. Ejemplos de agentes de condensación para su uso en esta etapa incluyen dicitlohexilcarbodiimida (DCC), 3-etil-1-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocloreto (EDCI), cloruro de dimetilimidazolina (DMC), cloroformato de etilo, cloroformato de isobutilo, y cloruro de pivaloil. Estos agentes pueden añadirse en forma de sólido, líquido o una solución en un disolvente adecuado. Cuando se desea utilizar una base en la reacción de condensación, la base puede ser un carbonato alcalino, como bicarbonato de sodio y carbonato de potasio, o una amina terciaria, como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, diazabicyclo [5.4.0]-7-undeceno, piridina, 4-dimetilaminopiridina, y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno. El disolvente para su uso en la reacción de condensación puede ser un disolvente inerte como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter etílico, dimetoxietano, acetato de etilo, tolueno, y diclorometano. Esta reacción de condensación transcurre suavemente entre -20 y 150°C. El derivado bicíclico resultante de la fórmula general (10) (donde W, P^1 , n y X son como se ha descrito anteriormente) puede utilizarse en la siguiente etapa después de llevar a cabo el aislamiento y purificación o como producto crudo no purificado.

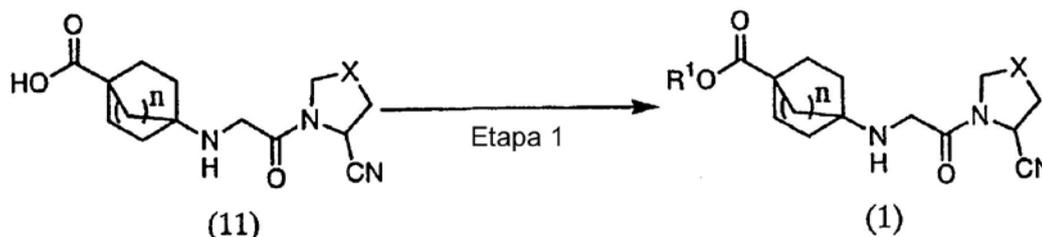
Etapa 6 (Proceso B)

En esta etapa, el derivado bicíclico de la fórmula general (10) (donde W, P¹, n y X son como se ha descrito anteriormente) se hace reaccionar con un derivado de alcohol representado por R¹OH (donde R¹ es como se ha definido anteriormente) para dar un derivado de biciclo éster de la fórmula general (9) (donde R¹, P¹, n, y X son como se ha definido anteriormente). Cuando se utiliza una base en la reacción, la base puede ser una sal inorgánica, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, y carbonato de cesio, o una base orgánica, como trietilamina, diisopropilamina, N,N,N,N-tetrametilendiamina, diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, 4-dimetilaminopiridina, base de fosfaceno, y pentaisopropilguanidina. El disolvente para uso en la reacción puede ser un disolvente inerte como tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter etílico, t-butilmetiléter, dimetoxietano, acetato de etilo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y N-metil-2-pirrolidona. Esta reacción transcurre suavemente entre -30 y 150 ° C.

Etapa 7 (Proceso B)

En esta etapa, el grupo P¹ que protege el grupo amino secundario en el derivado de biciclo éster de la fórmula general (9) (donde R¹, P¹, n, y X son como se ha definido anteriormente) se elimina para dar un derivado de biciclo éster de la fórmula general (1) (donde R¹, n y X son como se ha definido anteriormente). P¹ puede eliminarse mediante técnicas conocidas. Cuando P¹ es el grupo t-butoxicarbonilo, puede eliminarse fácilmente utilizando ácido trifluoroacético o una solución de cloruro de hidrógeno/dioxano. Cuando P¹ es el grupo benciloxicarbonilo, puede eliminarse fácilmente utilizando carbono de paladio en combinación con formiato de amonio o hidrógeno. Cuando P¹ es el grupo trifluoroacetilo, puede eliminarse fácilmente utilizando una solución de amoníaco/metanol.

Proceso C



Etapa 1 (Proceso C)

En esta etapa, un derivado de biciclo éster de la fórmula general (1) (donde R¹, n y X son como se ha definido anteriormente) se obtiene por esterificación o alquilación. Cuando el derivado de biciclo éster de la fórmula general (1) (donde R¹, n y X son como se ha definido anteriormente) se obtiene por esterificación, un derivado biciclo de la fórmula general (11) (donde n y X son como se ha definido anteriormente) se esterifica con un derivado de alcohol representado por R¹OH (donde R¹ es como se ha definido anteriormente) en presencia de un agente de condensación para dar el derivado de biciclo éster de la fórmula general (1) (donde R¹, n y X son como se ha definido anteriormente). Ejemplos del agente de condensación para su uso en la esterificación incluyen diciclohexilcarbodiimida (DCC), 3-etil-1-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida hidrocloreto (EDCI), cloruro de dimetilimidazolina (DMC), cloroformato de etilo, cloroformato de isobutilo, y cloruro de pivaloil. Estos agentes pueden añadirse en forma de sólido, líquido o una solución en un disolvente adecuado. Cuando se desea utilizar una base en la reacción de condensación, la base puede ser un carbonato alcalino, como bicarbonato de sodio y carbonato de potasio, o una amina terciaria, como trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, diazabicyclo [5.4.0]-7-undeceno, piridina, 4-dimetilaminopiridina, y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno. El disolvente para su uso en la reacción de condensación puede ser un disolvente inerte como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter etílico, dimetoxietano, acetato de etilo, tolueno, y diclorometano. Esta reacción de condensación transcurre suavemente entre -20 y 150°C. De manera alternativa, la reacción de condensación puede llevarse a cabo a través de un cloruro ácido o éster activo que tenga un grupo 1-imidazolil, un grupo 4-nitrofenoxi, un grupo pentafluorofenoxi, un grupo imidoiloxi succinato o un grupo 1-benzotriazoliloxi (o un grupo 1-benzotriazolil 3-óxido). En tal caso, el cloruro ácido o éster activo pueden utilizarse en la siguiente etapa después de llevar a cabo el aislamiento y la purificación o como producto crudo no purificado.

