

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 486**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07864519 .9**
96 Fecha de presentación: **16.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2086975**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.08.2009**

54 Título: **7,8-Dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-onas y compuestos bicíclicos relacionados como inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV y procedimientos**

30 Prioridad:
20.11.2006 US 860202 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2012

73 Titular/es:
**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:
**FEVIG, John M. y
FENG, Jianxin**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 382 486 T3

DESCRIPCIÓN

7,8-Dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-onas y compuestos bicíclicos relacionados como inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV y procedimientos

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a 7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-onas y compuestos bicíclicos relacionados que son inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) y a un procedimiento para el tratamiento de la diabetes y enfermedades o trastornos relacionados mediante el uso de dichos compuestos, solos o junto con otro tipo de agente terapéutico.

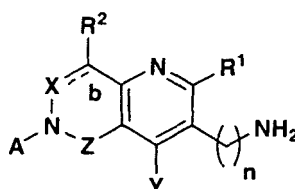
Antecedentes de la invención

- 10 La dipeptidil peptidasa IV (DPP-4) es una serina aminodipeptidasa no clásica unida a la membrana que se localiza en diversos tejidos (intestino, hígado, pulmón, riñón), así como en los linfocitos T circulantes (donde la enzima se conoce como CD-26). Es responsable de la escisión metabólica de determinados péptidos endógenos (GLP-1(7-36), glucagón) *in vivo* y ha demostrado actividad proteolítica frente a varios péptidos (GHRH, NPY, GLP-2, VIP) *in vitro*.

- 15 GLP-1(7-36) es un péptido de 30 aminoácidos derivado del procesamiento posterior a la traducción del proglucagón en el intestino delgado. GLP-1(7-36) tiene múltiples acciones *in vivo*, incluidas la estimulación de la secreción de insulina, la inhibición de la secreción de glucagón, la promoción de la saciedad y el enlentecimiento del vaciado gástrico. Basándose en su perfil fisiológico, se espera que las acciones de GLP-1(7-36) sean beneficiosas en la prevención y tratamiento de la diabetes tipo II y potencialmente de la obesidad. Para respaldar esta alegación, la administración exógena de GLP-1(7-36) (infusión continua) a pacientes diabéticos ha demostrado eficacia en esta población de
- 20 pacientes. Desgraciadamente GLP-1(7-36) se degrada rápidamente *in vivo* y ha demostrado tener una semivida *in vivo* breve ($t_{1/2} \sim 1,5$ min). En un estudio de ratones genéticamente modificados con bloqueo de la expresión de DDP y en estudios *in vivo/in vitro* con inhibidores selectivos de la DPP-4, la DPP-4 ha demostrado ser la principal enzima degradante de GLP-1(7-36) *in vivo*. GLP-1(7-36) es degradado eficazmente por la DPP-4 en GLP-1(9-36), el cual se ha especulado que actúa como antagonista fisiológico de GLP-1(7-36). Por lo tanto, la inhibición de DPP-4 *in vivo*
- 25 debería potenciar los niveles endógenos de GLP-1(7-36) y mitigar la formación de su antagonista GLP-1(9-36) y, por lo tanto, serviría para mejorar el trastorno diabético. El documento WO 2006/019965 se refiere a 1,3-dimetilpirrido[2,3-d]pirimidin-2,4-dionas como inhibidores de la DPP-4.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I)



I

- 30 en la que

b es un enlace sencillo o doble enlace; n es 1 ó 2;

- 35 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno (H), halógeno, CF₃, ciano (CN), amino, amino sustituido, alquilo, alquenilo, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, bicicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y cicloheteroalquilo, en donde dicho grupo funcional puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, polihaloalquilo, alcoxi, arilo, haloalcoxi, polihaloalcoxi, alcóxicarbonilo, alquenilo, alquino, cicloalquilo, bicicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, heteroarilamino, arilamino, cicloheteroalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, alquilamino, di-alquilamino, tiol, alquiltio, alquilcarbonilo, acilo, alcóxicarbonilo, arilalquiltio, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcóxicarbonilamino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo y sulfonamido; X se selecciona entre el grupo que consiste en C=O, C=S, CHR³ o CR³; R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

- 45 Z se selecciona entre el grupo que consiste en C=O, C=S, y CHR⁴; R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

A se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno (H), alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, bicicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, O-R₁, ciano, amino, -C(O)-OH, -C(O)-NR⁶R⁷, -C(O)-OR⁶, S(O)_m-R⁶, -S(O)₂-NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶-C(O)R⁷ y -NR⁶-SO₂R⁷, en donde dicho grupo funcional puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, polihaloalquilo, alcoxi, arilo, haloalcoxi, polihaloalcoxi, alcoxycarbonilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, bicicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, heteroarilamino, arilamino, cicloheteroalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, alquilcarbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, arilalquiltio, aminocarbonilo, alquiniilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alqueniilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, sulfonamido y sulfonilo; m es 0, 1 ó 2;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo; R⁶ y R⁷

(i) se seleccionan cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en hidrógeno (H), alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, bicicloalquilo, alquiltioalquilo, arilalquiltioalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y cicloheteroalquilo, en donde cada grupo funcional puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, polihaloalquilo, alcoxi, arilo, haloalcoxi, polihaloalcoxi, alcoxycarbonilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, bicicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, heteroarilamino, arilamino, cicloheteroalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, arilalquiltio, alquilcarbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiniilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alqueniilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, sulfonamido y sulfonilo; o

(ii) R⁶ y R⁷ en NR⁶R⁷ se pueden unir para formar un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado de 5 ó 6 elementos seleccionado del grupo que consiste en cicloheteroalquilo y heteroarilo; en donde dicho sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, polihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, polihaloalcoxi, alcoxycarbonilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, heteroarilamino, arilamino, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, alquilcarbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiniilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alqueniilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, sulfonamido y sulfonilo.

Y se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, polihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, polihaloalcoxi, alcoxycarbonilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, heteroarilamino, arilamino, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, alquilcarbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiniilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alqueniilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, sulfonamido y sulfonilo.

La definición de la fórmula I anterior incluye todas las sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, y ésteres profármaco de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad como inhibidores de la DPP-4 *in vivo* y son útiles en el tratamiento de la diabetes, especialmente la diabetes tipo II y las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes, tales como retinopatía, neuropatía, nefropatía y la curación de heridas. Dichas enfermedades y afecciones se denominan en determinadas ocasiones "complicaciones diabéticas".

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I, composiciones farmacéuticas que usan dichos compuestos y procedimientos para el uso de dichos compuestos. En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, solo o junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además se proporciona un procedimiento para tratar o retrasar la progresión o la aparición de la diabetes, especialmente la diabetes tipo II, incluyendo las complicaciones de la diabetes, incluyendo retinopatía, neuropatía, nefropatía y el retraso en la curación de heridas y enfermedades relacionadas, tales como resistencia a la insulina (alteración de la homeostasis de la glucosa), hiperglicemia, hiperinsulinemia, elevación de los niveles sanguíneos de ácidos grasos o glicerol, obesidad, hiperlipidemia incluyendo hipertrigliceridemia, síndrome X, aterosclerosis e hipertensión y para el aumento de los niveles de lipoproteínas de alta densidad, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I se administra a un mamífero, por ejemplo, un paciente humano que necesite tratamiento.

Los compuestos de la invención se pueden usar solos, junto con otros compuestos de la presente invención, o junto

con uno o más principio(s) activo(s) en las áreas terapéuticas descritas en el presente documento.

Además, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de la diabetes, especialmente la diabetes tipo II y enfermedades relacionadas como se ha definido anteriormente y en lo sucesivo, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de fórmula I y al menos otro tipo de agente terapéutico, tal como un agente antidiabético y/o un agente hipolipidémico, se administra a un paciente humano que necesite tratamiento.

5

Se prefieren los compuestos de fórmula I en donde b representa un enlace sencillo;

10

n es 1;
R¹ es alquilo;
X es CHR³ o C=O;
R² es H;
Z es C=O;
Y es arilo;

15

A es H, alquilcarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, heterociclocarbonilalquilo, alquilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, arilo o alcoxiarilo.

Se prefieren más los compuestos de fórmula I donde

20

b es un enlace sencillo;
R¹ es metilo;
X es CH₂ o C=O;
R² es H;
Z es C=O;
Y es fenilo, halofenilo o dihalofenilo;

25

A es H, i-propilcarbonilmetilo, aminocarbonilmetilo, metilaminocarbonilmetilo, dietilaminocarbonilmetilo, pirrolidincarbonilmetilo, piperidincarbonilo, 2-oxo-1,4'-bipiperidinilcarbonilmetilo, morfolinilcarbonilmetilo, metilo, tetrahydrofuranilmetilo, metoxietilo, hidroxietilo, fenilo o metoxifenilo.

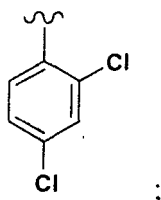
Los más preferidos son los compuestos de fórmula I donde

30

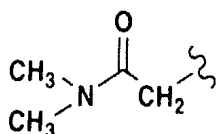
Z es C=O;
X es CHR³, donde R³ es H;
X es C=O;
b es un enlace sencillo;
R² es H;
R¹ es CH₃;

35

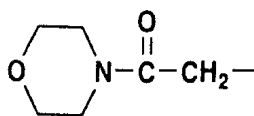
n es 1 ;
Y es



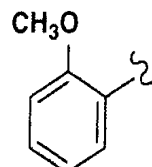
y A es



,



y



.

Procedimientos de preparación

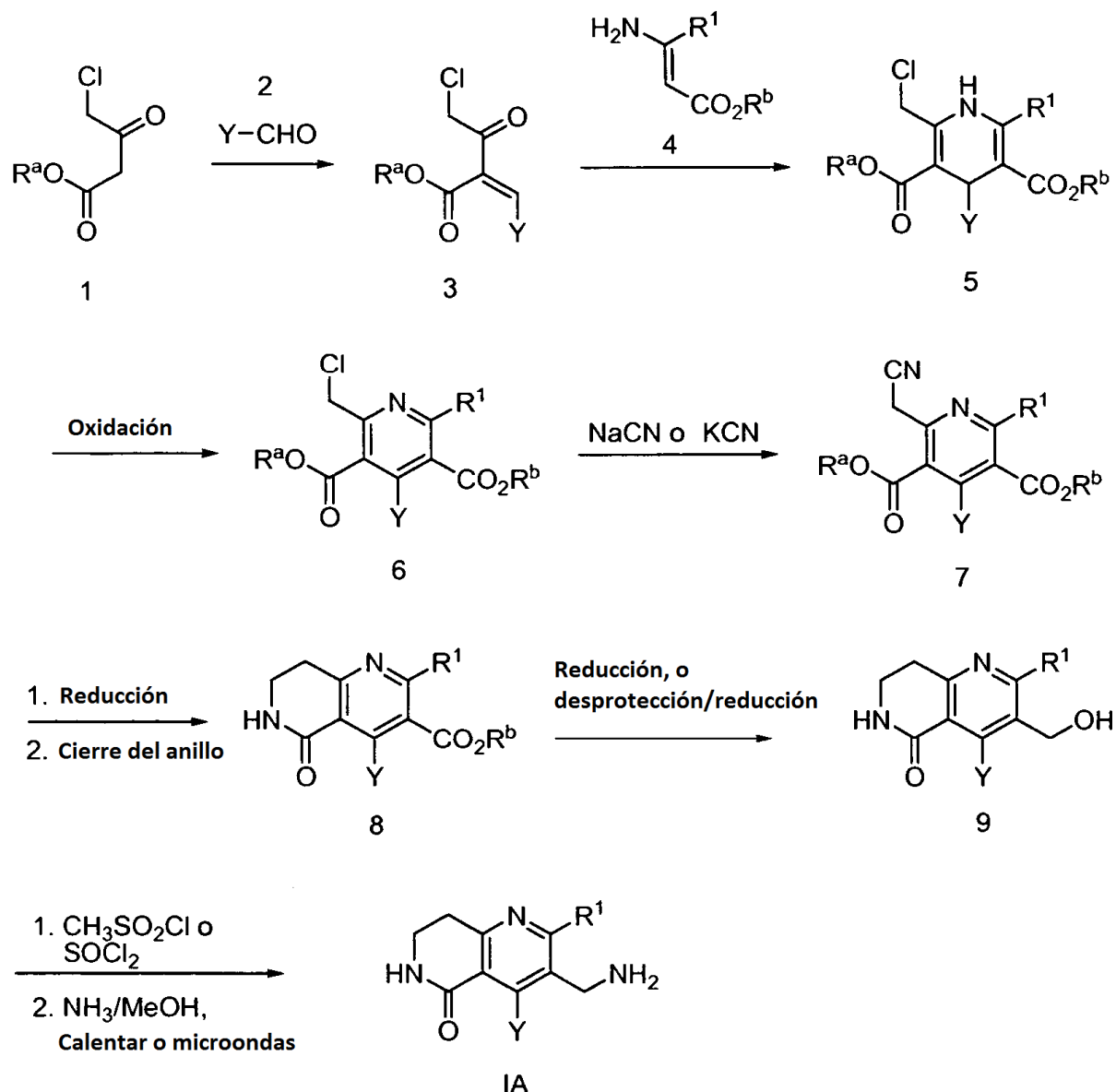
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de diferentes maneras bien conocidas por el experto en la materia de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos a continuación, junto con procedimientos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica sintética o variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la materia. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Todas las referencias citadas en la presente memoria se incorporan por referencia en su totalidad.

Los novedosos compuestos de fórmula I pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes adecuados para los reactivos y materiales usados y son adecuados para las transformaciones que se van a efectuar. Asimismo, en la descripción de los procedimientos de síntesis descritos a continuación, se entiende que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo el disolvente, la atmósfera de la reacción, la temperatura de la reacción, la duración de los procedimientos experimentales y de procesamiento son las condiciones estándar para esa reacción, las cuales son fáciles de reconocer por el experto en la materia. El experto en la materia de la síntesis orgánica sabe que la funcionalidad presente en varias partes de la molécula principal debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. No todos los compuestos de fórmula I que se engloban dentro de una clase dada pueden ser compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos de los procedimientos descritos. Dichas limitaciones en cuanto a los sustituyentes, que son compatibles con las condiciones de reacción, serán fácilmente evidentes para el experto en la materia y se deben usar procedimientos alternativos.

El Esquema 1 proporciona una ruta general para preparar aminometil 7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-onas de fórmula IA de la invención, donde n es 1, Z es -C=O, X es CH₂ y b es un enlace sencillo. Se condensa una clorocetona de fórmula (1) (donde R^a es alquilo), obtenida de fuentes comerciales, con aldehído (2) en diferentes condiciones, tales como en condiciones de catálisis ácida leves, para formar el éster conjugado (3). Un conjunto preferido de condiciones implica la reacción (1) y (2) en un disolvente alcohólico, tal como isopropanol, a temperatura ambiente o elevada, en presencia de bencilamina y ácido acético. La condensación de (3) con enamina (4) (donde R^b es alquilo) en un disolvente alcohólico, tal como isopropanol, da una dihidropiridina de fórmula (5).

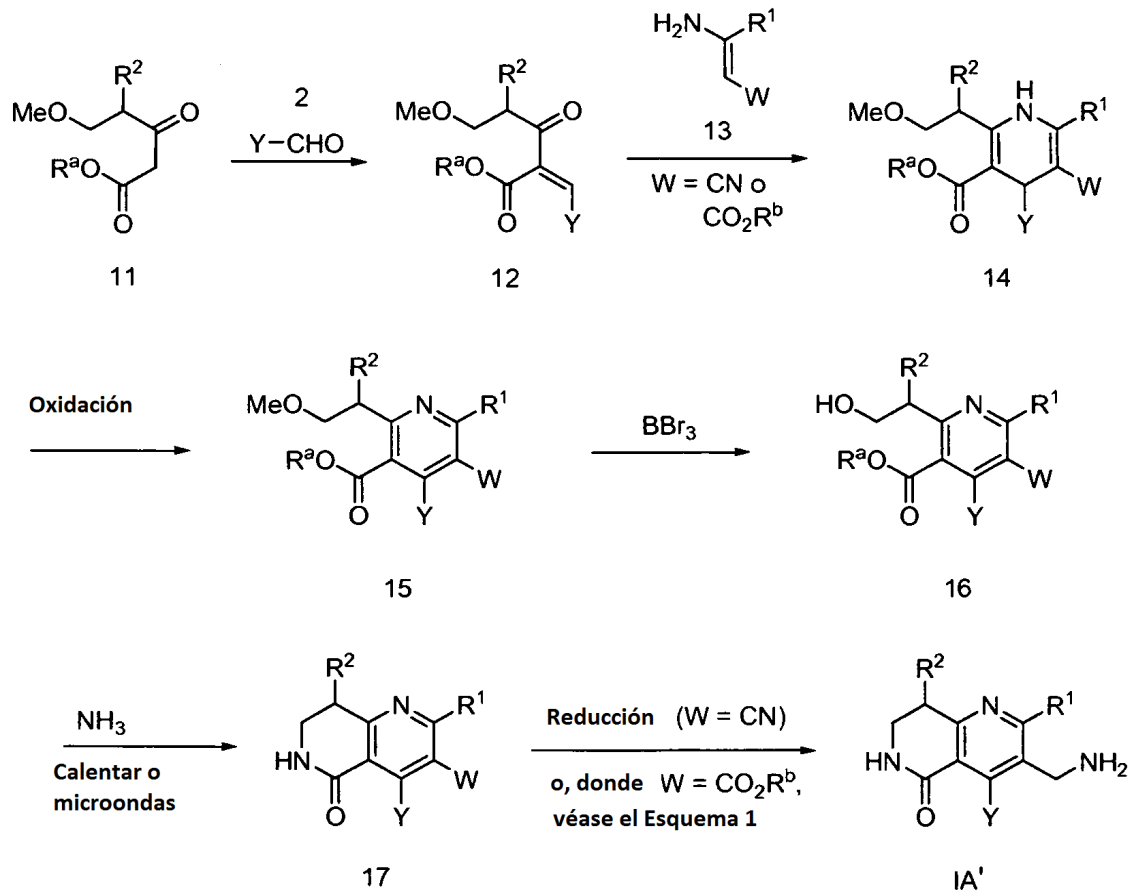
Las enaminas de fórmula (4) se pueden obtener de fuentes comerciales o se pueden preparar por reacción de el correspondiente acetoacetato con amoníaco. En algunos casos, las dihidropiridinas (5) se pueden preparar convenientemente en una reacción mediante la adición de enamina (4) directamente a la mezcla de reacción en la cual (1) y (2) se condensan para dar (3). La oxidación de dihidropiridina (5) en piridina (6) se puede llevar a cabo con diferentes reactivos, tales como con MnO₂, HNO₃, DDQ u otros procedimientos conocidos en la técnica. Un procedimiento preferido implica el tratamiento de (5) con ácido nítrico acuoso al 70 % en ácido acético como disolvente para dar la piridina (6). La reacción de clorometilpiridina (6) con cianuro potásico o cianuro sódico, en un disolvente tal como etanol o N,N-dimetilformamida, a temperatura elevada, puede producir el nitrilo (7), donde se ha introducido un átomo de carbono adicional. La reducción del nitrilo (7) puede realizarse mediante diferentes procedimientos conocidos por el experto en la materia. Un procedimiento preferido es la hidrogenación catalítica usando un catalizador tal como Pd/C, en un disolvente tal como metanol o etanol, que da una amina primaria. Esta amina primaria puede sufrir un cierre intramolecular del anillo, que puede ser espontáneo o facilitado por calentamiento en un disolvente adecuado, tal como metanol o etanol, para dar la lactama (8). Si R^b es bencilo, la hidrogenación catalítica da lugar al ácido carboxílico (donde R^b es H). La transformación del éster o ácido (8) en el alcohol primario (9) se puede llevar a cabo mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, cuando R^b = Me, el éster (8) se puede reducir con un agente reductor hidruro adecuado, tal como LiBH₄. Cuando R^b = H, el ácido (8) se puede convertir en un éster activado, tal como un anhídrido mixto, usando una base tal como trietilamina y seguidamente cloroformiato de etilo y reduciendo a continuación con un reactivo tal como NaBH₄. Como alternativa, el ácido (8) se puede convertir en el cloruro de ácido con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo y reducir a continuación con un agente reductor adecuado, tal como NaNH₄, LiAlH₄ o hidruro de litio y tri-*tert*-butoxi de aluminio. El alcohol (9) resultante se puede convertir a continuación en un mesilato o cloruro usando reactivos, tales como CH₃SO₂Cl, en disolventes, tales como cloruro de metileno o tetrahidrofurano y en presencia de una base tal como trietilamina. Las aminas primarias (10) deseadas se pueden obtener a continuación por reacción del precursor cloruro o mesilato con NH₃/MeOH en condiciones de calentamiento térmico o de microondas.