Cuando el derivado de biciclo éster de la fórmula general (1) (donde R¹, n y X son como se ha definido anteriormente) se obtiene por alquilación, se hace reaccionar un derivado bicíclico de la fórmula general (11) (donde n y X son como se ha definido anteriormente) con un compuesto representado por R¹Y² (donde Y² y R¹ son como se ha descrito anteriormente) en presencia o ausencia de una base para dar el derivado de biciclo éster de la fórmula

general (1) (donde R¹, n y X son como se ha definido anteriormente). Cuando se desea utilizar una base en la reacción, la base puede ser un carbonato alcalino, como bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, y carbonato de cesio, o una amina terciaria, como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, piridina, 4-dimetilaminopiridina, y 1,8-bis (dimetilamino)naftaleno, y base de fosfaceno y pentaisopropilguanidina. Cuando se desea utilizar un catalizador en la reacción, el catalizador puede ser un catalizador de transferencia de fase o una sal inorgánica, como bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, bromuro de benclitrietilamonio, bromuro de litio, yoduro de litio, yoduro de sodio, bromuro de potasio, yoduro de potasio, bromuro de cesio, y yoduro de cesio. El disolvente para su uso en la reacción puede ser un disolvente inerte como acetona, etanol, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter etílico, dimetoxietano, acetato de etilo, tolueno, y diclorometano. Esta reacción transcurre suavemente entre -30 y 150°C.

A continuación se describirán las características ventajosas de la presente invención con respecto a los experimentos y ejemplos, que no pretenden limitar en modo alguno el alcance de la invención.

< Ejemplo de Referencia 1 >

Síntesis de etil 4-aminobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato

Etapa 1:

Síntesis de metil 4-benciloxicarbonilamino-bicyclo [2.2.2]octano-1-carboxilato

Se mezclaron metil hidrógeno bicyclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato (25,0 g), difenilfosforil azida (32,5 g), trietilamina (17,3 mL) y tolueno (500 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se calentó y sometió a reflujo durante 2 horas. A la mezcla resultante, se añadió bencil alcohol (122 mL) y la mezcla se calentó y sometió a reflujo adicionalmente durante 17 horas. Posteriormente, se dejó enfriar la mezcla y se lavó secuencialmente con ácido cítrico acuoso al 10%, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y solución hipersalina saturada. A continuación se secó la mezcla en sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 2:1) para dar metil 4-benciloxicarbonilaminobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato (32,2 g). MS (FAB⁺) m/z: 318 (MH⁺).

Etapa 2:

Síntesis de 4-benciloxicarbonilaminobicyclo[2.2.2]octano-1-ácido carboxílico

Se disolvió metil 4-benciloxicarbonilaminobicyclo[2.2.2] octano-1-carboxilato (64,3 g) en etanol (1100 mL). A esta solución, se añadió una solución acuosa de 1 mol/L de hidróxido de sodio (1000 mL) y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. El etanol en la mezcla se evaporó a presión reducida y se lavó el residuo con éter etílico (500 mL) seguido de adición de ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH a ácido (pH 1). Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron a presión reducida para dar 4-benciloxicarbonilaminobicyclo[2.2.2]octano-1-ácido carboxílico (56,1 g). MS (FAB⁺) m/z: 304 (MH⁺).

Etapa 3:

Síntesis de etil 4-benciloxicarbonilaminobicyclo[2.2.2] octano-1-carboxilato

Se disolvió 4-benciloxicarbonilaminobicyclo[2.2.2] octano-1-ácido carboxílico (56,0 g) en N,N-dimetilformamida (1000 mL). A esta solución, se añadieron bicarbonato de sodio (46,6 g) y a continuación yoduro de etilo (22,2 mL) y la mezcla se agitó de 50 a 60°C durante 5 horas. Posteriormente, se añadieron bicarbonato de sodio (46,6 g) y yoduro de etilo (22,2 mL) adicionales y la mezcla se agitó durante 3 horas más. Los materiales insolubles en la mezcla se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (700 mL) y la solución se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro, y se secó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo 2:1 → acetato de etilo) para dar etil 4-benciloxicarbonilaminobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato (56,8 g). MS (FAB⁺) m/z: 332 (MH⁺).

Etapa 4:

Síntesis de etil 4-aminobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato

Se disolvió etil 4-benciloxicarbonilaminobicyclo[2.2.2] octano-1-carboxilato (40,0 g) en etanol (400 mL). A esta solución, se añadió paladio-carbono (4,00 g) al 10% y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas en un flujo de hidrógeno. El catalizador en la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de Celite y el catalizador filtrado, junto con el filtro de Celite, se lavó con etanol. El filtrado y los líquidos de lavado se combinaron y

se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se secó a presión reducida para dar etil 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato (23,9 g).
MS (EI⁺) m/z: 197 (M⁺).

5 < Ejemplo de Referencia 2 >

Síntesis de 1,1-dimetiletil 4-aminobiciclo[2.2.2] octano-1-carboxilato

Etapa 1:

10

Síntesis de 1,1-dimetiletil metil biciclo[2.2.2] octano-1,4-dicarboxilato

15 Se disolvió metil hidrógeno biciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato (500 mg) en diclorometano (5 mL) y se añadió ácido sulfúrico (50 µL) a la solución. Se hizo burbujear la mezcla con isobuteno durante 5 minutos mientras se enfriaba en un baño de sal/hielo. A continuación se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente y se dejó durante 4 días. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (5 mL), se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución hipersalina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se secó a presión reducida para dar 1,1-dimetiletil metil biciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato (497 mg).
20 MS (FAB⁺) m/z: 269 (MH⁺).

Etapa 2:

Síntesis de 1,1-dimetiletil hidrógeno biciclo[2.2.2] octano-1,4-dicarboxilato

25

30 Se disolvió 1,1-dimetiletil metil biciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato (495 mg) en metanol (5 mL). A esta solución, se añadieron 2 mol/L (0,92 mL) de una solución de hidróxido de sodio acuosa y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas y a continuación a 50°C durante 2 horas. El metanol en la mezcla se evaporó a presión reducida. Se añadió agua al residuo resultante y se lavó la mezcla con éter etílico y se neutralizó con 3 mol/L de ácido clorhídrico. Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron a presión reducida para dar 1,1-dimetiletil hidrógeno biciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato (344 mg).
35 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,41 (s, 9H), 1,72-1,87 (m, 12H).

Etapa 3:

35

Síntesis de 1,1-dimetiletil 4-benciloxicarbonilamino-biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato

40 Utilizando 1,1-dimetiletil hidrógeno biciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato (340 mg), se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 1 para dar 1,1-dimetiletil 4-benciloxicarbonilaminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato (433 mg).
45 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,41 (s, 9H), 1,84 (s, 12H), 4,48-4,62 (br, 1H) 5,03 (s, 2H) 7,28-7,38 (m, 5H).

Etapa 4:

45

Síntesis de 1,1-dimetiletil 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato

50 Utilizando 1,1-dimetiletil 4-benciloxicarbonilamino biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato (425 mg), se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo de Referencia 1 para dar 1,1-dimetiletil 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato (218 mg).
55 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,41 (s, 9H), 1,52-1,56 (m, 6H) 1,80-1,84 (m, 6H).

< Ejemplo de Referencia 3 >

Síntesis de 2-tetrahidropiraniil 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato

55

Etapa 1:

Síntesis de 2-tetrahidropiraniil 4-benciloxicarbonilamino biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato

60 Se suspendió 4-benciloxicarbonilaminobiciclo[2.2.2] octano-1-ácido carboxílico (1,00 g) en diclorometano (10 mL). A esta suspensión se añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (1,20 mL) y a continuación monohidrato de ácido p-toluensulfónico (6,3 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua, se secó en sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano: acetato de etilo = 4:1) para dar 2-tetrahidropiraniil 4-benciloxicarbonilamino
65 biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato (1,18 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,53-1,95 (m, 18H), 3,67-3,71 (m, 1H), 3,82-3,89 (m, 1H), 4,59 (br, 1H), 5,03 (s, 2H), 5,95 (br, 1H), 7,29-7,38 (m, 5H).

Etapa 2:

5

Síntesis de 2-tetrahidropiranyl 4-aminobicyclo[2.2.2] octano-1-carboxilato

Utilizando 2-tetrahidropiranyl 4-benciloxycarbonilamino-bicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato (548 mg), se siguió el mismo procedimiento que en la Etapa 4 del Ejemplo de Referencia 1 para dar 2-tetrahidropiranyl 4-aminobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato (357 mg).
MS (EI^+) m/z: 253 (M^+).

< Ejemplo de Referencia 4 >

15

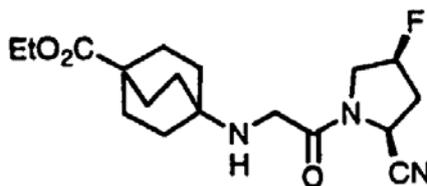
Síntesis de (2S,4S)-1-(2-cloroacetil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo

De acuerdo al proceso de producción de (2S,4S)-1-(2-bromoacetil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo descrito en el panfleto WO 02/38541, se utilizaron hidrocloreto de (2S,4S)-4-fluoropirrolidina-2-carboxamida (5,00 g) y cloruro de cloroacetilo (2,60 mL) para obtener (2S,4S)-1-(2-cloroacetil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (4,96 g).
MS (EI^+) m/z: 190 (M^+).
HRMS (EI^+) para $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClFN}_2\text{O}$ (M^+): calculado, 190,0309; encontrado, 190,0283.

20

Ejemplo 1

25



30

Síntesis de (2S,4S)-1-[[N-(4-etoxicarbonil bicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo

35

Se disolvió etil 4-aminobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato (92,0 mg) en acetonitrilo (2 mL) y se añadió diisopropilamina (100 μL) a la solución. Mientras la mezcla se enfriaba en un baño de hielo, se añadió (2S,4S)-1-(2-bromoacetil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (100 mg) en acetonitrilo (1 mL) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1,5 horas mientras se enfriaba en el baño de hielo. Posteriormente, se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con solución hipersalina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo: metanol = 5:1) para dar (2S,4S)-1-[[N-(4-etoxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (132 mg).

40

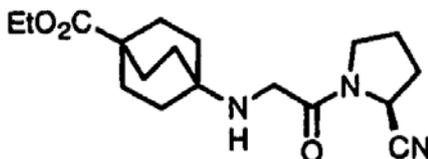
MS (EI^+) m/z: 351 (M^+).

HRMS (EI^+) para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3$ (M^+): calculado, 351,1958; encontrado, 351,1982.

45

Ejemplo 2

50



55

Síntesis de (2S)-1-[[N-(4-etoxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo

Se disolvió etil 4-aminobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato (115 mg) en N,N-dimetilformamida (1,5 mL) y se añadió diisopropilamina (100 μL) a la solución. A continuación se añadió (2S)-1-(2-bromoacetil)pirrolidina-2-carbonitrilo (120 mg) en N,N-dimetilformamida (1 mL) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 10:1) para dar (2S)-1-[[N-(4-etoxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo (95,1 mg).
MS (EI^+) m/z: 333 (M^+).

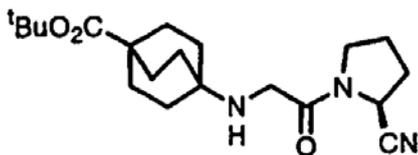
60

HRMS (EI^+) para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ (M^+): calculado, 333,2052; encontrado, 333,2037.

65

Ejemplo 3

5



10

Síntesis de (2S)-1-[[N-(4-t-butoxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo

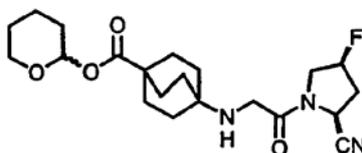
De manera similar al Ejemplo 2, se utilizaron t-butil 4-aminobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato (100 mg) y (2S)-1-(2-bromoacetil)pirrolidina-2-carbonitrilo (90,0 mg) para obtener (2S)-1-[[N-(4-t-butoxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo (97,6 mg).

MS (EI⁺) m/z: 361 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₂₀H₃₁N₃O₃ (M⁺): calculado, 361,2365; encontrado, 361,2373.

Ejemplo 4

25



30

Síntesis de (2S,4S)-1-[[N-[4-(2-tetrahidropiranyl)oxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo

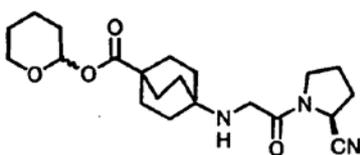
De manera similar al Ejemplo 2, se utilizaron 2-tetrahidropiranyl 4-aminobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato (62,9 mg) y (2S,4S)-1-(2-bromoacetil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (53,1 mg) para obtener (2S,4S)-1-[[N-[4-(2-tetrahidropiranyl)oxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (73,3 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 408 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₁H₃₁FN₃O₄ (MH⁺): calculado, 408,2299; encontrado, 408,2295.

Ejemplo 5

40



45

Síntesis de (2S)-1-[[N-[4-(2-tetrahidropiranyl)oxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo

50

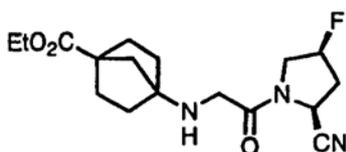
De manera similar al Ejemplo 2, se utilizaron 2-tetrahidropiranyl 4-aminobicyclo[2.2.2]octano-1-carboxilato (90,0 mg) y (2S)-1-(2-bromoacetil)pirrolidina-2-carbonitrilo (70,0 mg) para obtener (2S)-1-[[N-[4-(2-tetrahidropiranyl)oxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo (85,2 mg).

MS (EI⁺) m/z: 389 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₂₁H₃₁N₃O₄ (M⁺): calculado, 389,2315; encontrado, 389,2296.