ESQUEMA 1



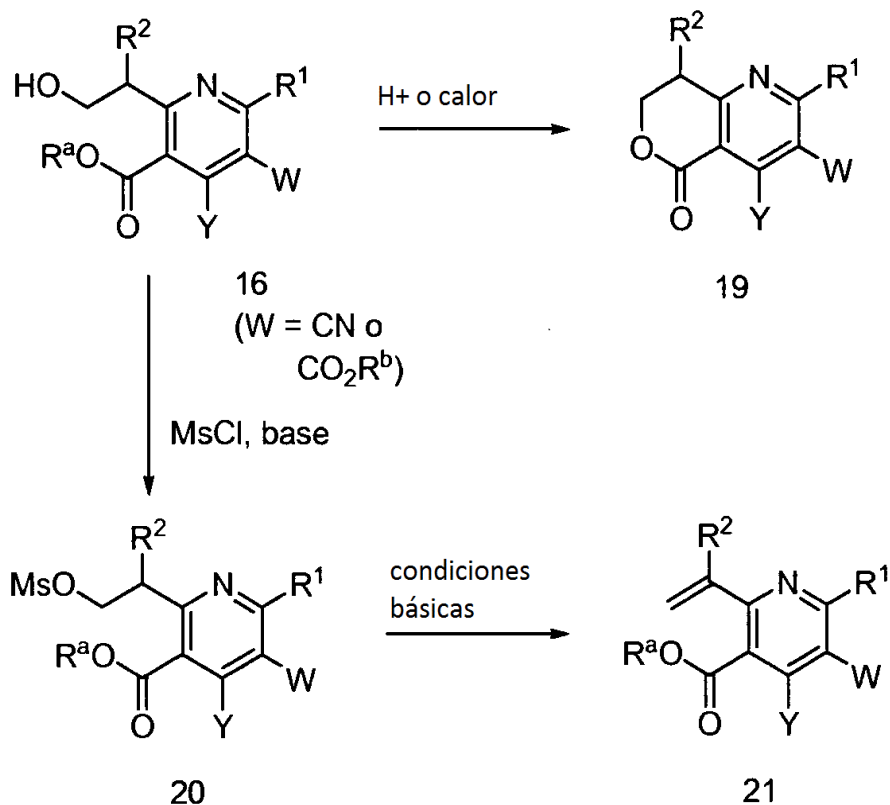
El esquema 2 proporciona una ruta alternativa para preparar aminometil 7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-onas de fórmula (IA'). Un cetoéster de fórmula (11), obtenido de fuentes comerciales o preparado mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la materia, se puede condensar con aldehído (2) en condiciones de catálisis ácida leve, como se describe en el Esquema 1, para formar el éster conjugado (12). Asimismo, según el Esquema 1, la reacción de la enamina (13) con éster (12) da la dihidropiridina de fórmula (14). Las enaminas de fórmula (13) se pueden obtener de fuentes comerciales o se pueden preparar por reacción del correspondiente cetoéster o cetonitrilo con amoníaco. La oxidación de la dihidropiridina (14) en la piridina (15) se puede realizar con MnO₂, HNO₃ u otros procedimientos conocidos en la técnica. Un procedimiento preferido implica el tratamiento (14) con ácido nítrico acuoso al 70 % en ácido acético como disolvente para dar piridina (15). La desmetilación del éter metílico puede realizarse con BBr₃ en las condiciones estándar de la literatura para dar el alcohol (16). El calentamiento del alcohol (16) directamente con una fuente de amoníaco, tal como con hidróxido de amonio, en un tubo cerrado herméticamente a temperatura elevada o en condiciones de microondas, puede dar las 7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-onas (17). Cuando W es CN, la reducción directa, tal como mediante hidrogenación usando níquel Raney como catalizador, da las aminometil 7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-onas deseadas de fórmula (IA'). Cuando W es CO₂R^b, se pueden usar los procedimientos descritos en el Esquema 1 para preparar las aminometil 7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-onas deseadas de fórmula IA'.

ESQUEMA 2



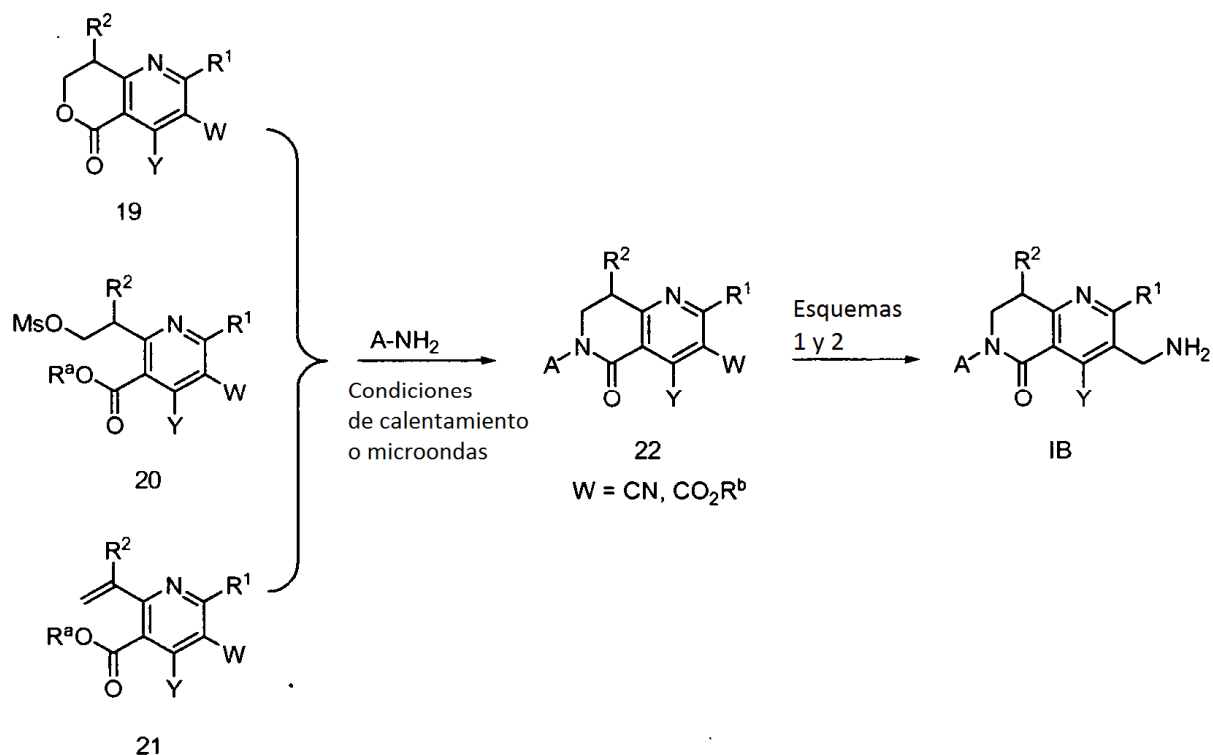
El alcohol (16) se puede usar de diferentes formas para preparar compuestos adicionales de esta invención, como se muestra en el Esquema 3. En determinadas condiciones, tales como condiciones ácidas, por ejemplo, por concentración directa de la mezcla de reacción de la desmetilación del metoxi mediada por BBr₃ en el Esquema 2, el alcohol (16) puede cerrar el éster para formar la lactona (19). El alcohol (16) también se puede activar convirtiéndolo en un grupo saliente, tal como el mesilato (20). En determinadas condiciones, tales como por exposición a condiciones básicas, se puede producir una eliminación para dar las olefinas (21). Cada uno de estos materiales, compuestos (19), (20) y (21) se pueden usar para preparar los compuestos adicionales de esta invención.

ESQUEMA 3



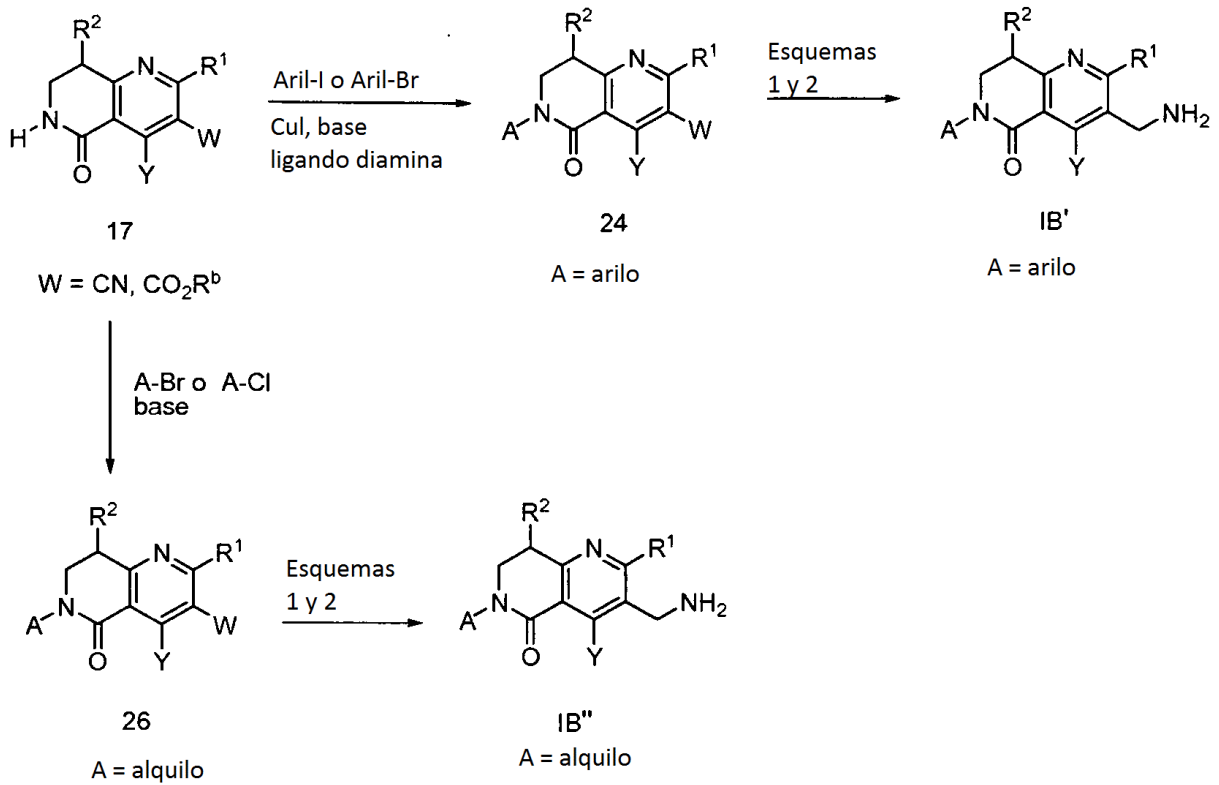
5 Como se muestra en el Esquema 4, la lactona (19), el mesilato (20) y la olefina (21) se pueden tratar cada uno de ellos con una amina primaria adecuada A-NH₂, por ejemplo, los derivados de glicina o alquilaminas, normalmente en condiciones de calentamiento o de microondas y también normalmente en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, para dar 7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5 (6H)-onas (22). Estos compuestos (22) se pueden convertir en las aminometil 7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5 (6H)-onas IB deseadas de la invención mediante los procedimientos que se han descrito en los Esquemas 1 y 2.

ESQUEMA 4



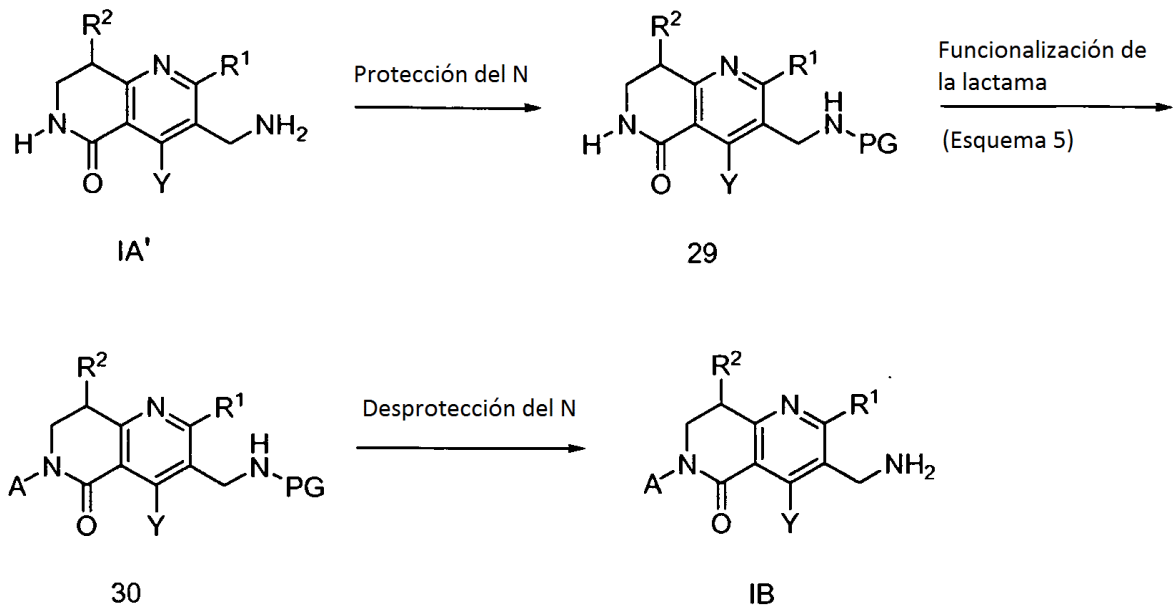
Las 7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-onas (17) también se pueden funcionalizar mediante los procedimientos descritos en el Esquema 5. El tratamiento de (17) con un haluro de alquilo apropiado en presencia de CuI, un ligando diamina, tal como N,N'-dimetiletilendiamina y una base, tal como K₂CO₃ o Cs₂CO₃, a temperatura elevada puede dar los compuestos (24), donde A = arilo (véase, por ejemplo, J. Am. Chem. Soc., 124:7421 (2002)). La conversión de W en las aminometil 7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-onas (IB') sigue los procedimientos descritos en los Esquemas anteriores. Además, la desprotonación de (17) con una base adecuada, tal como hidruro sódico, seguido de tratamiento con electrófilos adecuados, tales como haluros de alquilo, cloruros de arilsulfonilo y alquilsulfonilo, haluros de alcocarbonilmetil, etc., puede dar las lactamas (26) sustituidas, que se pueden procesar para dar lugar las aminometil 7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-onas (IB''), como se ha descrito en los Esquemas anteriores.

ESQUEMA 5



5 El Esquema 6 describe una estrategia adicional para la funcionalización de la lactama. El compuesto (IA'), de fácil obtención como se ha descrito en esquemas anteriores, se puede proteger mediante diferentes grupos protectores de N que son bien conocidos por los expertos en la materia, tal como BOC, bis-BOC, CBZ, etc., para dar los compuestos N protegidos (29). La funcionalización de la lactama como se describe en el Esquema 5 puede dar los compuestos (30), que tras la desprotección del N, dará a continuación las aminometil 7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-onas deseadas (IB).

ESQUEMA 6

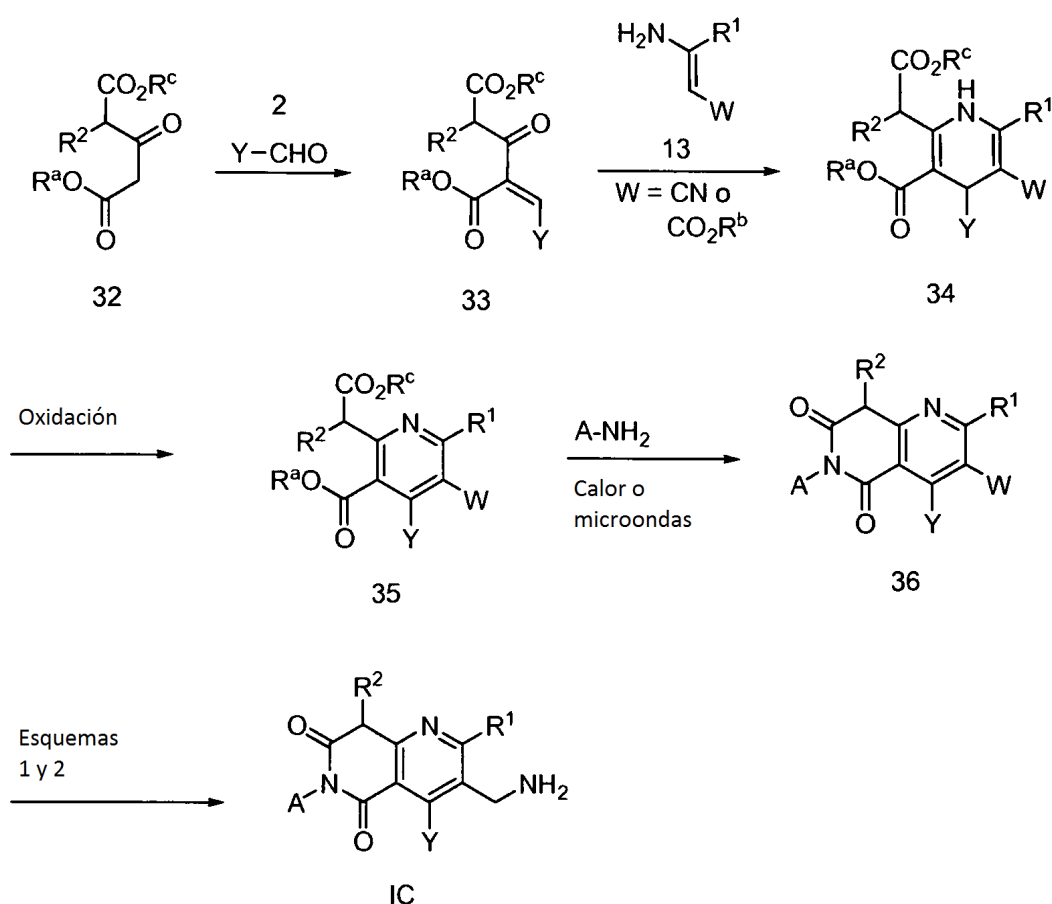


El Esquema 7 proporciona una ruta para preparar aminometil 1,6-naftiridin-5,7(6H,8H)-dionas (IC) de la presente invención, donde X y Z son C=O, n es 1 y b es un enlace sencillo. Un cetoéster de fórmula (32) (donde R^c es alquilo), obtenido de fuentes comerciales o preparado mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia, se puede hacer reaccionar con aldehído (2) como se ha descrito previamente para formar el éster conjugado (33), que después de reaccionar con enamina (13) puede dar una dihidropiridina de fórmula (34).

Las enaminas de fórmula (13) se pueden obtener de fuentes comerciales o se pueden preparar por reacción del correspondiente cetoéster o cetonitrilo con amoníaco.

La oxidación de la dihidropiridina (34) en piridina (35) se puede realizar con MnO₂, HNO₃, o mediante otros procedimientos conocidos en la técnica, como se ha descrito previamente. El calentamiento (35) directamente con una amina A-NH₂ apropiada, tal como con hidróxido de amonio o una alquilamina o arilamina, en un tubo cerrado herméticamente a temperatura elevada o en condiciones de microondas, puede dar las 1,6-naftiridin-5,7(6H,8H)-dionas (36). Las aminometil 1,6-naftiridin-5,7(6H,8H)-dionas (IC) deseadas de la presente invención se pueden obtener siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas 1 y 2.