Ejemplo 6

60



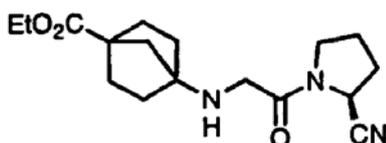
Síntesis de (2S,4S)-1-[[N-(4-etoxicarbonilbiciclo[2.2.1]hept-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo

Se disolvió etil 4-aminobiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato (50,0 mg) en N,N-dimetilformamida (2 mL) y se añadió carbonato de potasio (40,0 mg) a la solución. A continuación se añadió (2S,4S)-1-(2-bromoacetil)-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (64,2 mg) en N,N-dimetilformamida (1 mL) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se filtraron los materiales insolubles y se concentró el filtrado. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (sílice NH, eluyente: acetato de etilo) para dar (2S,4S)-1-[[N-(4-etoxicarbonilbiciclo[2.2.1]hept-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (89,0 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 338 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₁₇H₂₅FN₃O₃ (MH⁺): calculado, 338,1880; encontrado, 338,1835.

Ejemplo 7

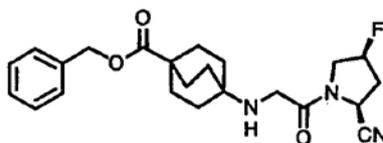
Síntesis de (2S)-1-[[N-(4-etoxicarbonilbiciclo[2.2.1]hept-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo

De manera similar al Ejemplo 6, se utilizaron etil 4-aminobiciclo[2.2.1]heptano-1-carboxilato (50,0 mg) y (2S)-1-(2-bromoacetil)pirrolidina-2-carbonitrilo (59,3 mg) para obtener (2S)-1-[[N-(4-etoxicarbonilbiciclo[2.2.1]hept-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo (79,4 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 320 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₁₇H₂₆N₃O₃ (MH⁺): calculado, 320,1974; encontrado, 320,1975.

Ejemplo 8

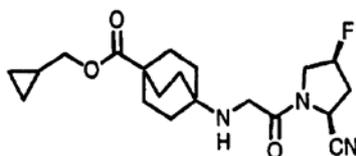
Síntesis de (2S,4S)-1-[[N-(4-benciloxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo

Se disolvió (2S,4S)-1-[[N-(4-carboxibiciclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (30,0 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 mL) y se añadió carbonato de cesio (45,3 mg) a la solución. A continuación se añadió bromuro de bencilo (17,5 mg) en N,N-dimetilformamida (0,5 mL) mientras la mezcla se enfriaba en un baño de hielo y se agitó la mezcla durante 1 hora. Posteriormente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y solución hipersalina saturada, se secó en sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano: metanol = 10:1) para dar (2S,4S)-1-[[N-(4-benciloxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (30,6 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 414 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₉FN₃O₃ (MH⁺): calculado, 414,2193; encontrado, 414,2176.

Ejemplo 9

Síntesis de (2S,4S)-1-[[N-(4-ciclopropilmetiloxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo

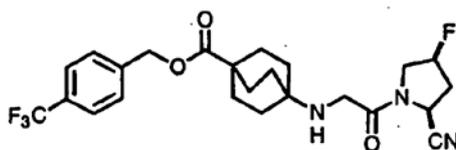
De manera similar al Ejemplo 8, se utilizaron (2S,4S)-1-[[N-(4-carboxibiciclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (20,0 mg) y bromuro de ciclopropilmetilo (12,8 mg) para obtener (2S,4S)-1-[[N-(4-ciclopropilmetiloxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (13,7 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 378 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₀H₂₉FN₃O₃ (MH⁺): calculado, 378,2193; encontrado, 378,2207.

Ejemplo 10

5

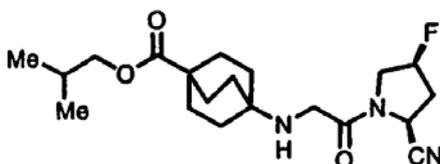


10 Síntesis de (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-[4-(4-trifluorometilbencil)oxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo

15 De manera similar al Ejemplo 8, se utilizaron (2S,4S)-1-[[N-(4-carboxibicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (20,0 mg) y bromuro de 4-trifluorometilbencilo (16,2 mg) para obtener (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-[4-(4-trifluorometilbencil)oxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo (22,2 mg).
MS (FAB⁺) m/z: 482 (MH⁺).
HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₈F₄N₃O₃ (MH⁺): calculado, 482,2067; encontrado, 482,2068.

Ejemplo 11

20



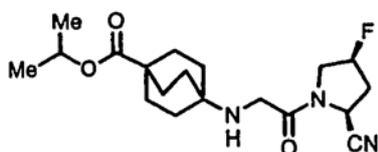
25

30 Síntesis de (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-[4-(2-metilpropil)oxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo

35 De manera similar al Ejemplo 8, se utilizaron (2S,4S)-1-[[N-(4-carboxibicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (20,0 mg) y bromuro de isobutilo (9,3 mg) para obtener (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-[4-(2-metilpropil)oxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidona-2-carbonitrilo (14,2 mg).
MS (FAB⁺) m/z: 380 (MH⁺).
HRMS (FAB⁺) para C₂₀H₃₁FN₃O₃(MH⁺): calculado, 380,2349; encontrado, 380,2361.

Ejemplo 12

40



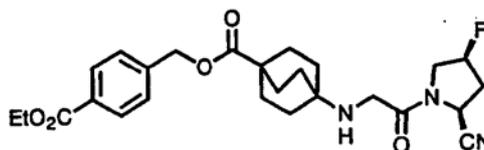
45

50 Síntesis de (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-[4-(2-metiletil)oxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo

De manera similar al Ejemplo 8, se utilizaron (2S,4S)-1-[[N-(4-carboxibicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (20,0 mg) y yoduro de isopropilo (10,5 mg) para obtener (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-[4-(2-metiletil)oxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidona-2-carbonitrilo (11,2 mg).
MS (EI⁺) m/z: 365 (M⁺).
HRMS (EI⁺) para C₁₉H₂₈FN₃O₃ (M⁺): calculado, 365,2115; encontrado, 365,2096.

Ejemplo 13

5



10

Síntesis de (2S,4S)-1-[[N-[4-(4-etoxicarbonilbencil)oxycarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo

15

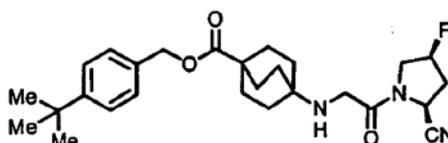
De manera similar al Ejemplo 8, se utilizaron (2S,4S)-1-[[N-(4-carboxibicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (32,3 mg) y bromuro de 4-etoxicarbonilbencilo (28,1 mg) para obtener (2S,4S)-1-[[N-[4-(4-etoxicarbonilbencil)oxycarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (34,7 mg).

MS (EI⁺) m/z: 485 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₂₆H₃₂FN₃O₅ (M⁺): calculado, 485,2326; encontrado, 485,2309.

Ejemplo 14

20



25

Síntesis de (2S,4S)-1-[[N-[4-[4-(2,2-dimetiletil)bencil]oxycarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo

30

De manera similar al Ejemplo 8, se utilizaron (2S,4S)-1-[[N-(4-carboxibicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (30,0 mg) y bromuro de 4-(2,2-dimetiletil)bencilo (23,2 mg) para obtener (2S,4S)-1-[[N-[4-[4-(2,2-dimetiletil)bencil]oxycarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (29,9 mg).

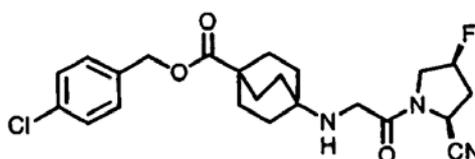
MS (FAB⁺) m/z: 470 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₃₇FN₃O₃ (MH⁺): calculado, 470,2819; encontrado, 470,2859.

35

Ejemplo 15

40



45

Síntesis de (2S,4S)-1-[[N-[4-(4-clorobencil)oxycarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo

50

De manera similar al Ejemplo 8, se utilizaron (2S,4S)-1-[[N-(4-carboxibicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (30,0 mg) y bromuro de 4-clorobencilo (21,0 mg) para obtener (2S,4S)-1-[[N-[4-(4-clorobencil)oxycarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (25,5 mg).

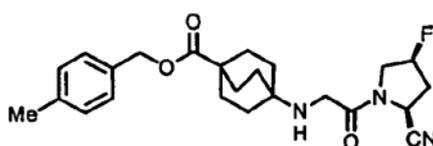
MS (FAB⁺) m/z: 448 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₈ClFN₃O₃ (MH⁺): calculado, 448,1803; encontrado, 448,1794.

55

Ejemplo 16

60



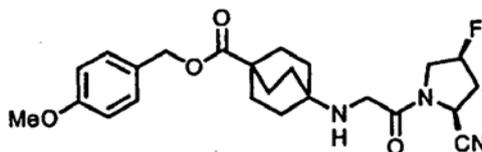
Síntesis de (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-[4-(4-metilbencil)oxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo

De manera similar al Ejemplo 8, se utilizaron (2S,4S)-1-[[N-(4-carboxibiciclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (30,0 mg) y bromuro de 4-metilbencilo (18,9 mg) para obtener (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-[4-(4-metilbencil)oxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo (9,2 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 428 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₃₁FN₃O₃ (MH⁺): calculado, 428,2349; encontrado, 428,2382.

Ejemplo 17

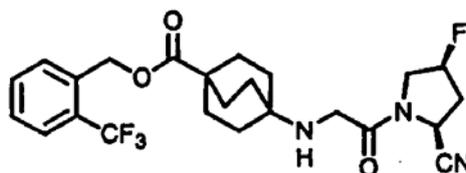
Síntesis de (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-[4-(4-metoxibencil)oxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo

De manera similar al Ejemplo 8, se utilizaron (2S,4S)-1-[[N-(4-carboxibiciclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (30,0 mg) y cloruro de 4-metoxibencilo (16,0 mg) para obtener (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-[4-(4-metoxibencil)oxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo (29,8 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 444 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₃₁FN₃O₄ (MH⁺): calculado, 444,2299; encontrado, 444,2269.

Ejemplo 18

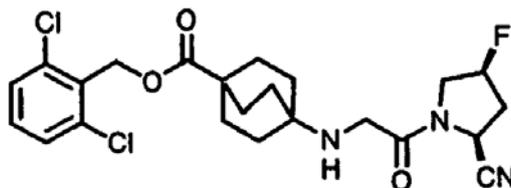
Síntesis de (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-[4-(2-trifluorometilbencil)oxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo

De manera similar al Ejemplo 8, se utilizaron (2S,4S)-1-[[N-(4-carboxibiciclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (30,0 mg) y bromuro de 2-trifluorometilbencilo (25,4 mg) para obtener (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-[4-(2-trifluorometilbencil)oxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo (39,9 mg).

MS (EI⁺) m/z: 481 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₂₄H₂₇F₄N₃O₃ (M⁺): calculado, 481,1989; encontrado, 481,1944.

Ejemplo 19

Síntesis de (2S,4S)-1-[[N-[4-(2,6-diclorobencil)oxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo

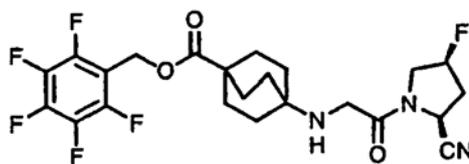
De manera similar al Ejemplo 8, se utilizaron (2S,4S)-1-[[N-(4-carboxibiciclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (30,0 mg) y bromuro de 2,6-diclorobencilo (24,5 mg) para obtener (2S,4S)-1-[[N-[4-(2,6-diclorobencil)oxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (40,0 mg).

MS (EI⁺) m/z: 481 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₂₃H₂₆Cl₂FN₃O₃ (M⁺): calculado, 481,1335; encontrado, 481,1366.

Ejemplo 20

5



10

Síntesis de (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-[4-(2,3,4,5,6-pentafluorobencil)oxycarbonil]bicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo

15

De manera similar al Ejemplo 8, se utilizaron (2S,4S)-1-[[N-(4-carboxibicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (30,0 mg) y bromuro de 2,3,4,5,6-pentafluorobencilo (26,6 mg) para obtener (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-[4-(2,3,4,5,6-pentafluorobencil)oxycarbonil]bicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo (41,9 mg).

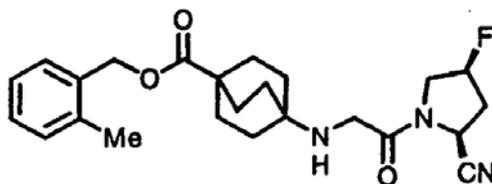
MS (EI⁺) m/z: 503 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₂₃H₂₃F₆N₃O₃ (M⁺): calculado, 503,1644; encontrado, 503,1681.

20

Ejemplo 21

25



30

Síntesis de (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-[4-(2-metilbencil)oxycarbonil]bicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo

35

De manera similar al Ejemplo 8, se utilizaron (2S,4S)-1-[[N-(4-carboxibicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (30,0 mg) y bromuro de 2-metilbencilo (18,9 mg) para obtener (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-[4-(2-metilbencil)oxycarbonil]bicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo (34,1 mg).