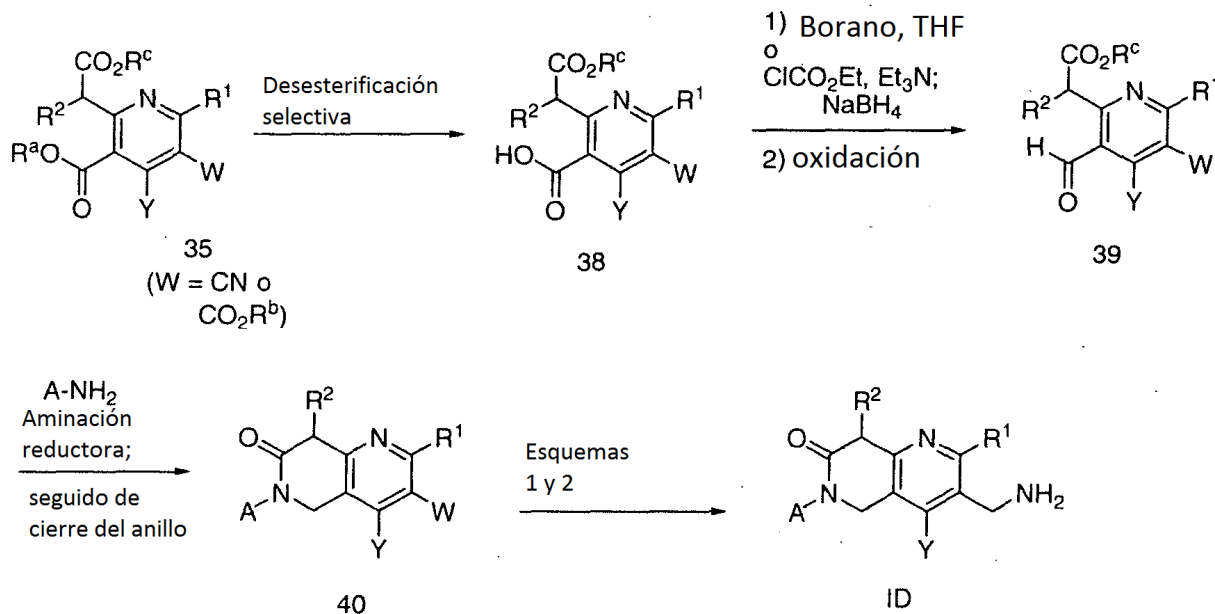
ESQUEMA 7



El Esquema 8 proporciona una ruta para dar las 5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7(8H)-onas (ID), donde Z es CH₂, X es C=O, y n es 1. La desesterificación selectiva del diéster (35) para dar el ácido monocarboxílico (38) puede realizarse fácilmente cuando R^a y R^c son diferentes, como apreciará un experto en la materia. Por ejemplo, si R^a es metilo y R^c es *terc*-butilo, la saponificación con una base tal como hidróxido de litio dará (38). A la inversa, si R^a es *terc*-butilo y R^c es metilo, el tratamiento de (35) con un ácido tal como ácido trifluoroacético proporcionará (38). Usando los procedimientos estándar conocidos por los expertos en la materia, la funcionalidad ácido de (38) se puede reducir fácilmente dando alcohol, tal como por tratamiento con borano en un disolvente, tal como THF, o mediante la formación de un anhídrido mixto con cloroformiato de etilo y una base, tal como trietilamina, seguido de reducción del anhídrido mixto con un agente reductor, tal como borohidruro sódico. El alcohol resultante se puede oxidar en el aldehído (39) mediante diferentes procedimientos, tales como por tratamiento con MnO₂ o por oxidación de Swern. El tratamiento de (39) con una amina A-NH₂ apropiada en condiciones de aminación reductora, tales como el uso de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico en condiciones levemente ácidas en un disolvente, tal como metanol o cloruro de metileno, dará una piridinilmetilamina. Esta piridinilmetilamina puede añadirse intramolecularmente a la funcionalidad éster CO₂R^c para formar la lactama (40), produciéndose el cierre del anillo espontáneamente, o en condiciones tales como calentamiento en un disolvente apropiado. Las aminometil

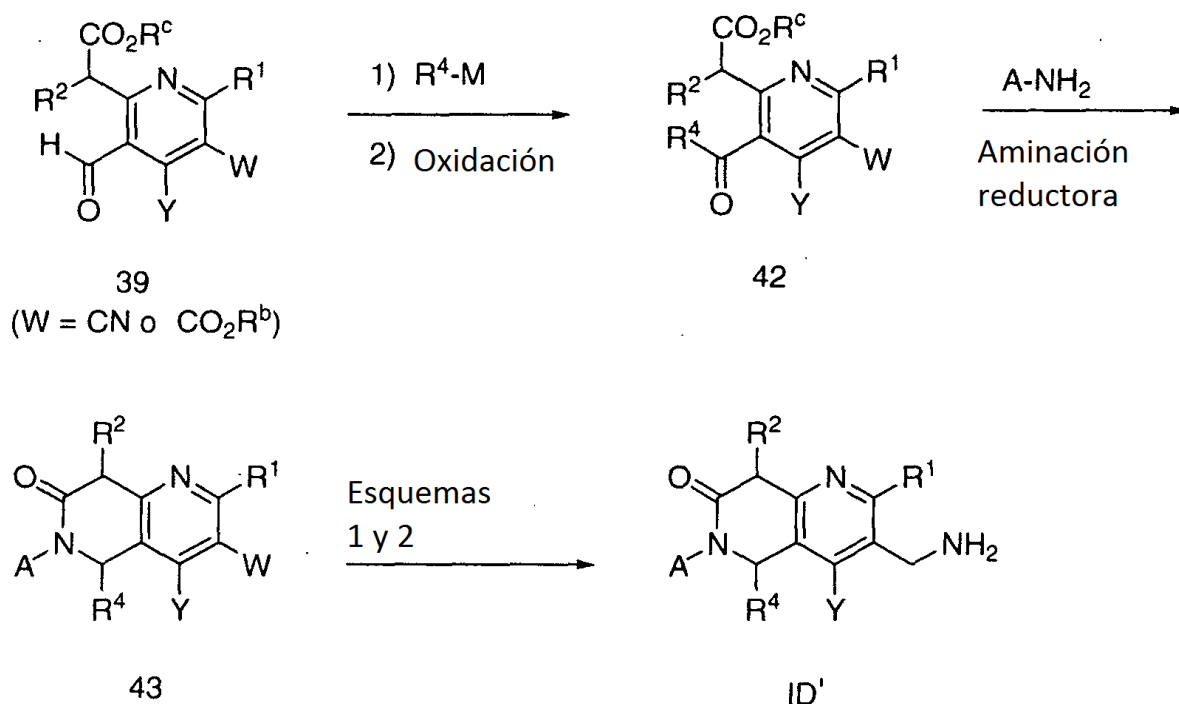
5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7(8H)-onas (ID) deseadas de la presente invención se pueden obtener siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas 1 y 2.

ESQUEMA 8



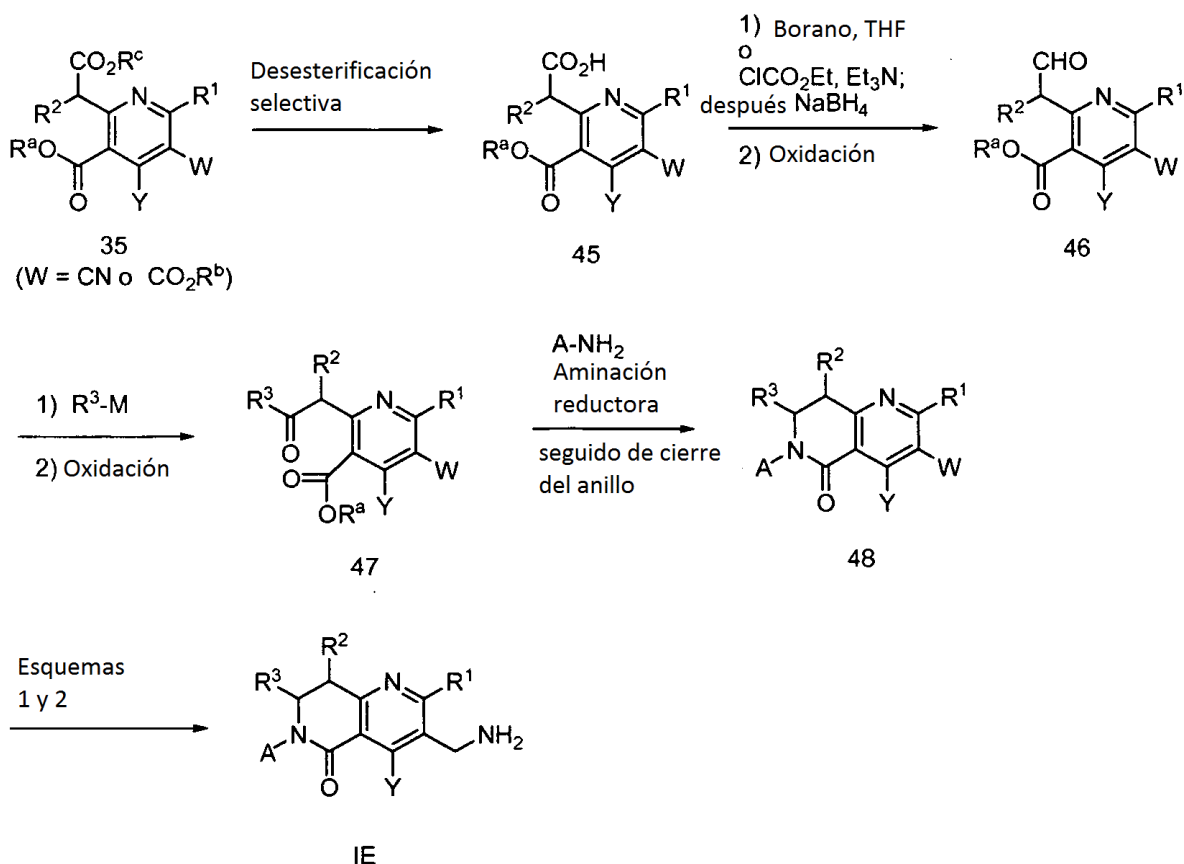
- 5 El Esquema 9 proporciona una ruta para dar las 5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7(8H)-onas ID', donde Z es CHR^4 , X es $C=O$, y n es 1. El aldehído (39) del Esquema 8 se puede tratar con diversos agentes organometálicos R^4-M , tal como reactivos alquilo o arilo Grignard y similares, habitualmente a temperaturas bajas, tales como $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y en disolventes, tales como THF y éter, para dar los alcoholes secundarios. Estos alcoholes secundarios se pueden oxidar para dar la cetona (42) mediante diferentes procedimientos conocidos por el experto en la materia, tales como por
- 10 tratamiento con MnO_2 o mediante oxidación de Swern. Como se ha descrito en el Esquema 8, el tratamiento de (42) con una amina apropiada $A-NH_2$ en condiciones de aminación reductora, tales como mediante el uso de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico en condiciones levemente ácidas en disolventes, tales como metanol o cloruro de metileno, darán una piridinilmetilamina. Esta piridinilmetilamina puede
- 15 añadirse intramolecularmente a la funcionalidad éster CO_2R^c para dar la lactama (43), produciéndose el cierre del anillo espontáneamente, o en condiciones tales como con calentamiento en un disolvente apropiado. Las aminometil 5,6-dihidro-1,6-naftiridin-7(8H)-onas (ID') deseadas de la presente invención, donde X es $C=O$, Z es CHR^4 y n es 1, pueden obtenerse siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas 1 y 2.

ESQUEMA 9



El Esquema 10 proporciona una ruta para obtener las 7-8-dihidro-1,6-naftiridin 5(6H)-onas IE, donde Z es C=O, X es CR³ y n es 1. La desesterificación selectiva del diéster (35) para dar el ácido monocarboxílico (45) se puede realizar fácilmente cuando R^a y R^c son diferentes, como podrá apreciarlo el experto en la materia (véase Greene, T. and Wuts, P.G.M., Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY (1991) y las referencias incluidas). Por ejemplo, si R^c es metilo y R^a es *tert*-butilo, la saponificación con una base, tal como hidróxido de litio proporcionará (45). A la inversa, si R^c es *tert*-butilo y R^a es metilo, el tratamiento de (35) con un ácido, tal como ácido trifluoroacético proporcionará (45). Usando los procedimientos estándar conocidos por el experto en la materia, la funcionalidad ácido de (45) se puede reducir fácilmente en un alcohol, tal como por tratamiento con borano en un disolvente, tal como THF, o mediante la formación de un anhídrido mixto con cloroforniato de etilo y una base, tal como trietilamina, seguido de reducción del anhídrido mixto con un agente reductor, tal como borohidruro sódico. El alcohol resultante se puede oxidar para dar el aldehído (46) mediante una variedad de procedimientos, como se ha descrito previamente, tal como por tratamiento con MnO₂ o mediante oxidación de Swern. El tratamiento de (46) con diversos agentes organometálicos R³-M, tal como reactivos de alquilo o arilo Grignard y similares, habitualmente a temperaturas bajas, tales como -78 °C a 0 °C y en disolventes, tales como THF y éter, da alcoholes secundarios. Estos alcoholes secundarios se pueden oxidar para dar la cetona (47) mediante diferentes procedimientos conocidos por el experto en la materia, tales como por tratamiento con MnO₂ o mediante oxidación de Swern. El tratamiento de (47) con una amina A-NH₂ apropiada en condiciones de aminación reductora, como se ha descrito previamente, tal como usando un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico en condiciones levemente ácidas en un disolvente, tal como metanol o cloruro de metileno, dará una piridinilmetilamina. Esta piridinilmetilamina puede añadirse intramolecularmente a la funcionalidad éster CO₂R^a para formar la lactama (48), donde el cierre molecular puede ser espontáneo o en condiciones tales como por calentamiento en un disolvente adecuado. Las aminometil 7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-onas (IE) deseadas de la presente invención, donde Z es C=O, X es CHR³ y n es 1, pueden obtenerse siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas 1 y 2.

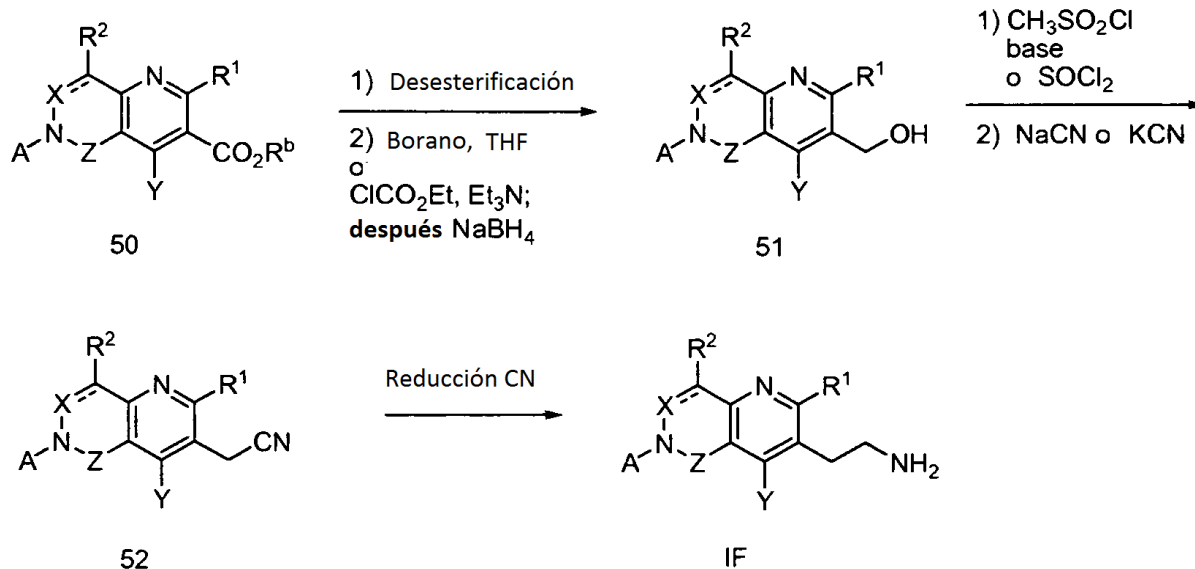
ESQUEMA 10



El Esquema 11 proporciona una ruta para obtener los compuestos de la presente invención donde n es 2. El éster (50) representa intermediarios útiles para la preparación de compuestos de la presente invención como se describe en los Esquemas 1 a 10. Por ejemplo, donde Z es C=O, A es H, X es CH₂, R² es H y el enlace b es sencillo, el compuesto (50) representa el compuesto (8) que se puede preparar como se describe en el Esquema 1. La desesterificación del éster (50) se puede realizar de diferentes formas dependiendo de la naturaleza de R^b para proporcionar un ácido carboxílico. Estos procedimientos son bien conocidos por el experto en la materia (véase Greene, T. and Wuts, P.G.M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY (1991) y las referencias incluidas). Usando los procedimientos conocidos por el experto en la materia, la funcionalidad ácido se puede reducir fácilmente para dar el alcohol (51), tal como por tratamiento con borano en un disolvente tal como THF, o mediante la formación de un anhídrido mixto con cloroformiato de etilo y una base, tal como trietilamina, seguido de reducción del anhídrido mixto con un agente reductor, tal como borohidruro sódico. El alcohol (51) puede convertirse a continuación en un mesilato o cloruro usando reactivos, tales como CH₃SO₂Cl o SOCl₂ en disolventes, tales como cloruro de metileno o tetrahidrofurano y con o sin una base, tal como trietilamina. El tratamiento del cloruro o mesilato con cianuro sódico o cianuro potásico, en disolventes, tales como acetonitrilo o DMF, da el nitrilo (52). El nitrilo (52) puede reducirse mediante diversos procedimientos, tales como por hidrogenación catalítica usando catalizadores, tales como níquel Raney o Pd/C o por tratamiento del nitrilo con un agente reductor, tal como borohidruro sódico en presencia de un catalizador, tal como NiCl₂ o CoCl₂, para dar los compuestos de la presente invención (IF), donde n es 2.

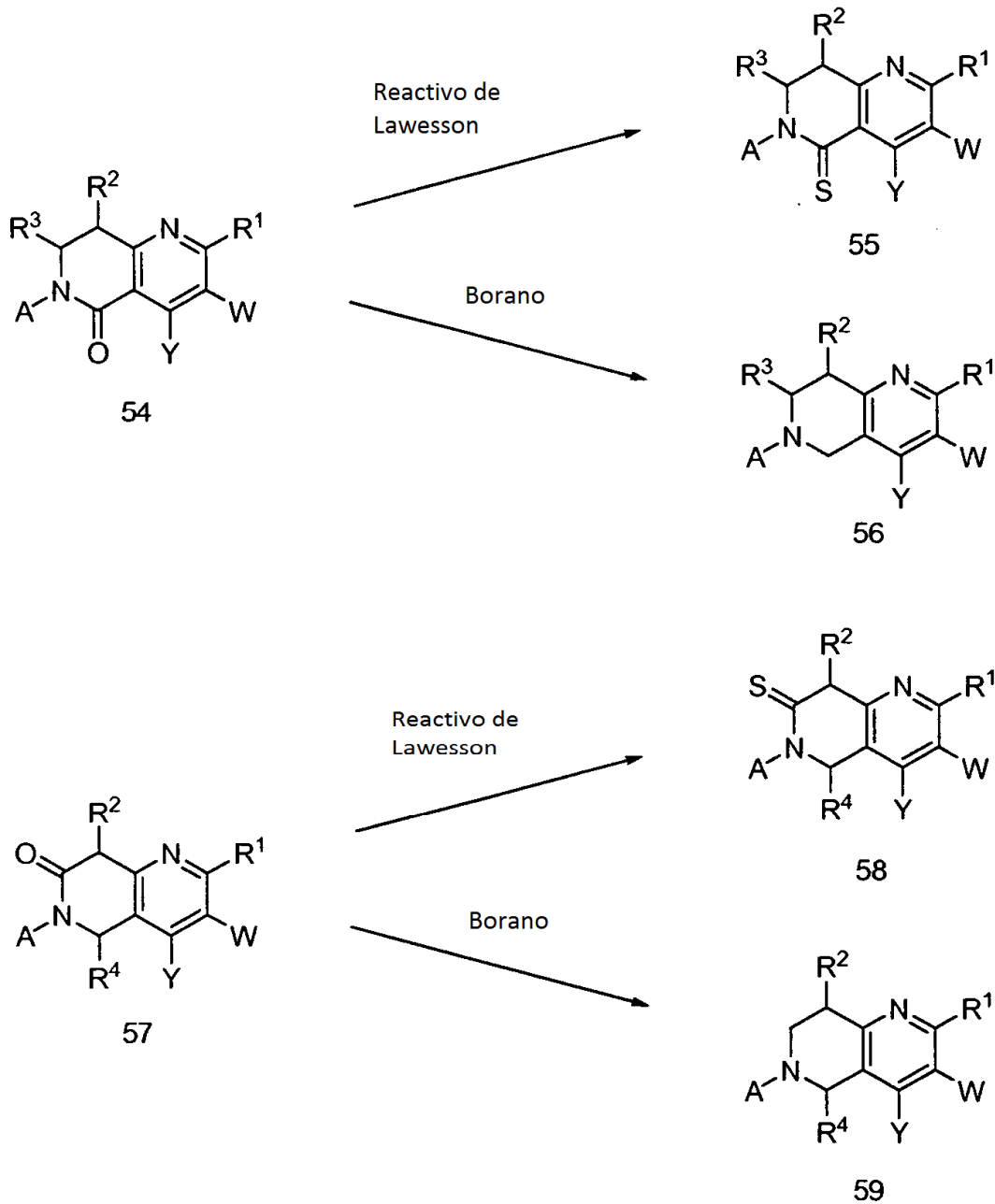
20

ESQUEMA 11



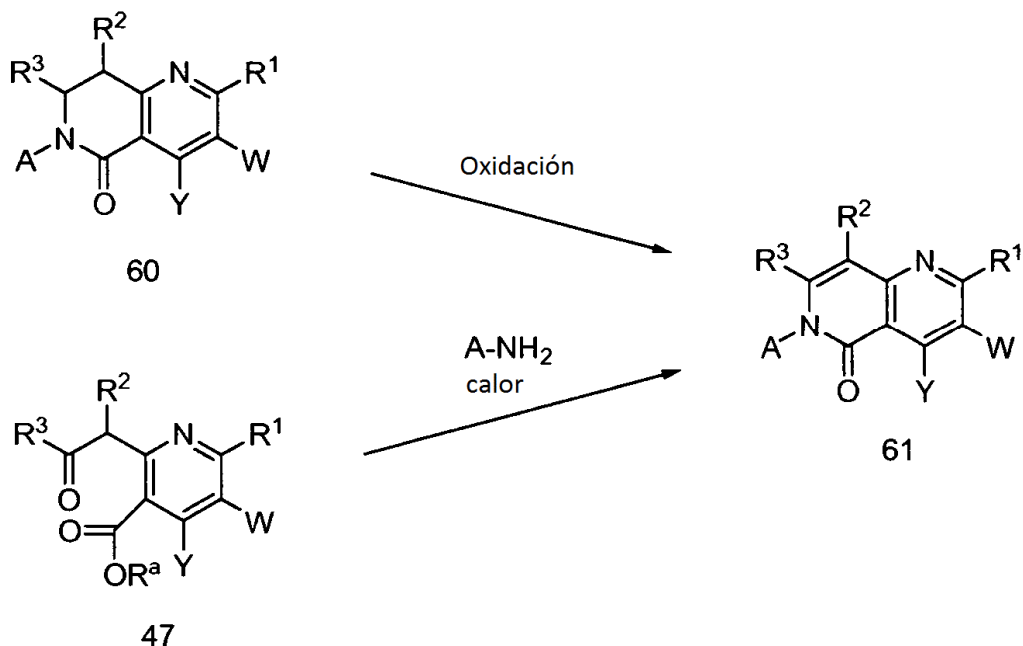
El Esquema 12 proporciona una ruta para obtener los compuestos de la presente invención. El tratamiento de (54), donde X es CHR^3 y Z es $\text{C}=\text{O}$ con reactivo de Lawesson proporciona el compuesto tioamida (55), que se puede usar para preparar los compuestos de la presente invención (como se describe en los Esquemas 1 y 2) donde Z es $\text{C}=\text{S}$. La reducción de la funcionalidad amida de (54), tal como mediante tratamiento con borano en un disolvente, tal como THF, proporciona (56), que se puede usar para preparar los compuestos de la presente invención (como se describe en los Esquemas 1 y 2) donde Z es CH_2 . De la misma manera, el tratamiento de (57), donde Z es CHR^4 y X es $\text{C}=\text{O}$ con reactivo de Lawesson proporciona el compuesto tioamida (58), el cual se puede usar para preparar los compuestos de la presente invención (como se describe en los Esquemas 1 y 2) donde X es $\text{C}=\text{S}$. La reducción de la funcionalidad amida de (57), tal como mediante tratamiento con borano en un disolvente, tal como THF proporciona (59), que se puede usar para preparar los compuestos de la presente invención (como se describe en los Esquemas 1 y 2) donde X es CH_2 .