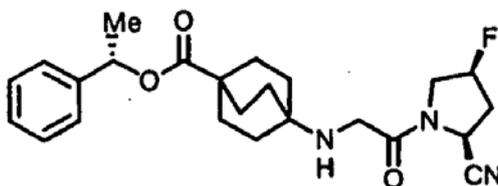
MS (EI⁺) m/z: 427 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₂₄H₃₀FN₃O₃ (M⁺): calculado, 427,2271; encontrado, 427,2312.

40

Ejemplo 22

45



50

Síntesis de (2S,4S,1'S)-1-[[N-(1-feniletiloxycarbonil) bencilo]bicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo

55

Se disolvieron (2S,4S)-1-[[N-(4-carboxibicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (50,0 mg), 1-hidroxibenzotriazol (26,0 mg), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (32,5 mg), y alcohol de (1S)-fenetilo (0,094 mL) en N,N-dimetilformamida (0,9 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 días y posteriormente se concentró a presión reducida.

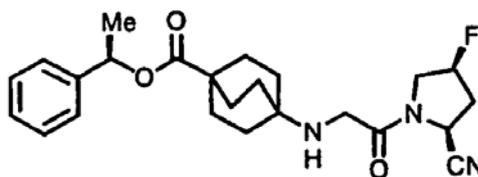
El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina (eluyente: diclorometano: metanol = 10:1) para dar (2S,4S,1'S)-1-[[N-(1-feniletiloxycarbonil) bencilo]bicyclo[2.2.2]oct-1-il]amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (4,6 mg).

60

MS (FAB⁺) m/z: 428 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₃₁FN₃O₃ (MH⁺): calculado, 428,2349; encontrado, 428,2369.

Ejemplo 23



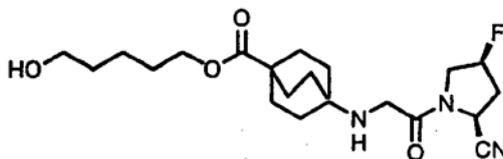
Síntesis de (2S,4S,1'R)-1-[[N-(1-pheniletioxycarbonil bicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo

De manera similar al Ejemplo 22, se utilizaron (2S,4S)-1-[[N-(4-carboxibicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (50,0 mg), 1-hidroxibenzotriazol (26,0 mg), y alcohol de (1R)-fenetilo (0,094 mL) para obtener (2S,4S,1'R)-1-[[N-(1-pheniletioxycarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (3,6 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 428 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₃₁FN₃O₃ (MH⁺): calculado, 428,2349; encontrado, 428,2342.

Ejemplo 24



Síntesis de (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-(5-hidroxipentiloxycarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo

Se mezclaron (2S,4S)-1-[[N-(4-carboxibicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo (50,0 mg), 5-bromo-1-pentanol (18,7 µL), carbonato de potasio (23,5 mg), y N,N-dimetilformamida (1,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los materiales insolubles en la mezcla se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por una columna de gel de sílice (eluyente: cloroformo: metanol = 10: 1) para dar (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-(5-idroxipentiloxycarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo (32,4 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 410 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₁H₃₃FN₃O₄ (MH⁺): calculado, 410,2455; encontrado, 410,2420.

< Ejemplo de Ensayo 1 > [Ensayo para la capacidad de los compuestos de la invención de inhibir la actividad de la dipeptidilpeptidasa IV]

La concentración de 7-amino-4-metil-cumarina (AMC) libre generada por hidrólisis del sustrato H-Gly-Pro-AMC-HBr por la dipeptidilpeptidasa IV en plasma se determinó por fluorometría.

Procedimiento

Se añadieron 20 µL de una memoria tampón (25 mmol/L de hepes, 140 mmol/L de cloruro de sodio, seroalbúmina bovina al 1%, 80 mmol/L de cloruro de magnesio hexahidratado, pH 7,4) que contenía cada compuesto a 20µL de plasma diluido 8 veces con suero fisiológico en un pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo plano. La placa se dejó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se añadieron 10 µL de solución H-Gly-Pro-AMC-HBr de 0,1mmol/L a cada pocillo para iniciar la reacción. La placa se dejó en un ambiente oscuro a temperatura ambiente durante 20 minutos, momento en el que se añadieron 20 µL de ácido acético al 25% para interrumpir la reacción. Utilizando un lector de placas fluorescente, se determinó la concentración de AMC libre excitando las muestras a 355 nm y midiendo la intensidad de la fluorescencia a 460 nm. Los resultados se analizaron utilizando el Prism 3.02 (Software de GraphPad) para determinar la concentración inhibitoria del 50% (CL50). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Actividad inhibitoria de la dipeptidilpeptidasa IV <i>in vitro</i>	
Compuesto de Ensayo	IC50 (nmol/L)
Ejemplo 1	0,25
Ejemplo 9	0,48
Ejemplo 10	0,23
Ejemplo 11	0,13
Compuesto A	3,3

Compuesto A: (2S)-1-[[[3-hidroxi-1-adamantil)amino] acetil]-2-cyanopirrolidina (LAF-237)

5

< Ejemplo de Ensayo 2 > [Ensayo de inhibición de la actividad de la dipeptidilpeptidasa IV en ratones por administración oral de los compuestos de la invención]

10

15

Cada compuesto se suspendió en carboximetilcelulosa de sodio al 0,3% hasta una concentración de 0,1 mg/mL. La preparación se administró por vía oral a ratones ICR machos de 8 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan) a una dosis de 10 mL/kg. Utilizando un tubo capilar tratado con EDTA 2k, se recogieron muestras de sangre de la vena de la cola antes de la administración y 30 minutos después de la administración. Las muestras de sangre se centrifugaron a 6000 rpm durante 2 minutos para separar el plasma. La actividad enzimática se determinó utilizando el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Ensayo 1. La inhibición se determinó a partir de la disminución de la actividad enzimática de la actividad inicial (% de inhibición = $\frac{\text{actividad antes de la administración} - \text{actividad después de la administración}}{\text{actividad antes de la administración}} \times 100$). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

20

Inhibición de la actividad de la dipeptidilpeptidasa IV en plasma por la administración oral	
Compuesto de Ensayo	% de inhibición
Ejemplo 1	100
Ejemplo 9	94
Ejemplo 11	93
Compuesto A	81

Compuesto A: (2S)-1-[[[3-hidroxi-1-adamantil)amino] acetil]-2-cyanopirrolidina (LAF-237)

25

< Ejemplo de Ensayo 3 > [Ensayo de tolerancia a la glucosa por vía oral en ratones]