ESQUEMA 12



El Esquema 13 proporciona una ruta para obtener los compuestos de la presente invención donde el enlace b es doble. El compuesto (60) (el cual se puede convertir en un compuesto de la invención donde Z es C=O y el enlace b es sencillo (empleando los Esquemas 1 y 2)), se puede oxidar dando el compuesto (61), donde el enlace b es doble, mediante varios agentes oxidantes, tales como DDQ y MnO₂. Como alternativa, el compuesto (47) del Esquema 10 se puede tratar con una amina A-NH₂ apropiada, la cual puede formar un intermedio imina/enamina, que con calentamiento puede condensarse en la funcionalidad éster CO₂R³ para proporcionar el compuesto (61), donde el enlace b es doble. El compuesto (61) se puede usar para preparar los compuestos de la invención empleando los procedimientos de los Esquemas 1 y 2.

ESQUEMA 13



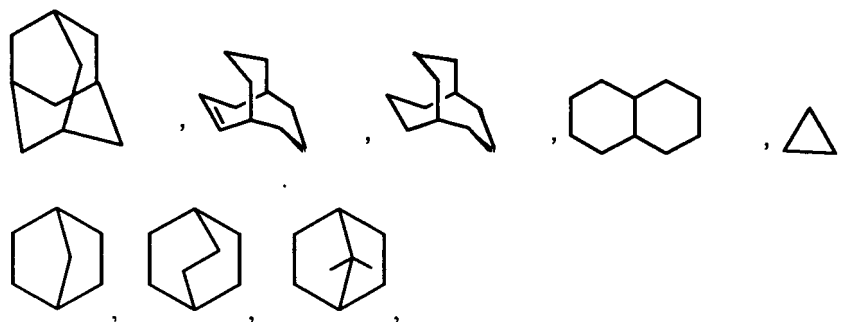
Todos los productos aminas que existen como atropisómeros se pueden separar en enantiómeros individuales usando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, resolución por cristalización de sales diastereoisómeras (ácido tartárico, aminoácidos N protegidos, etc; véase, por ejemplo, Eliel, Ernest L.; Wilen, Samuel H.; Doyle, Michael P., Basic Organic Stereochemistry, Wiley, (2001)), HPLC quiral preparativa, uso de enzimas, uso de agentes derivativos quirales (véase, por ejemplo, J. Org. Chem., 48 (15):2520-2527 (1983)), o preparación y separación cromatográfica de derivados diastereoisómeros. Como alternativa, estos procedimientos se pueden aplicar a cualquiera de los intermedios de la síntesis de estos productos aminas.

10 Definiciones

Las siguientes definiciones se aplican a los términos como se usan en esta memoria descriptiva, salvo que se limite de otra manera en casos concretos.

A menos que se indique otra cosa, el término "alquilo" o "alq" como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo incluye radicales/grupos hidrocarburos alifáticos saturados de cadena ramificada y lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. En particular, "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado monoradical ramificada o no ramificada, que tiene preferiblemente de 1 a 40 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, aún más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo secundario, *tert*-butilo, n-hexilo, n-octilo, n-decilo, n-dodecilo, 2- etildodecilo, tetradecilo y similares, a menos que se indique otra cosa. Salvo que se limite de otra manera la definición de sustituyente alquilo, dichos grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o más sustituyentes seleccionados entre un miembro del grupo que consiste en halo, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(aril) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, amino, hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio.

A menos que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo", "carbociclo" o "carbocíclico", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo incluye grupos hidrocarburos cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 ó 2 dobles enlaces) que contienen 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquil) y alquilo tricíclico, que contienen un total de 3 a 20 carbonos formando el anillo, preferiblemente de 3 a 10 carbonos formando el anillo y los cuales se pueden condensar en 1 ó 2 anillos aromáticos como se describe para el arilo, que incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,



cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 o más sustituyentes, tales como los sustituyentes descritos en el presente documento para alquilo o arilo.

5 El término "Arilo" o "Ar" como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 5 a 20 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo o antrilo). Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, radicales aromáticos, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo. Salvo que se limite de otra manera la definición de sustituyente para el sustituyente arilo, dichos grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de uno a tres o más sustituyentes seleccionados entre un miembro del grupo que consiste en

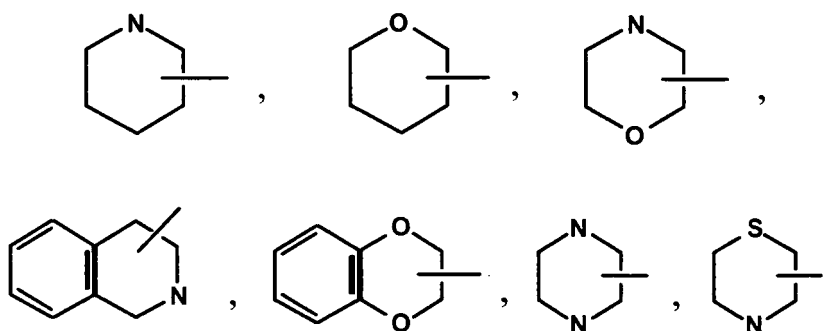
10 hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, ariltio, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenoilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, amino, cualquiera de los sustituyentes alquilo descritos en la presente memoria, o amino sustituido en donde el amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (los cuales son alquilo, arilo o cualquiera del resto de compuestos arilo mencionados en las

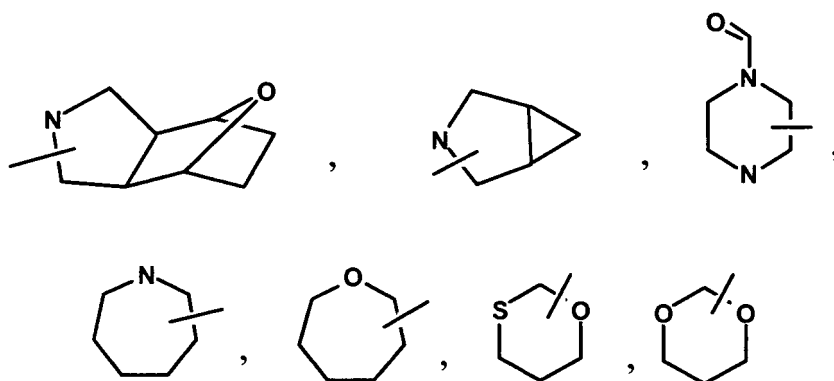
15 definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo descritos en la presente memoria.

20 A menos que se indique otra cosa, el término "cicloheteroalquilo", "heterociclo", "grupo heterocíclico" o "heterociclilo" como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo saturado o insaturado que tiene un anillo sencillo, múltiples anillos condensados o múltiples anillos unidos covalentemente, de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos en el anillo, preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, seleccionado de nitrógeno, azufre, fósforo y/o oxígeno. Preferiblemente, "heterociclo" o "grupo heterocíclico" significa un anillo heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 5 a 7 elementos o heterocíclico bicíclico de 7 a 10 elementos que

25 pueden ser saturados, parcialmente insaturados o aromáticos y que comprende átomos de carbonos y de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de un miembro del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y, en donde, los heteroátomos nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado y que incluyen cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Los grupos heterocíclicos pueden estar sustituidos en un carbono o en un heteroátomo de nitrógeno, azufre, fósforo y/u oxígeno, tal como, pero sin

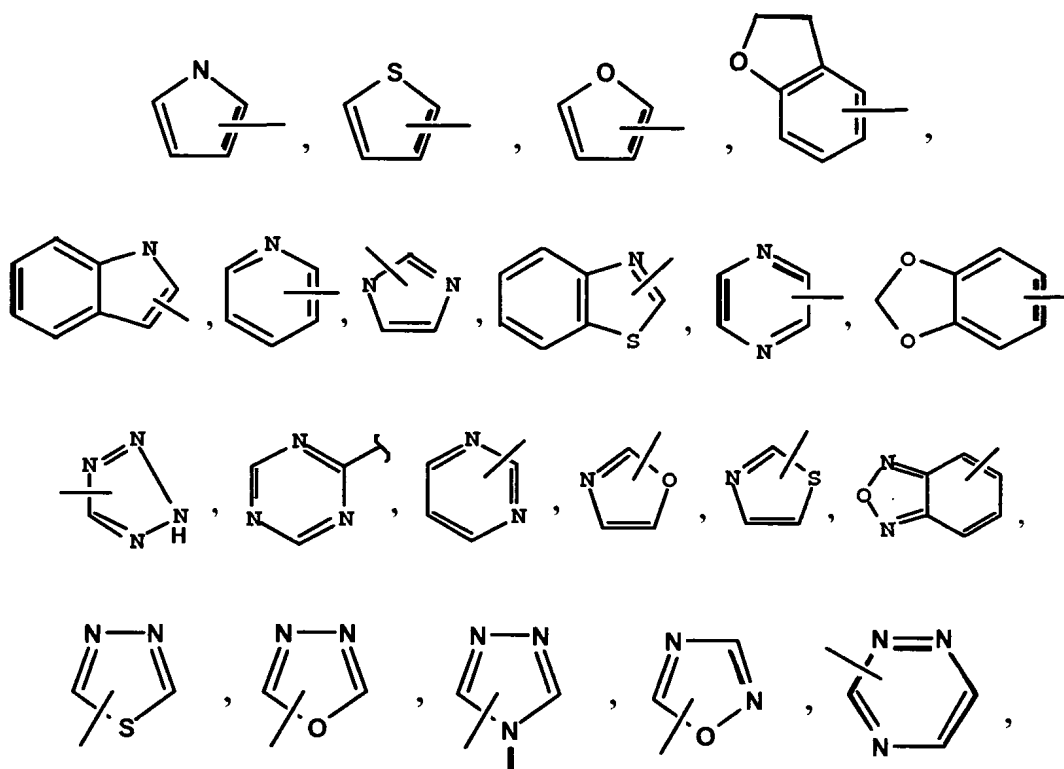
30 limitación, con 1 a 3 o más sustituyentes descritos para alquilo o arilo en la presente memoria, siempre que el compuesto resultante sea estable. Por ejemplo:





y similares.

“Heteroarilo” como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo abarca radicales heterocíclicos. Ejemplos de radicales heteroarilo incluyen grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 elementos que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.) tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), etc.; grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.), etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 elementos que contienen un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, furilo, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 elementos que contienen un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 elementos que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.) etc.; grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.); grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 6 elementos que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.) etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.) y similares. Además, ejemplos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes:



y similares. Salvo que se limite de otra manera por la definición de sustituyente heteroarilo, dichos grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con de uno a tres o más sustituyentes, tales como los descritos para alquilo o arilo en el presente documento.

5 A menos que se indique otra cosa, el término “alqueno” como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferiblemente de 2 a 12 carbonos y más preferiblemente de 1 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen de uno a seis dobles enlaces en la cadena normal, tales como 2-propeno, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-penteno, 3-penteno, 2-hexeno, 3-hexeno, 2-hepteno, 3-hepteno, 4-hepteno, 3-octeno, 3-noneno, 4-deceno, 3-undeceno, 4-dodeceno, 4,8,12-tetradecatrieno y similares. Opcionalmente, dicho grupo alqueno puede estar sustituido con de uno a tres o más sustituyentes, tales como los sustituyentes divulgados para alquilo.

10 A menos que se indique otra cosa, el término “alquino” como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferiblemente de 2 a 12 carbonos y más preferiblemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen un triple enlace en la cadena normal, tales como 2-propino, 3-butino, 2-butino, 4-pentino, 3-pentino, 2-hexino, 3-hexino, 2-heptino, 3-heptino, 4-heptino, 3-octino, 3-nonino, 4-decino, 3-undecino, 4-dodecino y similares. Opcionalmente, dicho grupo alquino puede estar sustituido con de uno a tres o más sustituyentes, tales como los sustituyentes divulgados para alquilo.

15 El término “cicloalqueno” como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos cíclicos parcialmente insaturados que contienen de 3 a 12 carbonos, preferiblemente de 5 a 10 carbonos y 1 ó 2 dobles enlaces. Ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclohexadieno y cicloheptadieno. Opcionalmente, dicho grupo cicloalqueno puede estar sustituido con de uno a tres o más sustituyentes, tales como aquellos sustituyentes divulgados para alquilo.

20 El término “bicicloalquilo” como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo incluye grupos con un anillo bicíclico saturado, tales como, sin limitación, [3,3,0]bicyclooctano, [4,3,0]bicyclononano, [4,4,0]bicyclodecano (decalina), [2,2,2] bicyclooctano, etc.

25 El término “policicloalquilo” como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo incluye dos o más sistemas de anillo cicloalquilo, como se define en la presente memoria, en el que al menos un átomo de carbono es una parte de al menos dos sistemas de anillo identificables por separado. El grupo policicloalquilo puede contener uno o más sistemas de anillo condensado, por ejemplo, decalino (radical de decalina) y perhidroantraceno. El grupo policicloalquilo puede contener una unión espiro, en la que un único átomo es el único miembro común de dos anillos, por ejemplo, espiro[3,4]octilo, espiro[3,3]heptilo y espiro[4,5]decilo.

30 El término “halógeno” o “halo” como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo, así como CF₃.

35 El término “alcoxi” o “alquiloxi” como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, unido a un resto molecular a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria.

El término “haloalcoxi” como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales alcoxi, como se define en la presente memoria, sustituido además con uno o más átomos halo, tal como flúor, cloro o bromo, para proporcionar radicales haloalcoxi. Los ejemplos incluyen, sin limitación, fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi y fluoropropoxi.

40 El término “acilo” como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, como se define en la presente memoria, se refiere a un radical orgánico unido a un grupo



carbonilo; ejemplos de grupos acilo incluyen un grupo sustituyente unido a un carbonilo, tal como alcanilo, alquenoilo, aroilo, aralcanilo, heteroarilo, cicloalcanilo, cicloheteroalcanilo y similares.

45 El término “cicloalquilalquilo”, “arilalquilo”, “cicloheteroalquilo”, “bicicloalquilalquilo” o “heteroarilalquilo” como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo cicloalquilo, arilo, ciclohetero, bicicloalquilo o heteroarilo, como se define en la presente memoria, unido a un resto molecular original a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, y similares.

50 El término “cicloheteroalquilalquilo” como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo cicloheteroalquilo como se define en la presente memoria, unido a través de un átomo de C o heteroátomo a una cadena (CH₂)_r, donde “r” puede ser de 1 a 10.

- El término “polihaloalquilo” como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo “alquilo” como se ha definido anteriormente, que tiene de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como CF_3CH_2 , CF_3 o $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$.
- 5 El término “polihaloalcoxi”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo “alcoxi” o “alquiloxi” como se ha definido anteriormente que tiene de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ -, CF_3O - o $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$ -.
- El término “tio” o “tio” como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a (-S) o (-S-).
- El término “alquiltio” o “arilalquiltio” se refiere a un grupo alquilo o un grupo arilalquilo, como se define en la presente memoria, unido a un resto molecular original a través de un grupo tiol.
- 10 El término “alquiltioalquilo” o “arilalquiltioalquilo” se refiere a un grupo alquiltio o un grupo arilalquiltio, como se define en la presente memoria, unido a un resto molecular original a través de un grupo alquilo.
- El término “hidroxi” como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -OH.
- El término “hidroxialquilo” como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo hidroxilo, como se define en la presente memoria, unido a un resto molecular original a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria.
- 15 El término “ciano” como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo -CN.
- El término “nitro”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo -NO₂.
- El término “sulfinito”, independientemente de si se usa solo o unido a otros términos, tales como alquilsulfinito, representa respectivamente radicales divalentes -S(O)-.
- 20 El término “alquilsulfinito” como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, unido a un resto molecular original a través de un grupo sulfinito, como se define en la presente memoria.
- El término “sulfonilo” como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo SO₂.
- 25 El término “alquilsulfonilo” o “aminosulfonilo” como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo o amino, como se define en la presente memoria, unido a un resto molecular original a través de un grupo sulfonilo, como se define en la presente memoria.
- El término “amino” como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo -NH₃ o una unión amina: -NR_a-, donde Ra puede ser como se describe a continuación en la definición de “amino sustituido”.
- 30 El término “amino sustituido” como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a amino sustituido con uno o dos sustituyentes. Por ejemplo, NR_a R_b, donde R_a y R_b pueden ser iguales o diferentes y son, por ejemplo, elegidos entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterocíclico, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidrooxialquilo, alcoxialquilo o tioalquilo. Estos sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos con cualquiera de los sustituyentes alquilo como se describe anteriormente. Además, los sustituyentes amino pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolindinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo o hidroxilo.
- 35 El término “dialquilamino” como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo amino sustituido que tiene dos sustituyentes alquilo. Por ejemplo, NR_a R_b, donde R_a y R_b son cada uno de ellos un grupo alquilo, como se define en la presente memoria.
- 40 El término “carbonilo”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo -C(O)-.
- 45 El término “aminocarbonilo”, “alquilcarbonilo”, “alcoxicarbonilo”, “arilcarbonilo”, “alquilaminocarbonilo”, “alquilaminocarbonilo” y “alquenilaminocarbonilo”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo amino, grupo alquilo, grupo alcoxi, grupo arilo, grupo alquilamino, grupo alquilamino o un grupo alquenilamino, como se define en la presente memoria, unido a un resto molecular original a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria.

El término "heteroarilamino", "arilamino", "alquilamino", "alquilcarbonilamino", "arilcarbonilamino", "alquilsulfonilamino", "alquilaminocarbonilamino" o "alcoxycarbonilamino", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heteroarilo, arilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilaminocarbonilo o alcoxycarbonilo como se define en la presente memoria, unido a un resto molecular original a través de un grupo amino, como se define en la presente memoria.

El término "sulfonamido" se refiere a $-S(O)_2-NR_aR_b$, donde R_a y R_b son como se han definido anteriormente para "amino sustituido".

El término "alquilcarboniloxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo "alquil-CO-O-", en el que alquilo es como se ha definido anteriormente.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o circunstancia posteriormente descrito puede o no ocurrir y que la descripción incluye, sin limitación, casos en los que ocurre dicho acontecimiento o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido significa que el alquilo puede estar o no sustituido con los grupos enumerados en la definición de alquilo sustituido.

"Sustituido", como se usa en la presente memoria, independientemente de si es expresado o implícito y de si está precedido por "opcionalmente" o no, significa que cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado (C, N, etc.) está sustituido con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado y que tiene como resultado un compuesto estable. Por ejemplo, cuando un CH_2 está sustituido con un sustituyente ceto ($=O$), entonces se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Además, cuando más de una posición en una estructura dada puede estar sustituida con un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes en cualquier posición.

El término "ésteres profármaco", como se usa en la presente memoria, incluye ésteres y carbonatos formados por la reacción de uno o más hidroxilos de los compuestos de fórmula I con agentes acilantes sustituidos con alquilo, alcoxi, o arilo usando los procedimientos conocidos por el experto en la materia para generar acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos y similares.

En la técnica se conocen diversas formas de profármacos. Una descripción completa de profármacos y derivados de profármacos se describen en:

- a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch. 31 (Academic Press, 1996);
- b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard (Elsevier, 1985); y
- c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch. 5, pp. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991). Said references are incorporated herein by reference.

Las condiciones, enfermedades y afecciones, conocidas en conjunto como "complicaciones diabéticas" incluyen retinopatía, neuropatía y nefropatía, disfunción eréctil, retraso en la curación de heridas y otras complicaciones de la diabetes.

La administración de un agente terapéutico de la invención incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente de la invención. El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad de un agente terapéutico para tratar o prevenir un trastorno tratable mediante la administración de una composición de la invención. Esa cantidad es la cantidad suficiente para presentar un efecto terapéutico o preventivo o de mejoría detectable. El efecto puede incluir, por ejemplo, el tratamiento o prevención de los tratamientos mencionados en la presente memoria. La cantidad efectiva precisa para un sujeto dependerá del tamaño y salud del sujeto, la naturaleza y el grado del trastorno a tratar, las recomendaciones del médico responsable del tratamiento y los medicamentos o combinación de medicamentos seleccionados para su administración. Por lo tanto, no es útil especificar por adelantado una cantidad efectiva exacta.

El término "otro tipo de agentes terapéuticos", como se emplea en la presente memoria, incluye pero sin limitación uno o más agentes antidiabéticos (distintos a los inhibidores de la DPP-IV de fórmula I), uno o más agentes anti-obesidad, uno o más agentes antihipertensivos, uno o más agentes antiplaquetarios, uno o más agentes antiescleróticos y/o uno o más agentes hipolipemiantes (incluyendo agentes anti-ateroscleróticos).

Utilidades y combinaciones

Utilidades

Los compuestos de la presente invención poseen actividad como inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV que se encuentra en diversos tejidos, tales como intestino, hígado, pulmón y riñón de mamíferos. Mediante la inhibición de la dipeptidil peptidasa IV *in vivo*, los compuestos de la presente invención poseen la capacidad de potenciar los niveles endógenos del GLP-1(7-36) y atenuar la formación de su antagonista GLP-1(9-36).