30

35

El compuesto de la presente invención del Ejemplo 1 se suspendió en carboximetilcelulosa de sodio al 0,3% (CMC-Na, Sigma). Se aclimataron ratones ICR macho de siete semanas de edad (Charles River Laboratories Japan) durante 1 semana. Durante el período de aclimatación, se permitió que los animales consumieran libremente pienso estándar (CE-2, Clea Japan) y agua. Se sometió a ayuno a los ratones ICR que alcanzaban las 8 semanas de edad durante 16 horas. Posteriormente, se administró a los animales por vía oral CMC-Na al 0,3% (10 mL/kg) o el Compuesto 1 (1 mg/kg, 10 mL/kg) y se les administró inmediatamente una solución de glucosa por vía oral a una dosis de 5 g/kg. Utilizando un tubo capilar tratado con EDTA 2k, se recogieron muestras de sangre de la vena de la cola antes de la administración de la solución de glucosa y 15, 30, 60 y 120 minutos después de la administración. El nivel de glucosa en sangre se determinó utilizando un equipo Glucose B-test Wako (Wako Pure Chemical Industries). Los resultados se muestran en medias \pm errores estándar. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el ensayo t con un nivel significativo inferior al 5%. Los resultados se muestran en la Fig. 1.

40

< Ejemplo de Ensayo 4 > [Ensayo de la eficacia de los compuestos de la invención contra la hipoleucocitosis inducida por fármacos]

45

Se evaluó la eficacia de los compuestos de la presente invención contra la hipoleucocitosis inducida por fármacos llevando a cabo un experimento de acuerdo con el procedimiento descrito por Okabe *et al.* (Japanese Pharmacology and Therapeutics, Vol. 19, Nº 6 (1991): p55).

50

Se administró a ratones ICR machos de ocho semanas de edad (Charles River Laboratories Japan) por vía intraperitoneal una dosis única de ciclofosfamida (200 mg/kg) en el Día 0. A partir del día siguiente, se dio al grupo de control suero fisiológico y al grupo de ensayo se le administró por vía oral el compuesto de la presente invención (1 a 200 mg/kg) una o dos veces al día durante un período de cinco días. Se recogieron muestras de sangre 2, 4, 6, y 8 días después del comienzo del ensayo y se monitorizó el recuento de glóbulos blancos a lo largo del tiempo. El recuento de glóbulos blancos del grupo de ensayo en un momento dado se comparó con el recuento de glóbulos blancos antes de la administración de la ciclofosfamida para evaluar la eficacia del compuesto de la presente

invención contra la hipoleucocitosis inducida por fármacos. Los resultados indican que la disminución en el recuento de glóbulos blancos fue suprimida significativamente en el grupo al que se había administrado el compuesto de la presente invención en comparación con el grupo de control.

5 < Ejemplo de Ensayo 5 > [Ensayo de la capacidad de los compuestos de la invención para aumentar el nivel de G-CSF en sangre]

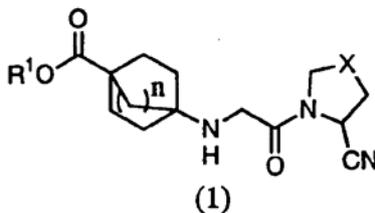
10 Se utilizaron ratones ICR macho de siete semanas de edad (Charles River Laboratories Japan). Se dio al grupo de control suero fisiológico y al grupo de ensayo se administró por vía oral el compuesto de la presente invención (1 a 200 mg/kg) una o dos veces al día durante un período de cinco días. Los ratones fueron anestesiados el día siguiente a la suspensión de la administración y se recogieron muestras de sangre. Se determinó el nivel de G-CSF en plasma utilizando el Mouse ELISA G-CSF kit (R & D SYSTEM). Los resultados indican que el nivel de G-CSF en plasma aumentaba significativamente en el grupo al que se había administrado el compuesto de la presente invención en comparación con el grupo de control.

15 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

20 Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención son derivados novedosos de biciclo éster y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una alta actividad inhibitoria de la DPP-IV. Las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la presente invención como ingrediente activo son útiles en la prevención y/o el tratamiento de la diabetes y las complicaciones diabéticas asociadas, así como en la prevención y/o el tratamiento de otras enfermedades que implican la DPP-IV.

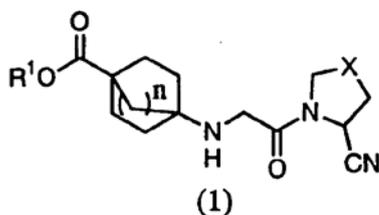
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de biciclo éster representado por la siguiente fórmula general (1):



en el que R¹ es un grupo alquilo C₁ a C₆ sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo C₃ a C₆ sustituido o no sustituido, un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo arilmetilo sustituido o no sustituido, un grupo ariletilo sustituido o no sustituido, un grupo hidrocarburo aromático sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o un anillo heterocíclico alifático sustituido o no sustituido; X es CH₂, CHF, CF₂, CHOH, S, u O; y n es 1, 2 ó 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El derivado de biciclo éster según la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula general (1):



en el que R¹ es un grupo alquilo C₁ a C₆ sustituido o no sustituido, un grupo arilmetilo sustituido o no sustituido, o un grupo ariletilo sustituido o no sustituido; X es CH₂, CHF, o CF₂; y n es 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. El derivado de biciclo éster según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es CH₂.

4. El derivado de biciclo éster según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es CHF.

5. El derivado de biciclo éster según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1.

6. El derivado de biciclo éster según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2.

7. El derivado de biciclo éster según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo alquilo C₁ a C₆ que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que comprende átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo alcoxi C₁ a C₆, grupo ariloxi sustituido o no sustituido, grupo alquilcarbonil C₁ a C₆, grupo alcoxycarbonil C₁ a C₆, grupo alquiltio C₁ a C₆, grupo amino, grupo alquilamino C₁ a C₆ mono- o di-sustituido, grupo amino cíclico de 4 a 9 elementos que puede contener de 1 a 3 heteroátomos, grupo formilamino, grupo alquilcarbonilamino C₁ a C₆, grupo alcoxycarbonilamino C₁ a C₆, grupo alquilsulfonilamino C₁ a C₆, y grupo arilsulfonilamino sustituido o no sustituido.

8. El derivado de biciclo éster según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo alquilo C₁ a C₆ seleccionado del grupo que consiste en grupo metilo, grupo ciclopropilmetilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo 1-metiletilo, grupo 1-metilpropilo, grupo 2-metilpropilo, grupo 1-etilpropilo, grupo 2-etilpropilo, grupo butilo, grupo t-butilo, y grupo hexilo.

9. El derivado de biciclo éster según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el derivado de biciclo éster se selecciona del grupo que consiste en (2S,4S)-1-[[N-(4-etoxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo, (2S)-1-[[N-(4-etoxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo, (2S)-1-[[N-(4-t-butoxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo, (2S,4S)-1-[[N-(4-(2-tetrahidropiraniil)oxicarbonilbicyclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo,

(2S)-1-[[N-(4-(2-tetrahidropiranyl)oxycarbonilbencilo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo,
 (2S,4S)-1-[[N-(4-etoxicarbonilbencilo[2.2.1]hept-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo,
 (2S)-1-[[N-(4-etoxicarbonilbencilo[2.2.1]hept-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo,
 5 (2S,4S)-1-[[N-(4-benciloxicarbonilbencilo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo,
 (2S,4S)-1-[[N-(4-ciclopropilmetiloxicarbonilbencilo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo,
 (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-(4-(4-trifluorometil)benciloxicarbonilbencilo[2.2.2]oct-1-il)
 amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo,
 (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-(4-isobutiloxicarbonilbencilo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo, y
 10 (2S,4S)-4-fluoro-1-[[N-(4-isopropiloxicarbonilbencilo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo.

10. Un producto farmacéutico que contiene como ingrediente activo el derivado de biciclo éster de la reivindicación 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 11. Un inhibidor de la DPP-IV que contiene como ingrediente activo el derivado de biciclo éster de la reivindicación 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en diabetes, complicaciones diabéticas, hiperinsulinemia, hiperglucemia, metabolismo anormal de los lípidos, obesidad, SIDA que sigue a la infección por VIH-1, rechazo tras un trasplante de órganos/tejidos, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, inflamación, alergias, osteoporosis, psoriasis y liquen plano, hipertrofia prostática benigna, metástasis pulmonar de cánceres de mama y próstata, hipertensión y enfermedades infecciosas.

25 13. El compuesto para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad según la reivindicación 12, en el que la enfermedad es diabetes o complicaciones diabéticas.

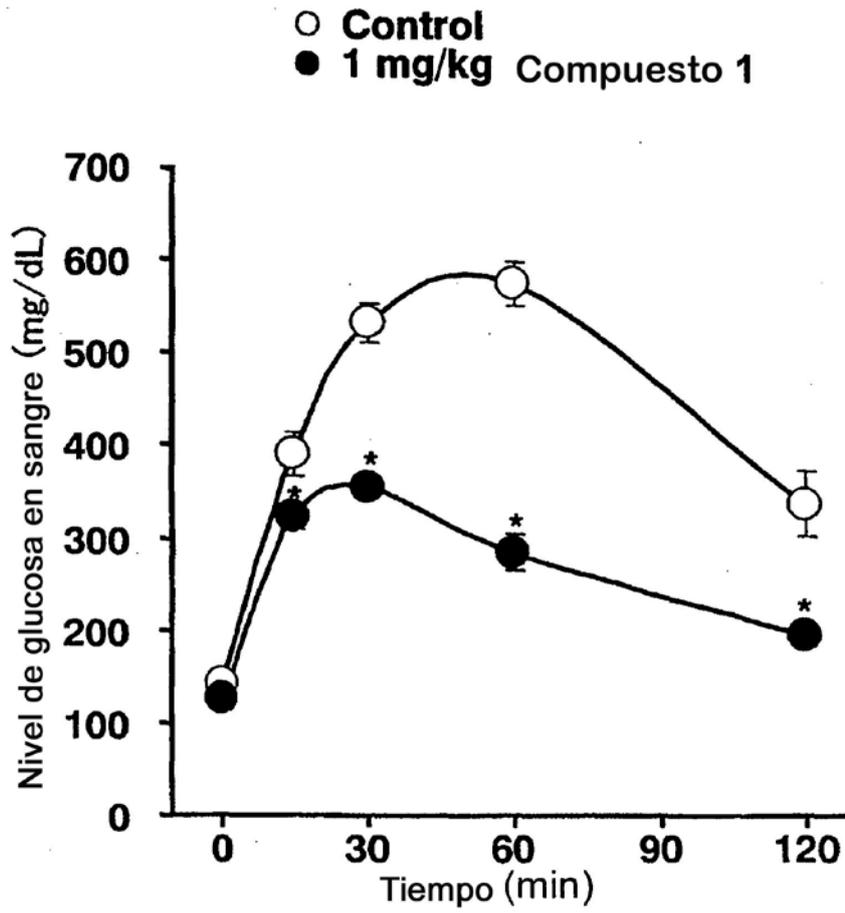


FIG.1

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citadas por el solicitante es, únicamente, para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido gran cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP declina toda responsabilidad a este respecto.

5

Documentos de patente citados en la descripción

- WO 03015775 A [0015]
- WO 03017936 A [0015]
- WO 03080633 A [0015]
- WO 9515309 A [0015]
- WO 9819998 A [0015]
- WO 0034241 A [0015]
- WO 0214271 A [0015]
- WO 0230890 A [0015]
- WO 0238541 A [0015] [0069]
- WO 03002553 A [0015]
- US 020193390 B [0015]
- WO 02062764 A [0015]
- WO 03004496 A [0015]
- WO 03000180 A [0015]
- WO 03004498 A [0015]

Literatura no patente citada en la descripción

10

- *American Journal of Physiology*, 1996, vol. 271, E458-E464 [0015]
- *European Journal of Pharmacology*, 1996, vol. 318, 429-435 [0015]
- *European Journal Clinical Investigation*, 1992, vol. 22, 154 [0015]
- *Lancet*, 1987, vol. 2, 1300 [0015]
- *Endocrinology*, 1992, vol. 42, 856 [0015]
- *Diabetologia*, 1999, vol. 42, 856 [0015]
- *Endocrinology*, 1994, vol. 135, 2070 [0015]
- *Diabetologia*, 1994, vol. 37, 1163 [0015]
- *Digestion*, 1993, vol. 54, 392 [0015]
- *Dig. Dis. Sci.*, 1998, vol. 43, 1113 [0015]
- *Diabetes*, 1998, vol. 47, 1663-1670 [0015]
- *Diabetologia*, 1999, vol. 42, 1324-1331 [0015]
- *Journal of Immunology*, 1992, vol. 149, 3037 [0015]
- *Journal of Immunology*, 1993, vol. 150, 2544 [0015]
- *Biological Chemistry*, 1991, 305 [0015]
- *Scandinavian Journal of Immunology*, 1991, vol. 33, 737 [0015]
- *Scandinavian Journal of Immunology*, 1989, vol. 29, 127 [0015]
- *Science*, 1993, vol. 261, 466 [0015]
- *Journal of Cellular Physiology*, 1992, vol. 151, 378 [0015]
- *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, 1992, vol. 30, 333 [0015]
- *Journal of Cellular Physiology*, 1993, vol. 121, 1423 [0015]
- **Okabe et al.** *Japanese Pharmacology and Therapeutics*, 1991, vol. 19 (6), 55 [0125]