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferiblemente seres

humanos, para el tratamiento de diversos trastornos y enfermedades, incluyendo, pero sin limitación, el tratamiento o el retraso de la progresión o la aparición de la diabetes (preferiblemente Tipo II, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina y complicaciones diabéticas, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía y cataratas), hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, elevación de los niveles sanguíneos de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, obesidad, curación de heridas, isquemia de tejidos, aterosclerosis e hipertensión. Los compuestos de la presente invención pueden usarse también para aumentar los niveles sanguíneos de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Además, los trastornos, enfermedades y afecciones, conocidas en conjunto como "Síndrome X" o síndrome metabólico como se detalla en Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82:727-34 (1997), se pueden tratar empleando los compuestos de la invención.

Combinaciones

La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de fórmula I, solo o junto con un vehículo o diluyente farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos, junto con otros compuestos de la invención, o junto con uno o más agente(s) terapéuticos, por ejemplo, un agente antidiabético u otro material farmacéuticamente activo.

Otro(s) "agente(s) terapéutico(s)" apropiados para su combinación con el compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes terapéuticos conocidos útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados incluyendo: agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglucémicos, agentes hipolipidémicos/hipolipemiantes, agentes anti-obesidad, agentes anti-hipertensivos e inhibidores del apetito. Otros agentes terapéuticos adicionales adecuados para la combinación con el compuesto de la presente invención incluyen agentes para el tratamiento de la infertilidad, agentes para el tratamiento del síndrome del ovario poliquístico, agentes para el tratamiento de un trastorno del crecimiento y/o debilidad, un agente antiartrósico, agentes para la prevención del rechazo del aloinjerto en un trasplante, agentes para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, un agente anti-SIDA, agentes para el tratamiento de la enfermedad/síndrome inflamatorio del intestino, agentes para el tratamiento de la anorexia nerviosa y un agente anti-osteoporosis.

Ejemplos de agentes antidiabéticos adecuados para su uso junto con el compuesto de la presente invención incluyen biguanidas (por ejemplo, metformina o fenformina), inhibidores de la glucosidasa (por ejemplo, acarbosa o miglitol), insulinas (incluyendo secretagogos de la insulina o sensibilizadores de la insulina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinide), sulfonilureas (por ejemplo, glicemiprida, gliburida, gliclazida, clorpropamida y glipizida), combinaciones biguanida/gliburida (por ejemplo, Glucovance®), tiazolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas del PPAR-alfa, agonistas del PPAR-gamma, agonistas dobles del PPAR alfa/gamma, agonistas del PPAR-delta, agonistas triples del PPAR-alfa/gamma/delta, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la proteína de unión a ácidos grasos (aP2), péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) u otros agonistas del receptor del GLP-1, inhibidores de SGLT2 y otros inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP4).

Otras tiazolidindionas adecuadas incluyen MCC-555 de Mitsubishi (divulgadas en la patente US-5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN) o YM-440 (Yamanouchi).

Ejemplos de agonistas del PPAR-alfa, agonistas del PPAR-gamma, agonistas del PPAR-delta y agonistas dobles del PPAR alfa/gamma incluyen muraglitazar, peligitazar, AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), GW-501516 (Glaxo-Wellcome), LY-919818 (Lilly/Ligand), KRP297 (Kyorin Merck), así como las divulgados por Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alfa) and PPAR gamma. Effect on PPAR alfa Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes, 47:1841-1847 (1998), en el documento WO 01/21602 y en la patente US-6.653,314, cuya divulgación se incorpora en la presente memoria por referencia, usando las dosis indicadas, y los compuestos designados como preferidos son los preferidos para su uso en la presente memoria.

Inhibidores adecuados de aP2 incluyen los divulgados en la solicitud US N° de serie 09/391.053, presentada el 7 de septiembre de 1999 en la solicitud US N° de serie 09/519,079, presentada el 6 de marzo de 2000, usando las dosis indicadas en la presente memoria.

Otros inhibidores adecuados de la DPP4 incluyen saxagliptina, los divulgados en los documentos WO99/38501, WO99/46272, WO99/67279 (PROBIODRUG), WO99/67278 (PROBIODRUG), WO99/61431 (PROBIODRUG), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etil]amino]acetil]-2-ciano-(S)-pirrolidina) (Novartis) como se divulga por Hughes et al., Biochemistry, 38 (36), 11597-11603, 1999, TSL-225 ácido (triptofil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (divulgado por Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 8:1537-1540 (1998)), 2-cianopirrolidinas y 4-cianopirrolidinas, como se divulga por Ashworth et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., 6(22):1163-1166 y 2745-2748 (1996), los compuestos divulgados en la solicitud US N° de serie 10/899,641, WO 01/68603 y la patente estadounidense 6.395.767, usando las dosis indicadas en las referencias

anteriores.

Otras meglitinidas adecuadas incluyen nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei).

5 Ejemplos de agentes anti-hiperglucémicos adecuados para su uso junto con el compuesto de la presente invención incluyen el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), tal como el GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) (divulgados en la patente US N° 5.614.492), así como exenatide (Amylin/Lilly), LY-315902 (Lilly), MK-0431 (Merck), liraglutida (NovoNordisk), ZP-10 (Zealand Pharmaceuticals A/S), CJC-1131 (Conjuchem Inc) y los compuestos divulgados en WO 03/033671.

10 Ejemplos de agentes hipolipidémicos/hipolipemiantes adecuados para su uso junto con el compuesto de la presente invención incluyen uno o más inhibidores de la MTP, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la escualeno sintetasa, derivados del ácido fíbrico, inhibidores de la ACAT, inhibidores de la lipoxigenasa, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores del cotransportador ileal de Na⁺/ácido biliar, reguladores al alza de la actividad del receptor de LDL, secuestrantes de ácidos biliares, proteína de transferencia de los ésteres de colesterol (por ejemplo, inhibidores de la CETP, tales como CP-529414 (Pfizer) y JTT-705 (Akros Pharma)), agonistas del PPAR (como se ha descrito anteriormente) y/o ácido nicotínico y derivados de los mismos.

15 Inhibidores de la MTP que pueden usarse como se ha descrito anteriormente incluyen los divulgados en la patente US-5.595.872, patente US-5.739.135, patente US-5.712.279, patente US-5.760.246, patente US- 5.827.875, patente US-5.885.983 y la patente US-5.962.440.

20 Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se pueden usar junto con uno o más compuestos de fórmula I incluyen mevastatina y compuestos relacionados, como se divulga en la patente US-3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados, como se divulga en la patente US-4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados, tales como como se divulga en la patente US-4.346.227, simvastatina y compuestos relacionados, como se divulga en las patentes US-4.448.784 y US-4.450.171. Otros inhibidores de la HMG CoA reductasa que se pueden usar en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, fluvastatina, los divulgados en la patente US-5.354.772, cerivastatina, como se divulga en las patentes US-5.006.530 y 5.177.080, atorvastatina, como se divulga en las patentes 25 US-4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104, atavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)), como se divulga en la patente US-5.011.930, visastatina (Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522)), como se divulga en la patente US-5.260.440 y compuestos estatina relacionados divulgados en la patente US-5.753.675, análogos pirazol de derivados mevalonolactona, como se divulga en la patente US-4.613.610, análogos indeno de derivados mevalonolactona, como se divulga en la solicitud PCT WO 86/03488, 6-[2-(pirrol-1-il sustituido)-alquil]piran-2-onas y 30 derivados de las mismas, como se divulga en la patente US-4.647.576, dicloroacetato de SC-45355 de Searle (un derivado del ácido pentanodioico 3 sustituido), análogos imidazol de mevalonolactona, como se divulga en la solicitud PCT WO 86/07054, derivados del ácido 3-carboxi-2-hidroxi-propano-fosfónico, como se divulga en la patente francesa N° 2.596.393, pirrol 2,3-disustituido, derivados furano y tiofeno, como se divulga en la solicitud de patente europea N° 0221025, análogos naftilo de mevalonolactona, como se divulga en la patente US-4,686,237, octahidronaftalenos, 35 tales como los divulgados en la patente US-4,499,289, análogos ceto de mevinolina (lovastatina), como se divulga en la solicitud de patente europea N° 0142146 A2 y derivados de quinolina y piridina, como se divulga en la patente US-5.506.219 y 5.691.322.

Agentes hipolipidémicos preferidos son pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y ZD-4522.

40 Además, los compuestos de ácido fosfínico útiles para la inhibición de la HMG-CoA reductasa, tales como los divulgados en el documento GB 2205837, son adecuados para su uso junto con el compuesto de la presente invención.

45 Los inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, α -fosfono-sulfonatos divulgados en la patente US-5.712.396, los divulgados por Biller et al., J. Med. Chem., 31(10):1869-1871 (1988), incluyendo isoprenoide (fosfinil-metil)fosfonatos, así como otros inhibidores de la escualeno sintetasa bien conocidos, por ejemplo, como se divulga en la patente US-4.871.721 y 4.924.024 y Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., and Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2:1-40 (1996).

50 Además, otros inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en la presente memoria incluyen los terpenoides pirofosfatos divulgados por P. Ortiz de Montellano et al., J. Med. Chem., 20:243-249 (1977), el análogo A del farnesil difosfato y los análogos del presqualeno pirofosfato (PSQ-PP) como se divulga en Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 98:1291-1293 (1976), los fosfinilfosfonatos descritos por McClard, R.W. et al., J.A.C.S., 109:5544 (1987) y los ciclopropanos descritos por Capson, T.L., Tesis doctoral, junio de 1987, Departamento de Química Médica. Universidad de Utah, Resumen, Índice, págs. 16, 17, 40-43, 48-51, Resumen.

55 Los derivados del ácido fíbrico que se pueden usar en combinación con el compuesto de fórmula I incluyen fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol, y compuestos relacionados, como se divulga en la patente US-3.674.836, prefiriéndose probucol y gemfibrozilo, secuestrantes de los ácidos biliares, tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Sechalex®, Policexide®), así como lipostabil (Rhône-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido) imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatina

(THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 y CL-283,546 (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina), tales como los divulgados en la patente US-4.759.923, poli(cloruro de dialildimetilamonio) de amina cuaternaria e ionenos, tales como los divulgados en la patente US-4.027.009 y otros agentes reductores del colesterol sérico conocidos.

Los inhibidores de la ACAT que se pueden usar en combinación con el compuesto de fórmula I incluyen los divulgados en *Drugs of the Future*, 24:9-15 (1999) (Avasimibe); Nicolosi et al., "The ACAT inhibitor, C1-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area en hamsters", *Atherosclerosis* (Shannon, Irel.), 137(1):77-85 (1998); Ghiselli, Giancarlo, "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", *Cardiovasc. Drug Rev.*, 16(1):16-30 (1998); Smith, C. et al., "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(1):47-50 (1996); Krause et al., "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", *Inflammation: Mediators Pathways*, CRC, Boca Raton, Fla., publ., Ruffolo, Robert R., Jr., Hollinger, Manfred A., eds., pp. 173-198 (1995); Sliskovic et al., "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", *Curr. Med. Chem.*, 1(3):204-225 (1994); Stout et al., "Inhibitors of acil-CoA:cholesterol O-acil transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acil-CoA:cholesterol aciltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", *Chemtracts: Org. Chem.*, 8(6):359-362 (1995) o TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

El agente hipolipidémico puede ser un regulador al alza de la actividad del receptor de LD2, tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly).

Ejemplos de inhibidores de la absorción del colesterol adecuados para su uso junto con el compuesto de la invención incluyen SCH48461 (Schering-Plough), así como los divulgados en *Atherosclerosis*, 115:45-63 (1995) y *J. Med. Ghem.*, 41:973 (1998).

Ejemplos de inhibidores del cotransportador ileal de Na⁺/ácidos biliares adecuados para su uso junto con el compuesto de la invención incluyen los compuestos divulgados en *Drugs of the Future*, 24:425-430 (1999).

Los inhibidores de la lipoxigenasa que se pueden usar en combinación con el compuesto de fórmula I incluyen los inhibidores de la 15-lipoxigenasa (15-LO), tales como derivados de benzoimidazol, como los divulgados en el documento WO 97/12615, inhibidores de la 15-LO, como los divulgados en el documento WO 97/12613, isotiazolonas, como las divulgadas en el documento WO 96/38144 e inhibidores de la 15-LO, como las divulgadas en Sendobry et al., "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxigenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology*, 120:1199-1206 (1997), y Cornicelli et al., "15-Lipoxigenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 5:11-20 (1999).

Ejemplos de agentes antihipertensivos adecuados para su uso junto con el compuesto de la presente invención incluyen bloqueadores beta adrenérgicos, bloqueadores del canal de calcio (tipo L y tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipino, amlodipino y mibefradilo), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, poltiazida, benzotiazida, ácido tricrinafen etacrínico, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreneo, amiloride, espironolactona), inhibidores de la renina, inhibidores de la ACE (por ejemplo, captoprilo, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartan, irbesartan, valsartan), antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentan, atrasentan y compuestos divulgados en las patentes US-5.612.359 y 6.043.265), antagonistas dobles de ET/AII (por ejemplo, los compuestos divulgados en el documento WO 00/01389), inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de la vasopectidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat) y nitratos.

Ejemplos de agentes anti-obesidad adecuados para su uso junto con el compuesto de la presente invención incluyen un agonista beta-3-adrenérgico, un inhibidor de la lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina), un fármaco receptor de la hormona tiroidea beta, agonistas de 5HT_{2C}, (tales como Arena APD-356); antagonistas de la MCHR1, tales como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926, agonistas del receptor de melanocortina (MC4R), antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCHR) (tales como Synaptic SNAP-7941 y Takeda T-226926), moduladores del receptor de galanina, antagonistas de la orexina, agonistas de la CCK, antagonistas de NPY1 o NPY5, moduladores de NPY2 y NPY4, agonistas del factor de liberación de corticotropina, moduladores del receptor de histamina (H3), inhibidores de la 11-beta-HSD-1, moduladores del receptor de adinopectina, inhibidores de la recaptación de monoamina o agentes de liberación, un factor neurotrópico ciliar (CNTF, tal como AXOKINE® de Regeneron), BDNF (factor neurotrópico derivado del cerebro), leptina y moduladores del receptor de leptina, antagonistas del receptor de cannabinoides-1 (tales como SR-141716 (Sanofi) o SLV- 319 (Solvay)), y/o un agente anorético.

Los agonistas beta 3 adrenérgicos que se pueden usar opcionalmente junto con el compuesto de la presente invención incluyen AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer) u otros agonistas beta 3 conocidos,

como se divulga en las patentes US-5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064.

Ejemplos de inhibidores de la lipasa que pueden usarse opcionalmente junto con el compuesto de la presente invención incluyen orlistat o ATL-962 (Alizyme).

5 El inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina) (o agonistas del receptor de serotonina) que puede usarse opcionalmente junto con un compuesto de la presente invención pueden ser BVT-933 (Biovitrum), sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axokina (Regeneron).

Ejemplos de compuestos receptor de la hormona tiroidea beta que pueden usarse opcionalmente junto con el compuesto de la presente invención incluyen ligandos del receptor de la hormona tiroidea, tales como los divulgados en los documentos WO97/21993 (U. Cal SF), WO99/00353 (KaroBio) y WO00/039077 (KaroBio).

10 Los inhibidores de la recaptación de monoamina que pueden usarse opcionalmente junto con el compuesto de la presente invención incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, clorfentermina, cloforex, clortermina, picilorex, sibutramina, dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol.

15 El agente anorético que puede usarse opcionalmente junto con el compuesto de la presente invención incluyen topiramato (Johnson & Johnson), dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o mazindol.

Las patentes anteriormente mencionadas y las solicitudes de patente se incorporan en la presente memoria por referencia.

20 Los otros agentes terapéuticos mencionados más arriba, cuando se usan junto con el compuesto de la presente invención se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el Vademécum, como en las patentes mencionadas o según lo determine en el experto en la materia.

Cuando el compuesto de la invención se usa junto con uno o más agente(s) terapéutico(s), concurrentemente o secuencialmente, se prefieren las siguientes relaciones de combinación e intervalos de dosis.

25 Cuando el otro agente antidiabético es una biguanida, el compuesto de fórmula I se usará en una relación de peso respecto a la biguanida dentro del intervalo de aproximadamente de 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 5:1.

El compuesto de fórmula I se usará en una relación de peso respecto al inhibidor de la glucosidasa en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 50:1.

30 El compuesto de fórmula I se usará una relación de peso respecto a la sulfonilurea en el intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 10:1.

El compuesto de fórmula I se usará una relación de peso respecto a la tiazolidindiona en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 10:1.

35 Cuando está presente, el agente antidiabético tiazolidindiona puede usarse en cantidades dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2000 mg/día, que se pueden administrar en dosis únicas o divididas de una a cuatro veces al día.

Opcionalmente, la sulfonilurea y la tiazolidindiona se pueden incorporar en un único comprimido con el compuesto de fórmula I en cantidades de menos de aproximadamente 150 mg.

40 Cuando está presente, la metformina o una sal de la misma se puede usar en cantidades dentro del intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 2.000 mg al día, que se pueden administrar en dosis únicas o divididas de una a cuatro veces al día.

Cuando están presentes, los péptidos GLP-1 se pueden administrar en formulaciones orales o bucales, mediante administración nasal o parenteral, como se describe en las patentes US-5.346.701 (TheraTech), 5.614.492 y 5.631.224, las cuales se incorporan en la presente memoria por referencia.

45 El compuesto de fórmula I se usará en una relación de peso respecto a la meglitinida, agonista del PPAR-gamma, agonista doble del PPAR-alfa/gamma, agonistas doble del PPAR-delta, agonista triple del PPAR-alfa/gamma/delta, un inhibidor de aP2 u otro inhibidor de la DPP4 dentro del intervalo de aproximadamente 0,01:1 a aproximadamente 100:1, preferiblemente de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 10:1.

50 El compuesto de fórmula I de la invención se usará generalmente en una relación de peso respecto al agente hipolipidémico (si está presente), dentro del intervalo de aproximadamente 500:1 a aproximadamente 1:500, preferiblemente de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:100.

Para la administración oral, se puede obtener un resultado satisfactorio usando el inhibidor de la MTP en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 500 mg y preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg, de una a cuatro veces al día.

5 Una forma farmacéutica oral preferida, tales como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de la MTP en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 400 mg y más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 mg, de una a cuatro veces al día.

10 Para la administración oral, se puede obtener un resultado satisfactorio usando un inhibidor de la HMG-CoA reductasa en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 1 a 2.000 mg y preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 200 mg.

Una forma farmacéutica oral preferida, tales como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de la HMG- CoA reductasa en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 mg y más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg.

15 El inhibidor de la escualeno sintetasa se puede usar en dosis en una cantidad dentro del intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2.000 mg y preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 200 mg.

Una forma farmacéutica oral preferida, tales como comprimidos o cápsulas contendrá el inhibidor de la escualeno sintetasa en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg, preferiblemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 200 mg.

20 El compuesto de la fórmula I se puede administrar para cualquiera de los usos descritos en la presente memoria mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos, por vía sublingual, bucal, parenteral, tales como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o mediante técnicas de infusión (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables estériles acuosas o no acuosas), por vía nasal, incluida la administración en las membranas nasales, tales como mediante spray inhalador, por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada, o por vía rectal, tal como en forma de supositorios, en formulaciones de dosis unitarias que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos.

30 Al llevar a cabo un procedimiento preferido de la invención para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades divulgadas en la presente memoria, tales como diabetes y enfermedades relacionadas, se usará una composición farmacéutica que contiene uno o más del compuesto de fórmula I, con o sin otro agente(s) antidiabético y/o agente(s) antihiperlipidémico) y/u otro tipo de agentes terapéuticos en asociación con un vehículo o diluyente. La composición farmacéutica se puede formular usando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales y aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado al modo de administración deseada, tales como vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes, aglutinantes y similares. El compuesto se puede administrar a una especie de mamífero incluyendo seres humanos, monos, perros, etc. mediante vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, perlas, gránulos o polvos, o se pueden administrar mediante una vía parenteral en forma de preparaciones inyectables o se pueden administrar por vía intranasal o en parches transdérmicos. Las formulaciones sólidas típicas contendrán de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg de un compuesto de fórmula I. La dosis para adultos es preferiblemente entre 10 y 2.000 mg al día, los cuales se pueden administrar en una dosis única o en forma de dosis individuales de 1-4 veces al día.

Una preparación inyectable típica se puede preparar introduciendo asépticamente 250 mg de compuesto de fórmula I en un vial, liofilizando y sellando el vial asépticamente. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

45 Se entiende que el nivel de dosis específica y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular puede variar y dependerá de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto específico usado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la especie, edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y momento de la administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y gravedad del trastorno en particular.

Evaluación biológica

50 La actividad inhibitoria de la DPP-4 de los compuestos de la presente invención se puede determinar mediante el uso de un sistema de ensayo *in vitro* que mide el grado de inhibición de la escisión mediada por la DPP-4 de un sustrato o pseudosustrato adecuado. Las constantes de inhibición (valores K_i) para los inhibidores de la DPP-4 de la invención se pueden determinar mediante el procedimiento descrito en la sección experimental siguiente.

Clonación, expresión y purificación de la DPP-4 humana

55 Para generar la DPP-4 humana, se usó la PCR (Red-tag polimerase, Sigma) en ADNc humano de placenta (Clontech)

usando dos cebadores, ACGCCGACGATGAAGACA y AGGTAAAGAGAAACATTGTT, basándose en la secuencia de nucleótidos del clon humano (número de acceso M74777). Los productos de la PCR se clonaron en el vector pcDN4/HisMax TOPO (Invitrogene). Para la transfección estable de células CHO-DG44, la DPP4 se sometió a PCR usando los cebadores GGTACCAGCGCAGAGGCTT y CTCGAGCTAAGGTAAAGAGAAACATTG para generar los sitios KpnI y XhoI. Los sitios KpnI y XhoI se usaron para extraer el gen marcado con His en el extremo N terminal. El marcador His, que se puede escindir y eliminar mediante la enteroquinasa, se incluyó para permitir la purificación usando la columna de afinidad TALON. El gen se ligó a continuación en los sitios KpnI y XhoI del vector pD16 para una transfección estable. Se generaron líneas celulares estables por transfección del vector de transfección en células de ovario de hámster chino (CHO-DG44) usando electroporación. La línea celular CHO-DG44 se hizo crecer en medios PFCHO suplementados con HT (glicina, hipoxantina y timidina, Invitrogene), glutamina y Recombulin (ICN). A continuación se recogieron 1×10^7 células/ml, se transfectaron con 60 μg de ADN usando electroporación a 300V y después se transfirieron a un matraz T75. Al tercer día después de la transfección, se retiró el suplemento HT y se inició la selección con metotrexato (MTX, 10 nM, ICN). Después de otros 10 días, las células se colocaron en placas de 96 pocillos individuales. Cada 10 días se aumentaba la concentración de MTX de dos a tres veces, hasta un máximo de 400 nM. La selección de una línea celular estable final se basó en el rendimiento y actividad de la proteína expresada.

Un intento por purificar la DPP-4 recombinante usando resina Talon no fue eficaz, obteniéndose rendimientos bajos, pasando la mayoría de la actividad DPP a través de la columna. Por consiguiente, la proteína se purificó adicionalmente usando columnas de intercambio aniónico (Sepharose Q), filtración en gel (S-200) y MonoQ de alta resolución. La proteína final dio una banda única en geles SDS-PAGE. El análisis de la secuencia de aminoácidos indicaba dos poblaciones de DPP-4 en la muestra. Una parte de la proteína tenía 27 aminoácidos truncados desde el N terminal, mientras que el otro carecía de 37 aminoácidos desde el N-terminal. Esto sugiere que durante el aislamiento el dominio transmembrana en su totalidad (incluyendo la marca His) se elimina por acción de las proteasas presentes en las células CHO. La concentración total de la proteína se midió usando el procedimiento de tinción de Bradford y la cantidad de DPP-4 activa se determinó valorando la enzima con un inhibidor previamente caracterizado ($K_i = 0,4$ nM). No se observó comportamiento bifásico durante la inhibición ni la catálisis, lo que sugiere que ambas poblaciones de proteínas son funcionalmente idénticas.

Ensayos de inhibición de la DPP-4

La inhibición de la actividad de la DPP-4 humana se midió en condiciones del estado estacionario, siguiendo el aumento de la absorbancia a 405 nm con la escisión del pseudosustrato, Gly-Pro-pNA. Los ensayos se realizaron en placas de 96 pocillos usando un lector de placa Thermomax. Generalmente las reacciones contenían 100 μl de tampón ATE (100 mM Aces, Tris 52 mM, etanolamina 52 mM, pH 7,4), enzima 0,45 nM, 120 ó 1.000 μM de sustrato ($S < K_m$ y $S > K_m$, $K_m = 180$ μM) y concentración variable del inhibidor. Para garantizar las condiciones en el estado de equilibrio de los inhibidores de unión lenta, se preincubó la enzima con el compuesto durante 40 minutos antes de la adición del sustrato para iniciar la reacción. Todas las diluciones seriadas del inhibidor fueron en DMSO y la concentración final del disolvente no excedió el 1 %.

La potencia del inhibidor se evaluó ajustando los datos de inhibición a la isoterma de unión:

$$\frac{v_i}{v} = \frac{\text{Rango}}{1 + \left(\frac{I}{CI_{50}} \right)^n} + \text{Fondo} \quad (1)$$

donde v_i es la velocidad de reacción inicial a diferentes concentraciones del inhibidor I ; v es la velocidad control en ausencia del inhibidor, el rango es la diferencia entre la velocidad sin inhibir y el fondo; fondo es la tasa de hidrólisis espontánea del sustrato en ausencia de la enzima, n es el coeficiente de Hill.

Las CI_{50} para cada concentración de sustrato se convirtieron en K_i asumiendo la inhibición competitiva de acuerdo con:

$$K_i = \frac{CI_{50}}{\left(1 + \frac{S}{K_m} \right)} \quad (2)$$

Todos los inhibidores eran competitivos como se observa por la buena correlación de los valores K_i obtenidos en los

ensayos a concentraciones altas y bajas del sustrato. En los casos en los que la Cl_{50} con la concentración baja del sustrato era cercana a la concentración de la enzima usada en el ensayo, los datos se ajustaron a la ecuación de Morrison¹ para obtener el agotamiento del inhibidor libre:

$$\frac{v_i}{v_0} = 1 - \frac{(E + I + Cl_{50}) - \sqrt{(E + I + Cl_{50})^2 - 4EI}}{2E} \quad (3)$$

- 5 donde v_i y v_0 son las velocidades en el estado de equilibrio medidas en presencia y ausencia de inhibidor, E es la concentración de la enzima.

¹Morrison, J.F., Walsh, C.T., *Advances in Enzymology*, 61:201-206 (1988).

Cada Cl_{50} se convirtió en la K_i para obtener la concentración del sustrato en el ensayo usando la ecuación (2).

Abreviaturas

- 10 Las siguientes abreviaturas se usan en los Ejemplos y en otros lugares de la presente memoria:

Ph = fenilo
 Bn = bencilo
 i-Bu = iso-butilo
 Me = metilo
 15 Et = etilo
 Pr = propilo
 Bu = butilo
 Boc o BOC = terc-butoxicarbonilo
 Cbz = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo
 20 HOAc o AcOH = ácido acético
 DMF = N,N-dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido
 EtOAc = acetato de etilo
 Hex = hexanos
 25 $CHCl_3$ = cloroformo
 CH_2Cl_2 = diclorometano
 THF = tetrahidrofurano
 TFA = ácido trifluoroacético
 Pd/C = paladio sobre carbono
 30 $LiBR_4$ = borohidruro de litio
 $NaBH_4$ = borohidruro sódico
 $MsCl$ = cloruro de metanosulfonilo
 DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio
 TEA = trietilamina
 35 min = minuto(s)
 h o h = hora(s)
 L = litro
 ml = mililitro
 μ l = microlitro
 40 g = gramo(s)
 mg = miligramo(s)
 mol = mole(s)
 mmol = milimol(es)
 meq = miliequivalente
 45 t.a. = temperatura ambiente
 sat = saturado
 ac. = acuoso
 TLC = cromatografía de capa fina
 R_t = tiempo de retención
 50 p.f. = punto de fusión
 HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento
 HPLC prep = HPLC preparativa

Disolvente A (HPLC Prep): 90 % H₂O/10 % MeOH + TFA al 0,1 %
 Disolvente B (HPLC Prep): 90 % MeOH/10 % H₂O + TFA al 0,1 %
 LC/MS = cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas
 MS = espectrometría de masas
 5 HRMS = espectrometría de masas de alta resolución
 RMN = resonancia magnética nuclear
 equiv = equivalente(s)

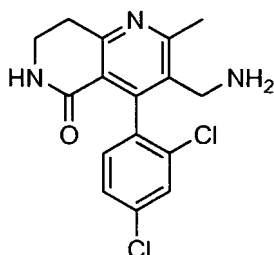
Ejemplos

10 Los siguientes ejemplos se proporcionan para describir la invención más detalladamente. Se pretende que estos ejemplos, que representan el mejor modo contemplado actualmente para llevar a cabo la invención, ilustren y no limiten la invención.

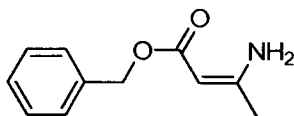
15 En general, se ha determinado que los compuestos preferidos de la presente invención, tales como los compuestos particulares divulgados en los siguientes ejemplos, inhiben la actividad catalítica de la dipeptidil peptidasa IV a concentraciones equivalentes a, más potentemente que, 10 μ M, preferiblemente 5 μ M, más preferiblemente 3 μ M, demostrando de esta manera que los compuestos de la presente invención poseen utilidad como inhibidores eficaces de la dipeptidil peptidasa IV. Las potencias se pueden calcular y expresar como constantes de inhibición (valores K_i) o como valores CI_{50} (concentración inhibitoria del 50 %) y referidas a la actividad medida empleando el ensayo *in vitro* descrito en la presente memoria.

Ejemplo 1

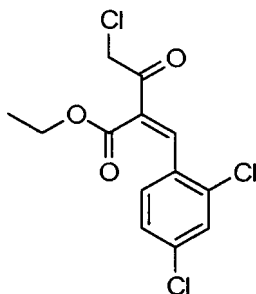
20 3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona, sal HCl



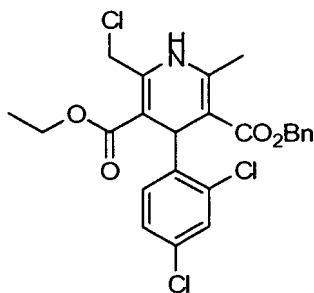
Ejemplo 1A. (Z)-3-aminobut-2-enoato de bencilo



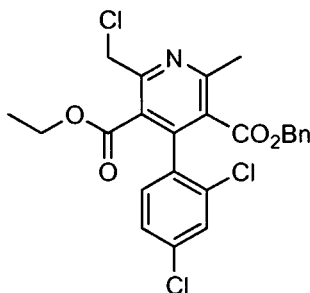
25 Una mezcla de acetoacetato de bencilo (4,6 g, 24 mmol) y acetato amónico (9,2 g, 119,5 mmol) en metanol (30 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 72 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se recogió en CHCl₃/H₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporó para dar el
 30 Ejemplo 1A (4,3 g, rendimiento 90 %) como un aceite dorado. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,91 (s, 3H), 4,60 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 7,24-7,40 (m, 5H).

Ejemplo 1B. (Z)-2-(2,4-Diclorobencilideno)-4-cloro-3-oxobutanoato de etilo

5 Se agitó una solución de 2,4-diclorobenzaldehído (4,6 g, 26,1 mmol), 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (4,5 g, 27,4 mmol), bencilamina (165 mg, 1,5 mmol) y ácido acético (118 mg, 2,0 mmol) en alcohol isopropílico (30 ml) a temperatura ambiente durante 96 h. La mezcla se diluyó con alcohol isopropílico para dar un volumen total de 50 ml y se conservó como solución madre del **Ejemplo 1B** (0,52 mmol/ml).

Ejemplo 1C. 6-(Clorometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxilato de 5-etilo 3-bencilo

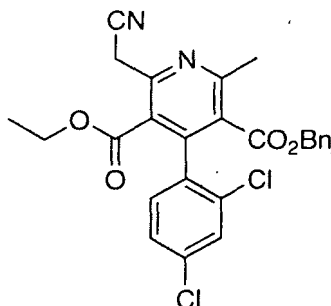
10 Una mezcla de la solución madre del **Ejemplo 1B** (25 ml, 13 mmol) y el **Ejemplo 1A** (2,8 g, 14,5 mmol) en alcohol isopropílico (3 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se interrumpió con HCl concentrado (8 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con éter dietílico, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna 120 g, EtOAc/Hexanos) para dar el **Ejemplo 1C** (4,2 g, rendimiento 65 %) como un aceite pegajoso de color amarillo.
 15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,05-4,15 (m, 2H), 4,82 y 4,97 (ABc, J = 14,1 Hz, 2H), 5,07 y 5,11 (ABc, J = 12,3 Hz, 2H), 5,41 (s, 1H), 6,37 (s ancho, 1H), 7,07 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,16-7,32 (m, 5H), 7,35-7,38 (m, 2H).

Ejemplo 1D. 6-(Clorometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metilpiridin-3,5-dicarboxilato de 5-etilo 3-bencilo

20 El **Ejemplo 1C** (4,1 mg, 8,2 mmol) se disolvió en ácido acético (30 ml) y ácido nítrico al 70 %/agua (25 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 h. El producto en bruto (4,2 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna 120 g, 0-100 % EtOAc/Hex) para dar el **Ejemplo 1D** (2,7 g, rendimiento 68 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 2,65 (s, 3H), 4,05 (c,

J = 7,0 Hz, 2H), 4,77 y 4,92 (ABc, J = 11,0 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 7,01 (d, J = 8,35 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,28-7,28 (m, 3H). $[M + H]^+ = 491,98$.

Ejemplo 1E. 6-(Cianometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metilpiridin-3,5-dicarboxilato de 3-bencilo 5-etilo

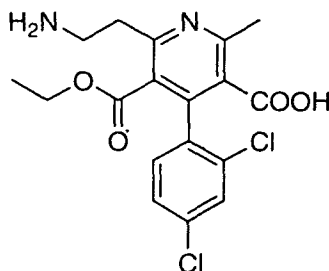


5

Una suspensión de **Ejemplo 1D** (980 mg, 2,0 mmol) y KCN (143 mg, 2,2 mmol) en 20 ml de Etanol/agua (2: 1) se calentó a reflujo hasta que la HPLC indicó que el material de partida se había consumido completamente. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 1:4 EtOAc/hexano) para dar 656 mg (59 %) de **Ejemplo 1E** en forma de un sólido. 1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0,92 (t, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 4,14 (d, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,31 (m, 3H). LRMS (ESI): 483,2/485,1 $[M + H]^+$.

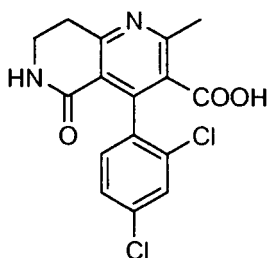
10

Ejemplo 1F. Ácido 6-(2-Aminoetil)-4-(2,4-diclorofenil)-5-(etoxicarbonil)-2-metilnicotínico



15 Una mezcla de **Ejemplo 1E** (1,06 g, 2,2 mmol), Pd/C al 10 % (424 mg) y 2 gotas de una solución acuosa de HCl concentrado en 40 ml de metanol se agitó en una atmósfera de H_2 (1 atm, mantenida con balón) durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 1:5 MeOH/diclorometano) para dar 540 mg (62 %) de **Ejemplo 1F** como un sólido. LRMS (ESI): 397,1/399,0 $[M+H]^+$.

20 **Ejemplo 1G. Ácido 4-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carboxílico**

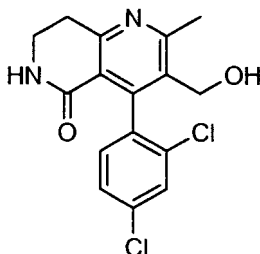


Una mezcla del **Ejemplo 1F** (540 mg, 1,36 mmol) y t-BuONa (197 mg, 2,05 mmol) se irradió en un tubo cerrado herméticamente en un reactor de microondas a 120 °C durante 20 min. Los componentes volátiles se retiraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-20 % MeOH / CH_2Cl_2) para dar 412 mg

25

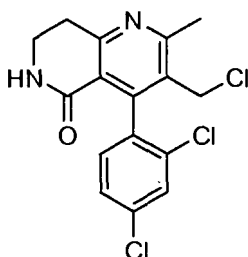
(87 %) de **Ejemplo 1G** en forma de un sólido. LRMS (ESI): 351,0/353,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 1H. 4-(2,4-Diclorofenil)-3-(hidroximetil)-2-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona



5 A una mezcla del **Ejemplo 1G** (412 mg, 1,18 mmol) y trietilamina (0,20 ml, 1,41 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (153 mg, 1,41 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción, se añadió NaBH₄ (445 mg, 11,8 mmol) en 5 ml de agua a 0 °C. La reacción se agitó durante 15 min. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de HCl 1 M. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, secó (MgSO₄) y se concentró para dar 395 mg del **Ejemplo 1H** en bruto en forma de un sólido. LRMS (ESI): 337,1/339,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 1I. 3-(Clorometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona



15 A una solución del **Ejemplo 1H** (395 mg, 1,18 mmol) y trietilamina (1,3 ml, 9,4 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota cloruro de mesilo (1,0 g, 9,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Los componentes volátiles se retiraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-100 % EtOAc/hexano para dar 302 mg (72 % en 2 pasos) del **Ejemplo 11** en forma de un sólido. LRMS (ESI): 355,1/357,1 [M + H]⁺.

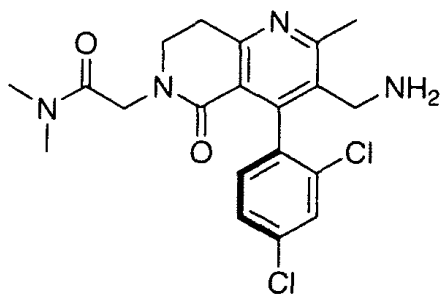
Ejemplo 1,3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona, sal HCl

20 Una suspensión del **Ejemplo 11** (150 mg, 0,42 mmol) en 5 ml de amoníaco (2M en MeOH) se irradió en un tubo cerrado herméticamente en un reactor de microondas a 120 °C durante 20 min. Los componentes volátiles se retiraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-20 % MeOH/ CH₂Cl₂ para dar un aceite, que se trató con HCl 4M en MeOH para producir 32 mg (21 %) de **Ejemplo 1** en forma de un sólido. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ 8,46 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 10,9, 5,5 Hz, 1H), 7,38 (t, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,50-3,35 (m, 3H), 3,20-3,14 (m, 2H), 2,79 (s, 3H). LRMS (ESI): 336,1/338,1 [M + H]⁺.

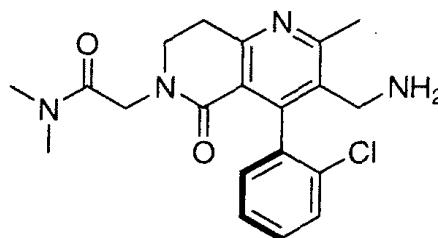
Ejemplo 2 y Ejemplo 3

(S)-2-(3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5-oxo-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-N,N-dimetilacetamida, sal TFA (Ejemplo 2) y (S)-2-(3-(Aminometil)-4-(2-clorofenil)-2-metil-5-oxo-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-N,N-dimetilacetamida, sal TFA (Ejemplo 3)

30

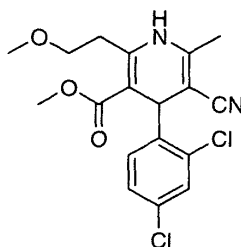


Ejemplo 2



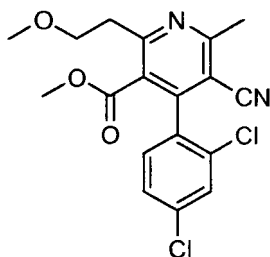
Ejemplo 3

Ejemplo 2A. 5-Ciano-4-(2,4-diclorofenil)-2-(2-metoxietil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo

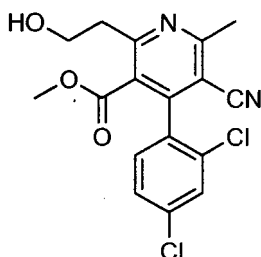


- 5 Una solución de 2,4-diclorobenzaldehído (16,5 g, 94,3 mmol), 5-metoxi-3-oxopentanoato de metilo (15,1 g, 94,3 mmol), piperidina (480 mg, 5,7 mmol) y ácido acético (340 mg, 5,7 mmol) en MeOH (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se añadió 3-aminocrotononitrilo (7,74 g, 94,3 mmol) en 30 ml de metanol. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con HCl concentrado (4 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se filtró, el sólido se lavó con hexano y las aguas madre se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-50 % EtOAc/hexano), se combinaron con el filtrado para dar 33,1 g (92 %) de **Ejemplo 2A** en forma de un sólido. LRMS (ESI): 381,3 [M + H]⁺.
- 10

Ejemplo 2B. 5-Ciano-4-(2,4-diclorofenil)-2-(2-metoxietil)-6-metilnicotinato de metilo



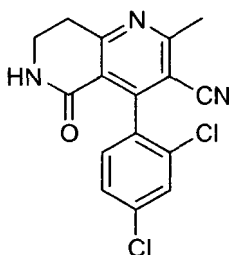
- 15 El **Ejemplo 2A** (33,1 g, 87,1 mmol) se disolvió en acetonitrilo (150 ml) y ácido nítrico al 70 % (30 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-20 % EtOAc/hexano) para dar 31,8 g (74 %) de **Ejemplo 2B** en forma de un aceite. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 3,78-3,86 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,20-2,60 (m, 2H), 2,84 (s, 3H). LRMS (ESI): 379,2/381,2 [M + H]⁺.
- 20

Ejemplo 2C. 5-Ciano-4-(2,4-diclorofenil)-2-(2-hidroxietil)-6-metilnicotinato de metilo

5 Al **Ejemplo 2B** (6,76 g, 17,9 mmol) en 350 ml de CH₂Cl₂, se añadió gota a gota BBr₃ (1M en CH₂Cl₂, 18,8 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La reacción se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-100 % EtOAc/hexano) para dar 4,68 g (72 %) de **Ejemplo 2C** en forma de un aceite. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 2,86 (s, 3H). LRMS (ESI): 365,1/367,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 2D. 4-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-carbonitrilo

10

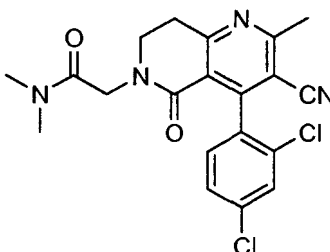


15

Una suspensión de **Ejemplo 2C** (1,34 g, 6,42 mmol) en 8 ml de hidróxido de amonio y 15 ml de MeOH se irradió en un tubo cerrado herméticamente en un reactor de microondas a 150 °C durante 2,5 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-10 % MeOH/ CH₂Cl₂) para dar 1,42 g (66 %) de **Ejemplo 2D** en forma de un sólido. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,44 (s ancho, 1H), 3,62-3,50 (m, 2H), 3,30-3,20 (m, 2H), 2,86 (s, 3H). LRMS (ESI): 332,1/334,1 [M+H]⁺.

Ejemplo**2E.****2-(3-Ciano-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5-oxo-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-N,N-dimetilacetamida**

20

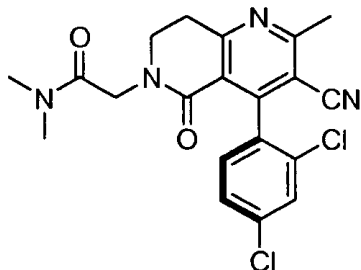


25

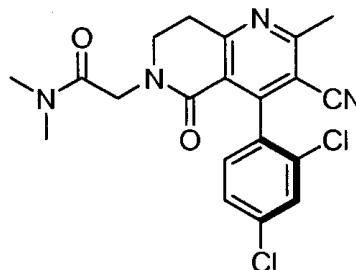
A una suspensión de NaH (al 60 % en aceite, 256 mg, 6,4 mmol) en 10 ml de DMF a 0 °C se añadió gota a gota el **Ejemplo 2D** (1,06 g, 3,2 mmol) en 30 ml de DMF. Después de la adición, la reacción se agitó durante 10 min. A continuación se añadió 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,78 g, 6,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-100 % EtOAc/hexano) para dar 695 mg (72 %) del **Ejemplo 2E** en forma de un aceite. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 4,50 y 4,10 (ABc, 2H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,46-3,32 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). LRMS (ESI): 417,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 2F.

Separación quiral de la 2-(3-ciano-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5-oxo-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-N,N-dimetilacetamida en atropisómeros individuales.



Atropisómero 2F-1
de movimiento rápido



Atropisómero 2F-2
de movimiento rápido

- 5 Una muestra de 695 mg del **Ejemplo 2E** racémico se separó por HPLC quiral (columna Chiralcel OJ, 20 μ x 50 cm, elución con 0-80 % i-PrOH/heptano) para dar los dos atropisómeros individuales.

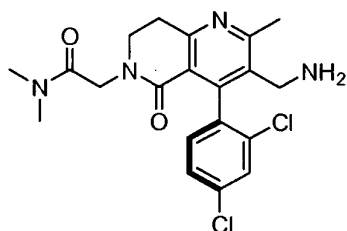
Ejemplo 2F-1. (Atropisómero 1; movimiento rápido)

293 mg, pureza por HPLC analítica quiral [Chiralcel OJ 4,6 x 250 mm; 20 % i-PrOH/heptano, tiempo de retención 6,5 min]: >99 % ee. LRMS (ESI): 417,2 [M + H]⁺.

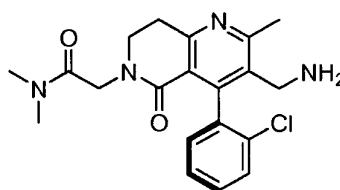
10 Ejemplo 2F-2, (Atropisómero 2; movimiento lento)

332 mg, pureza por HPLC analítica quiral [Chiralcel OD 4,6 x 250 mm; 20 % i-PrOH/heptano, tiempo de retención 11,0 min]: >99 % ee. LRMS (ESI): 417,2 [M + H]⁺

- Ejemplo 2 y Ejemplo 3, (S)-2-(3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5-oxo-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-N,N-dimetilacetamida, sal TFA (Ejemplo 2) y (S)-2-(3-(Aminometil)-4-(2-clorofenil)-2-metil-5-oxo-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-N,N-dimetilacetamida, sal TFA (Ejemplo 3)**



Ejemplo 2



Ejemplo 3

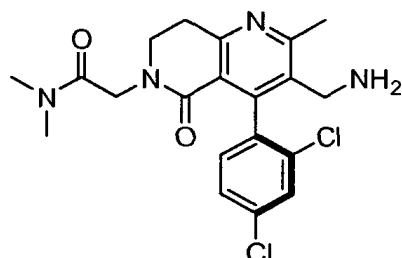
- 20 Una suspensión del **Ejemplo 2F-1**, el atropisómero de movimiento más rápido, (293 mg, 0,70 mmol) y NiRa húmedo (Grado 2400, ~150 mg) en 15 ml de MeOH se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm, mantenida con balón) durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró, el residuo se purificó por HPLC prep (Phenomenex, gradiente 10 min, 20 a 100 % B) y se liofilizó a sequedad durante una noche para dar 44 mg del **Ejemplo 2** en forma de una sal TFA. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,60 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 9,4, 2,2 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,40 y 4,20 (ABc, 2H, J_{ab} = 16,7 Hz), 4,07 y 3,78 (ABc, 2H, J_{ab} = 14,5 Hz), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,40-3,20 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,76 (s, 3H). LRMS (ESI): 421,2 [M + H]⁺.

- 25 Se aislaron también 43 mg del **Ejemplo 3** en forma de una sal TFA. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,51 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 4,38 y 4,20 (ABc, 2H, J_{ab} = 16,7 Hz), 4,08 y 3,77 (ABc, 2H, J_{ab} = 14,8 Hz), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,40-3,20 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,77 (s, 3H). LRMS (ESI): 387,2 [M + H]⁺.

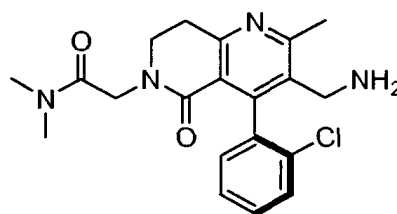
Ejemplo 4 y Ejemplo 5

(R)-2-(3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5-oxo-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-N,N-dimetilacetamida, sal TFA (Ejemplo 4), y (R)-2-(3-(Aminometil)-4-(2-clorofenil)-2-metil-5-oxo-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-N,N-dimetilacetamida, sal TFA (Ejemplo 5)

5



Ejemplo 4



Ejemplo 5

El Ejemplo 4 y el Ejemplo 5 se prepararon usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 2 y el Ejemplo 3 con la excepción de que el material de partida Ejemplo 2F-1 se sustituyó por el atropisómero de movimiento más lento, Ejemplo 2F-2.

10 Ejemplo 4.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7,60 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,42 (dd, 1H, $J = 9,4, 2,2$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,40 y 4,20 (ABc, 2H, $J_{ab} = 16,7$ Hz), 4,07 y 3,78 (ABc, 2H, $J_{ab} = 14,5$ Hz), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,40-3,20 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,76 (s, 3H). LRMS (ESI): 421,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

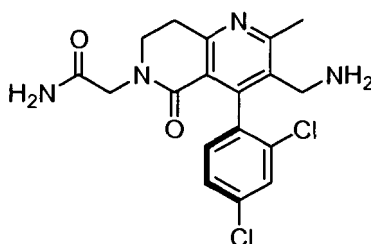
Ejemplo 5.

15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,20 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 4,38 y 4,20 (ABc, 2H, $J_{ab} = 16,7$ Hz), 4,08 y 3,77 (ABc, 2H, $J_{ab} = 14,8$ Hz), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,40-3,20 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,77 (s, 3H). LRMS (ESI): 387,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

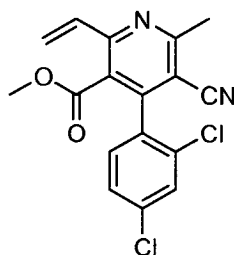
Ejemplo 6

(S)-2-(3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5-oxo-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)acetamida, sal TFA

20

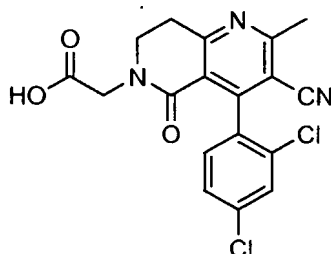


Ejemplo 6A. 5-ciano-4-(2,4-diclorofenil)-6-metil-2-vinilnicotinato de metilo



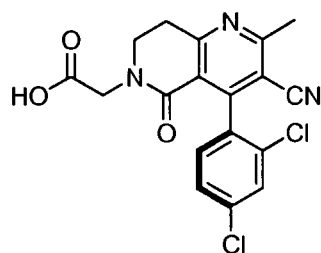
Al **Ejemplo 2C** (7,85 g, 21,56 mmol) y trietilamina (5,0 ml, 32,3 mmol) en 220 ml de CH_2Cl_2 , se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,8 ml, 23,7 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se calentó a reflujo durante 30 min. La reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-10 % EtOAc/hexano) para dar 5,35 g (72 %) de **Ejemplo 6A** en forma de un sólido. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,95-6,86 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,86 (s, 3H). LRMS (ESI): 347,1/349,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 6B. Ácido 2-(3-Ciano-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5-oxo-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)acético

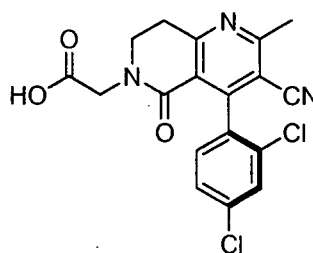


Una mezcla del **Ejemplo 6A** (2,65 g, 7,66 mmol), glicina (0,63 g, 8,42 mmol) y base de Hunig (1,1 g, 8,42 mmol) en 20 ml de MeOH/MeCN (1:1) se irradió en un tubo cerrado herméticamente en un reactor de microondas a 150 °C durante 30 min. Los componentes volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-15 % MeOH/ CH_2Cl_2) para dar 2,48 g (83 %) de **Ejemplo 6B** en forma de una espuma. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,20 y 4,00 (ABc, 2H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 2H), 2,84 (s, 3H). LRMS (ESI): 390,1/392,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 6C. Separación quiral del ácido 2-(3-Ciano-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5-oxo-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)acético en atropisómeros individuales.



Atropisómero 6C-1
de movimiento rápido



Atropisómero 6C-2
de movimiento lento

Una muestra de 4,96 g del **Ejemplo 6B** racémico se separó por HPLC quiral (columna Chiralcel OJ, 20 p, 5 x 50 cm, elución con 0-80 % i-PrOH/heptano) para dar los atropisómeros individuales.

Ejemplo 6C-1. (Atropisómero 1; movimiento más rápido)

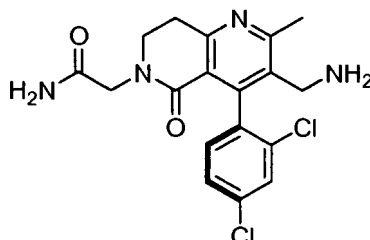
1,92 g, pureza por HPLC analítica quiral [Chiralcel OJ 4,6 x 250 mm; 40 % i-PrOH/heptano, tiempo de retención 6,5 min]: >99 % ee. LRMS (ESI): 390,1/392,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 6C-2. (Atropisómero 2; movimiento más lento)

2,09 g, pureza por HPLC analítica quiral [columna Chiralcel OJ 4,6 x 250 mm; 40 % i-PrOH/heptano, tiempo de retención 11,0 min]: >99 % ee. LRMS (ESI): 390,1/392,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 6. (S)-2-(3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5-oxo-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)acetamida, sal TFA

5



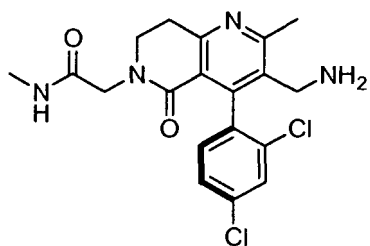
Una mezcla del **Ejemplo 6C-1**, el atropisómero de movimiento rápido, (98 mg, 0,25 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (41 mg, 0,30 mmol) y EDC (58 mg, 0,30 mmol), en 2 ml de NH₃ 4M en MeOH se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los componentes volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-10 % MeOH/CH₂Cl₂) para dar un aceite (82 mg), el cual se disolvió en 20 ml de MeOH en un tubo de ensayo de pared gruesa con tapón de rosca, se añadió NiRa húmedo (~500 mg, grado 2400 en agua), seguido de hidrazina (117 µl, 3,7 mmol). El tubo se cerró herméticamente. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se concentró, el residuo se purificó mediante HPLC prep (Phenomenex, gradiente 10 min, de 20 a 100 % B) y se liofilizó a sequedad durante una noche para dar 64 mg (50 %) de **Ejemplo 6** en forma de una sal TFA. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,42 (dd, 1H, J = 1,7, 8,2 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,18 y 4,02 (ABc, 2H, J_{ab} = 16,5 Hz), 4,07 y 3,79 (ABc, 2H, J_{ab} = 14,3 Hz), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,36-3,22 (m, 2H), 2,77 (s, 3H). LRMS (ESI): 393,1/395,1 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 7

20

(S)-2-(3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5-oxo-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-N-metilacetamida, sal TFA



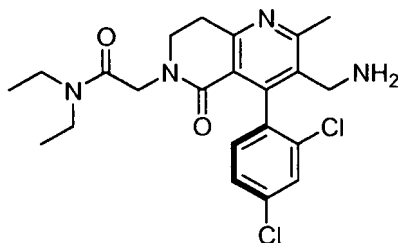
25

El **Ejemplo 7** se preparó a partir del **Ejemplo 6C-1**, el atropisómero de movimiento rápido, usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el Ejemplo 6 con la excepción de que el amoníaco se sustituyó por metilamina. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,20 (ABc, 2H, J_{ab} = 17,6 Hz), 3,90 (parte de ABc, 1H, J = 14,3 Hz), 3,76-3,60 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,35-3,20 (m, 2H), 2,68 (s, 3H). LRMS (ESI): 408,1/410,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 8

30

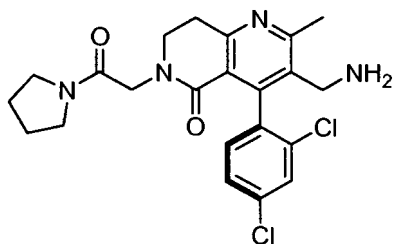
(S)-2-(3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-5-oxo-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-N,N-di-etilacetamida, sal TFA



5 El **Ejemplo 8** se preparó a partir del **Ejemplo 6C-1**, el atropisómero de movimiento rápido, usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 6** con la excepción de que el amoníaco se sustituyó por dietilamina. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,60 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 4,41 y 4,21 (ABc, 2H, J_{ab} = 16,5 Hz), 4,05 y 3,80 (ABc, 2H, J_{ab} = 14,3 Hz), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,40-3,20 (m solapante, 6H), 2,75 (s, 3H), 1,19 (t, 3H), 1,09 (t, 3H). LRMS (ESI): 449,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 9

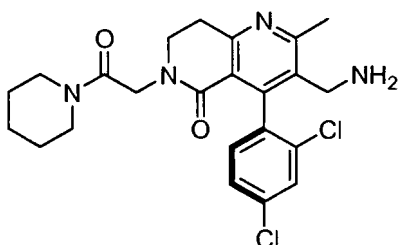
10 **(S)-3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6-(2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona, sal TFA**



15 El **Ejemplo 9** se preparó a partir de **Ejemplo 6C-1**, el atropisómero de movimiento rápido, usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 6** con la excepción de que el amoníaco se sustituyó por pirrolidina. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,57 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,18 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 4,27 y 4,12 (ABc, 2H, J_{ab} = 16,8 Hz), 4,07 y 3,78 (ABc, 2H, J_{ab} = 14,6 Hz), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,45-3,20 (m solapante, 6H), 2,75 (s, 3H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H). LRMS (ESI): 447,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 10

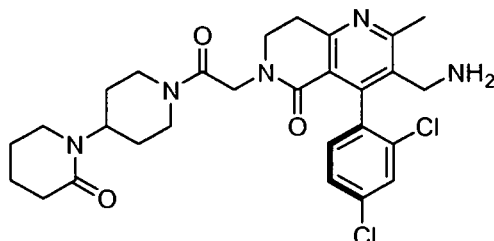
20 **(S)-3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6-(2-oxo-2-(piperidin-1-il)etil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona, sal TFA**



25 El **Ejemplo 10** se preparó a partir de **Ejemplo 6C-1**, el atropisómero de movimiento rápido, usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 6** con la excepción de que el amoníaco se sustituyó por piperidina. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,38 y 4,23 (ABc, 2H, J_{ab} = 16,5 Hz), 4,09 y 3,80 (ABc, 2H, J_{ab} = 14,6 Hz), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,40-3,22 (m solapante, 4H), 2,77 (s, 3H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 2H). LRMS (ESI): 461,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 11

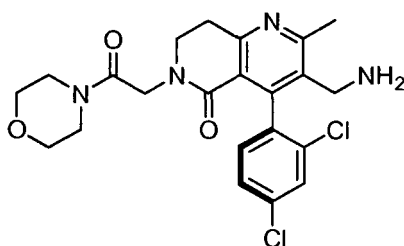
(S)-3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6-(2-oxo-2-(2-oxo-1,4'-bipiperidin-1'-il)etil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona, sal TFA



5 El **Ejemplo 11** se preparó a partir de **Ejemplo 6C-1**, el atropisómero de movimiento rápido, usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 6** con la excepción de que el amoníaco se sustituyó por 4-(N-delta-valerolactama)piperidina clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7,59 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,42 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,40-4,28 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,80-3,70 (m solapante, 2H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,40-3,20 (m solapante, 5H), 3,15-3,08 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 2H), 1,85-1,60 (m solapante, 8H). LRMS (ESI): 558,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 12

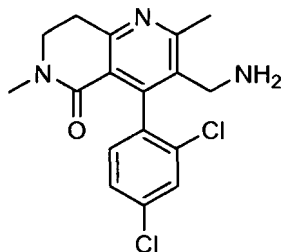
(S)-3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6-(2-morfolino-2-oxoetil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona, sal TFA



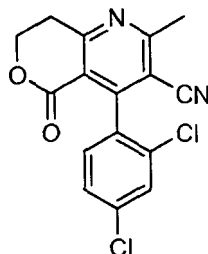
15 El **Ejemplo 12** se preparó a partir de **Ejemplo 6C-1**, el atropisómero de movimiento rápido, usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 6** con la excepción de que el amoníaco se sustituyó por morfolina. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7,59 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,42 (dd, 1H, $J = 8,2, 1,6$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,37 y 4,22 (ABc, 2H, $J_{ab} = 16,5$ Hz), 4,09 y 3,80 (ABc, 2H, $J_{ab} = 14,6$ Hz), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,68-3,60 (m solapante, 5H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,37-3,22 (m, 2H), 2,78 (s, 3H). LRMS (ESI): 463,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 13

3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2,6-dimetil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona, sal TFA



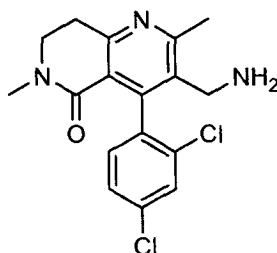
25

Ejemplo 13A. 4-(2,4-Diclorofenil)-2-metil-5-oxo-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-3-carbonitrilo

5 Al **Ejemplo 2B** (7,6 g, 20 mmol) en 400 ml de CH₂Cl₂, se añadió gota a gota BBr₃ (20 ml de 1M en CH₂Cl₂, 20 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó (ISCO, elución con 0-10 % MeOH/CH₂Cl₂) para dar 6,2 g (92 %) del **Ejemplo 13A** en forma de un sólido de color pardo claro. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃-MIX) δ 7,47 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H, J = 8,3, 1,1 Hz), 4,60-4,50 (m, 2H), 3,31-3,27 (m, 2H), 2,83 (s, 3H). LRMS (ESI): 333,2/335,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 13. 3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2,6-dimetil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona

10

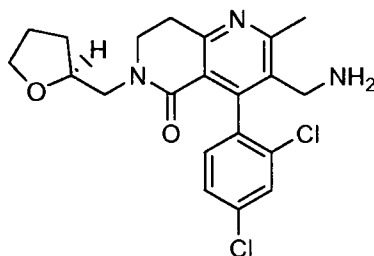


15 Una mezcla del **Ejemplo 13A** (120 mg, 0,36 mmol), metilamina (24 g, 0,72 mmol) y base de Hunig (93 mg, 0,72 mmol), en 2 ml de MeOH, se irradió en un tubo cerrado herméticamente en un reactor de microondas a 150 °C durante 60 min. Los volátiles se retiraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-15 % MeOH/CH₂Cl₂) para dar un aceite, el cual se disolvió en 10 ml de NH₃ 2M en MeOH y se hidrogenó a 60 psi con ~200 mg de NiRa húmedo durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró, el residuo se purificó por HPLC prep (Phenomenex, gradiente 10 min, de 20 a 100 % B) y se liofilizó a sequedad durante una noche para dar 14 mg (8 % en 2 pasos) del **Ejemplo 13** en forma de una sal TFA. ¹H-RMN (DMSO-D₆): δ 7,47 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 5,5 Hz), 7,10 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 3,95 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 3H), 3,30-3,15 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). LRMS (ESI): 350,1/352,1 [M + H]⁺.

20

Ejemplo 14

3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6-(((S)-tetrahidrofurano-2-il)metil)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona, sal TFA



25

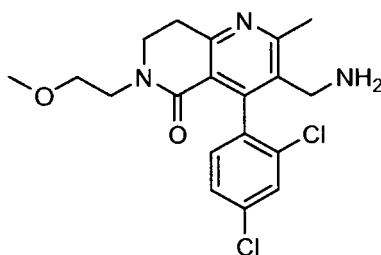
El **Ejemplo 14** se preparó a partir de **Ejemplo 13A** usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 13** con la excepción de que la metilamina se sustituyó por (S)-(+)-tetrahydrofurfurilamina. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) (espectros complejos debido a la mezcla de diastereómeros): δ 7,61 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,25 (m, 1H),

4,12-4,02 (m solapante, 2H), 3,85-3,60 (m solapante, 6H), 3,35-3,20 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 1,97-1,82 (m, 3H), 1,55-1,50 (m, 1H), LRMS (ESI): 420,3/422,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 15

3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-6-(2-metoxietil)-2-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona, sal TFA

5

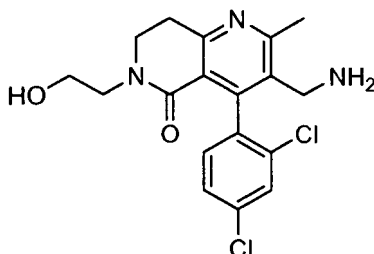


El **Ejemplo 15** se preparó a partir de **Ejemplo 13A** usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 13** con la excepción de que la metilamina se sustituyó por 2-metoxietilamina. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,27 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 3,75-3,45 (m solapante, 8H), 3,31 (s, 3H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,74 (s, 3H). LRMS (ESI): 394,3/396,3 [M + H]⁺.

10

Ejemplo 16

3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-6-(2-hidroxietil)-2-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona, sal TFA

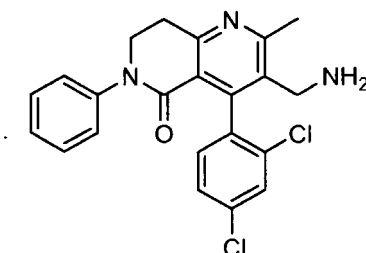


Al **Ejemplo 15** (41 mg, 0,104 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂, se añadió gota a gota BBr₃ (1M en CH₂Cl₂, 115 μl, 0,11 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se filtró sobre Celite y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep (Phenomenex, gradiente 10 min, de 20 a 100 % B) y se liofilizó a sequedad durante una noche para dar 11 mg (21 %) de **Ejemplo 16** en forma de una sal TFA. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,61 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,45 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,20 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 4,52-4,48 (m, 2H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,84-3,72 (m, 5H), 3,30-3,22 (m, 2H), 2,74 (s, 3H). LRMS (ESI): 380,0/382,0 [M + H]⁺.

20

Ejemplo 17

3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-6-fenil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5(6H)-ona, sal TFA

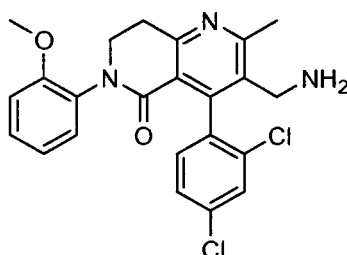


25

Una mezcla del **Ejemplo 2D** (126 mg, 0,38 mmol), yodobenceno (85 g, 0,42 mmol), yoduro de cobre (16 mg, 0,08 mmol), N,N-dimetiletildiamina (7 mg, 0,08 mmol) y Cs₂CO₃ (248 mg, 0,76 mmol) en 4 ml de MeOH se irradió en un tubo cerrado herméticamente en un reactor de microondas a 100 °C durante 4 h. La reacción se filtró y se concentró, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-10 % MeOH/CH₂Cl₂) para dar un aceite, el cual se disolvió a continuación en 10 ml de NH₃ 2M en MeOH y se hidrogenó a 55 psi en presencia de NiRa húmedo (~60 mg, Grado 2400) durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró, el residuo se purificó por HPLC prep (Phenomenex, gradiente 10 min, de 20 a 100 % B) y se liofilizó a sequedad durante una noche para dar 14 mg (8 % en 2 pasos) del **Ejemplo 17** en forma de una sal TFA. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,42-7,22 (m solapante, 7H), 4,09 y 3,82 (ABc, 2H, J_{ab} = 14,6 Hz), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 2H), 2,78 (s, 3H). LRMS (ESI): 412,0/414,0 [M + H]⁺.

Ejemplo 18

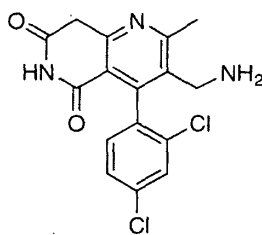
3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-6-(2-metoxifenil)-2-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-5 (6H)-ona, sal TFA



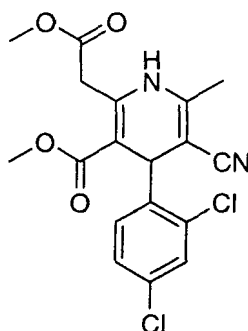
El **Ejemplo 18** se preparó a partir de **Ejemplo 2D** usando el mismo procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 17** con la excepción de que el yodobenceno se sustituyó por 2-yodoanisol: ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,43 (dd, 1H, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,98-6,93 (m, 1H), 4,10 (parte de ABC, 1H, J_{ab} = 14,3 Hz), 3,90-3,78 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,88 (s, 3H). LRMS (ESI): 442,3/444,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 19

3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-5,7(6H,8H)-diona, sal TFA



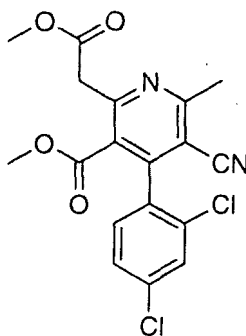
Ejemplo 19A. 5-ciano-4-(2,4-diclorofenil)-2-(2-metoxi-2-oxoetil)-6-metil-1,4-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo



25

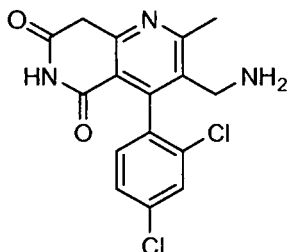
Una solución de 2,4-diclorobenzaldehído (411 mg, 2,35 mmol), 3-aminocrotononitrilo (193 mg, 2,35 mmol), 3-oxoglutarato de dimetilo (410 mg, 2,35 mmol), piperidina (12 mg, 0,14 mmol) y ácido acético (9 mg, 0,14 mmol) en metanol (5 ml) se agitó a 60 °C durante 6 h. La reacción se interrumpió con HCl 4M en 1,4-dioxano (2,5 ml). La reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-15 % EtOAc/hexano) para dar 407 mg (44 %) del **Ejemplo 19A** en forma de un aceite. LRMS (ESI): 395,2/397,2 [M + H]⁺.

Ejemplo 19B. 5-ciano-4-(2,4-diclorofenil)-2-(2-metoxi-2-oxoetil)-6-metilnicotinato de metilo



Una mezcla del **Ejemplo 19A** (407 mg, 87 mmol) y MnO₂ en 10 ml de CH₂Cl₂ se irradió en un tubo cerrado herméticamente en un reactor de microondas a 100 °C durante 1 h y a 120 °C durante 3 h. La reacción se filtró a través de Celite, se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución con 0-40 % EtOAc/hexano) para dar 288 mg (71 %) del **Ejemplo 19B** en forma de un aceite. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,54 (d, 1H, J = 1,7), 7,38 (dd, 1H, J = 8,3, 2,2), 7,17 (d, 1H, J = 8,3), 4,15 (ABc, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). LRMS (ESI): 393,3/395,3 [M + H]⁺.

Ejemplo 19. 3-(Aminometil)-4-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1,6-naftiridin-5,7(6H,8H)-diona, sal TFA



Una suspensión del **Ejemplo 19B** (120 mg, 0,31 mmol) en 5 ml de hidróxido de amonio/MeOH (1:1) se irradió en un tubo cerrado herméticamente en un reactor de microondas a 150 °C durante 60 min. La reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en 10 ml de MeOH y se hidrogenó a 60 psi con ~200 mg de NiRa húmedo (Grado 2400) durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró, el residuo se purificó por HPLC prep (Phenomenex, gradiente 10 min, de 20 a 100 % B) y se liofilizó a sequedad durante una noche para dar 13 mg (12 % en 2 pasos) del **Ejemplo 19** en forma de una sal TFA. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,50 (dd, 1H, J = 8,3, 1,7), 7,21 (d, 1H, J = 8,3), 3,90 y 3,59 (ABc, 2H, J_{ab} = 14,8 Hz), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,63 (s, 3H). (ESI): 350,0/352,0 [M + H]⁺.

Datos de la actividad biológica

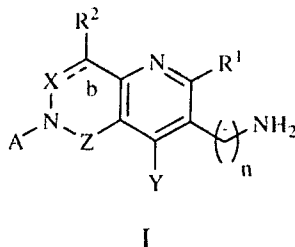
Los datos de la actividad inhibitoria de la DPP4 de los compuestos de los Ejemplos 1 a 6 y 8 a 19 obtenidos usando el ensayo descrito en la presente memoria en la sección ensayos de inhibición de la DPP4 son los siguientes.

Ejemplo	Ki DPP4 (nM)
1	6,90
2	2,01
3	37,8
4	39,7
5	>100
6	3,44
7	No analizado
8	3,82
9	3,50
10	3,87
11	49,2
12	4,43
13	7,72
14	5,91
15	5,39
16	18,0
17	5,00
18	2,28
19	9,35

5 Se entiende que aunque esta invención se ha descrito en la presente memoria en términos de las realizaciones específicas expuestas con detalle, dichas realizaciones se presentan como ilustración de los principios generales de la invención y la invención no se limita necesariamente a las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la estructura



en la que

5 b es un enlace sencillo o doble enlace;

n es 1 ó 2;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno (H), halógeno, CF₃, ciano (CN), amino, amino sustituido, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y cicloheteroalquilo, en donde cualquier grupo funcional de este tipo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, polihaloalquilo, alcoxi, arilo, haloalcoxi, polihaloalcoxi, alcocarbonilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, heteroarilamino, arilamino, cicloheteroalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, alquilcarbonilo, acilo, alcocarbonilo, arilalquiltio, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcocarbonilamino, alquilsulfonilo, alquilsulfinito y sulfonamido;

X se selecciona entre el grupo que consiste en C=O, C=S, CHR³ o CR³;

R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en C=O, C=S, y CHR⁴;

20 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

A se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno (H), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, O-R₁, ciano, amino, -C(O)-OH, -C(O)-NR⁶R⁷, -C(O)-OR⁶, S(O)_m-R⁶, -S(O)₂-NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -NR⁶-C(O)R⁷ y -NR⁶-SO₂R⁷, en donde cualquier grupo funcional de este tipo puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, polihaloalquilo, alcoxi, arilo, haloalcoxi, polihaloalcoxi, alcocarbonilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, heteroarilamino, arilamino, cicloheteroalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, alquilcarbonilo, acilo, alcocarbonilo, arilalquiltio, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcocarbonilamino, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilsulfinito, sulfonamido y sulfonilo;

25 m es 0, 1 ó 2;

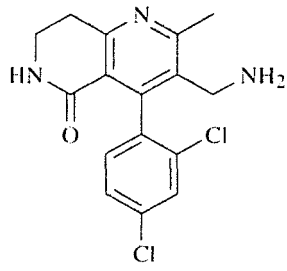
R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilo;

R⁶ y R⁷

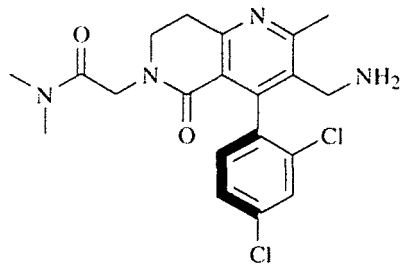
35 (i) se seleccionan cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en hidrógeno (H), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y cicloheteroalquilo, en donde cada grupo funcional puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, polihaloalquilo, alcoxi, arilo, haloalcoxi, polihaloalcoxi, alcocarbonilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, heteroarilamino, arilamino, cicloheteroalquilo, heteroarilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, arilalquiltio, alquilcarbonilo, acilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcocarbonilamino, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilsulfinito, sulfonamido y sulfonilo; o

45 (ii) R⁶ y R⁷ en NR⁶R⁷ se pueden unir para formar un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado de 5 ó 6 elementos seleccionado del grupo que consiste en cicloheteroalquilo y heteroarilo; en donde tal sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, polihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, polihaloalcoxi, alcocarbonilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, heteroarilamino, arilamino, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, alquilcarbonilo, acilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcocarbonilamino, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilsulfinito, sulfonamido y sulfonilo; e

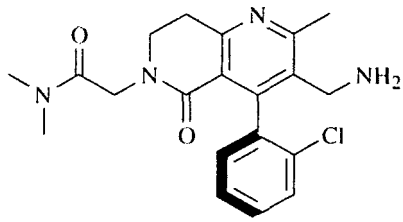
- Y se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo, en donde dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo, polihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, polihaloalcoxi, alcoxicarbonilo, alquenilo, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, heteroarilamino, arilamino, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, alquilcarbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquinilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, sulfonamido y sulfonilo; y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, todos los estereoisómeros del mismo o un solvato del mismo.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z es C=O y X es CH₂ o C=O.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Y es arilo.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el arilo es fenilo o fenilo sustituido con uno o más halos.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 1,
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que b es un enlace sencillo.
8. El compuesto definido en la reivindicación 1, en el que
- n es 1;
 - R¹ es alquilo;
 - R² es H;
 - Z es C=O;
 - X es CH₂ o C=O;
 - Y es arilo; y
 - A es H, alquilcarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, alquilaminocarbonilalquilo, dialquilaminocarbonilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, arilo o alcoxiarilo.
9. El compuesto definido en la reivindicación 1, en el que
- b es un enlace sencillo;
 - R¹ es metilo;
 - X es CH₂ o C=O;
 - R² es H;
 - Z es C=O;
 - Y es fenilo, halofenilo, o dihalofenilo;
 - A es H, i-propilcarbonilmetilo, aminocarbonilmetilo, metilaminocarbonilmetilo, dietilaminocarbonilmetilo, pirrolidincarbonilmetilo, piperidincarbonilo, 2-oxo-1,4'-bipiperidinilcarbonilmetilo, morfolinilcarbonilmetilo, metilo, tetrahydrofuranilmetilo, metoxietilo, hidroxietilo, fenilo o metoxifenilo.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



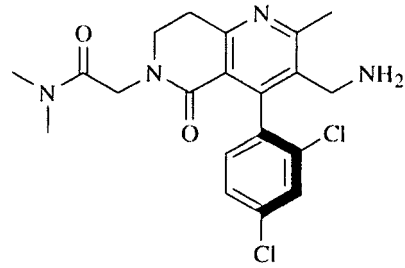
,



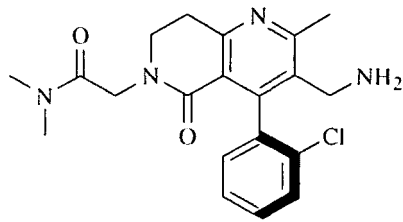
,



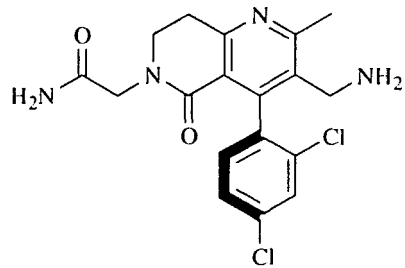
,



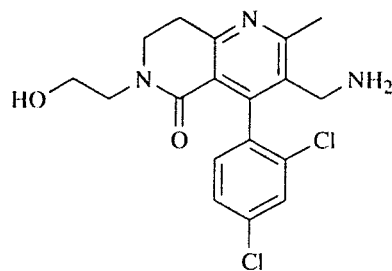
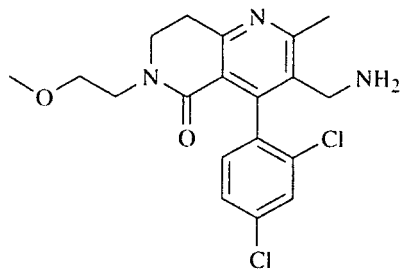
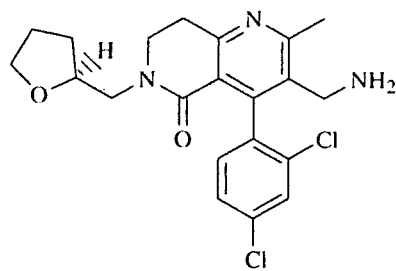
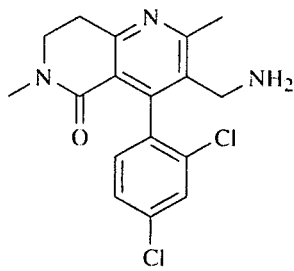
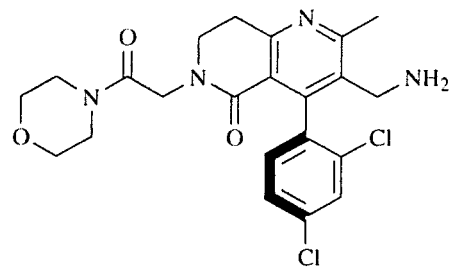
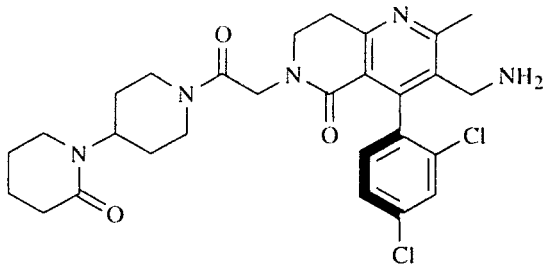
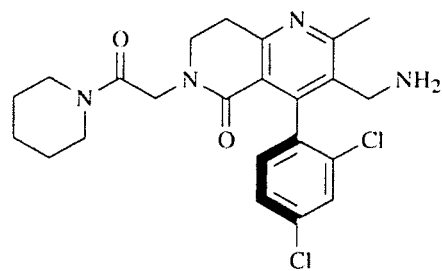
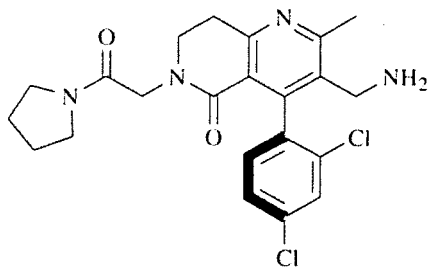
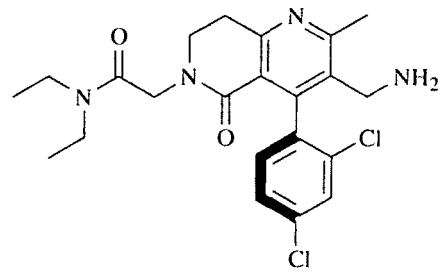
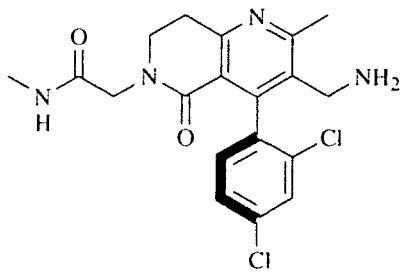
,

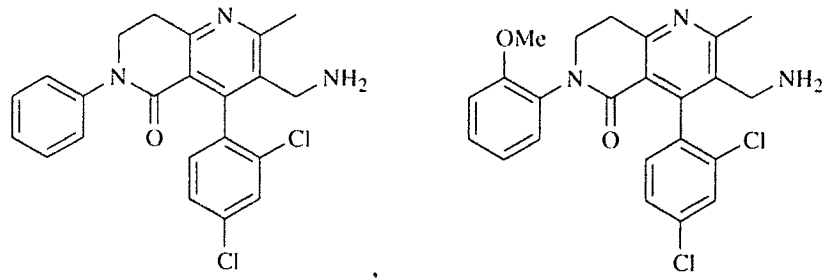


,

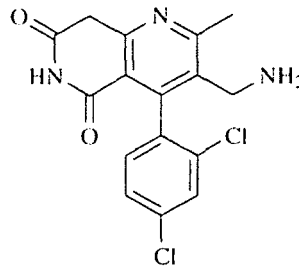


,



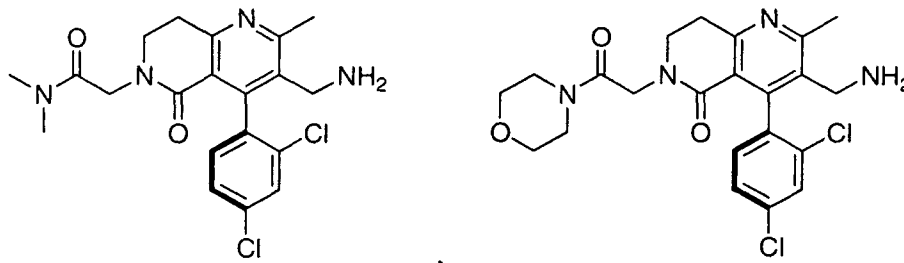


o

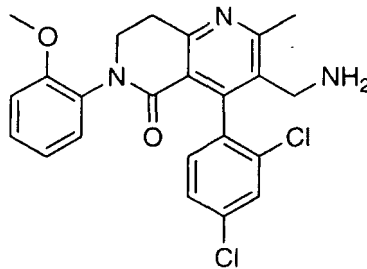


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura



o



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 12. Una composición farmacéutica, que comprende:

al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 solo o junto con al menos un agente terapéutico adicional y al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

- 15 13. Una combinación farmacéutica, que comprende:

al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y
al menos un agente terapéutico adicional,

5 en donde el agente terapéutico adicional se puede administrar antes del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, simultáneamente al compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o después del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

14. Al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso como un principio activo en un procedimiento para el tratamiento de la diabetes.

10 15. Al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso como un principio activo, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en un procedimiento para el tratamiento de la diabetes.