

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 470**

51 Int. Cl.:  
**C07C 237/30** (2006.01)  
**C07C 237/44** (2006.01)  
**A61K 31/166** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06787565 .8**  
96 Fecha de presentación: **14.07.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1910274**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

54 Título: **Compuestos de fenilo**

30 Prioridad:  
**20.07.2005 US 700784 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.11.2012**

73 Titular/es:  
**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)**  
**ELI LILLY CORPORATE CENTER**  
**INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72 Inventor/es:  
**BLASZCZAK, LARRY CHRIS;**  
**PULLEY, SHON ROLAND;**  
**ROBERTSON, MICHAEL ALAN;**  
**SHEEHAN, SCOTT MARTIN;**  
**SHI, QING;**  
**WATSON, BRIAN MORGAN y**  
**WILEY, MICHAEL, ROBERT**

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 2 391 470 T3**

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de fenilo.

**Antecedentes de la invención**

5 La diabetes es una enfermedad crónica que presenta una homeostasis anómala de la glucosa. La enfermedad se ha diferenciado en dos formas: de tipo I o diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM), y de tipo II o diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM). La diabetes de tipo II es responsable del 90% de todos los casos de diabetes, y en 1994 la Organización Mundial de la Salud calculó que afectaba al 2-3% de la población mundial, aumentando las tasas de diagnóstico en 4-5% anual.

10 La etapa inicial de la diabetes de tipo II se caracteriza por una resistencia a la insulina, que al principio es compensada, en parte, por un aumento en la producción de la insulina por las células  $\beta$  pancreáticas; a lo largo del tiempo, estas células se agotan y disminuye la producción de insulina. Los efectos combinados de la resistencia a la insulina y la disminución de la producción de insulina reducen la captación de glucosa y su utilización por el músculo esquelético, y se evita la supresión mediada por insulina de la liberación de glucosa hepática. A medida que la enfermedad avanza y aumentan los niveles de glucosa sanguínea se observa una hiperglicemia postprandial que, tras una posterior evolución, conduce a un estado de hiperglicemia en ayunas.

15 La diabetes de tipo II es un componente de una agrupación de enfermedades conocida como síndrome metabólico, que comprende una diversidad de trastornos que incluyen intolerancia a la glucosa/resistencia a la insulina, hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad. Los pacientes con diabetes de tipo II que padecen un deficiente control glicémico, el principal problema son las complicaciones crónicas, tales como retinopatía, nefropatía, neuropatía y aterosclerosis.

20 Los tratamientos disponibles en la actualidad para la diabetes de tipo II varían desde realizar más ejercicio en combinación con una disminución en la ingesta calórica hasta, cuando otras opciones de tratamiento fracasan, la inyección de insulina exógena. Dentro de esta gama de tratamientos se encuentran una serie de agentes farmacológicos orales que pueden administrar de modo individual o, para pacientes en los que la enfermedad está más avanzada, en combinación para lograr un mejor control glicémico.

25 Los agentes farmacológicos orales actuales incluyen sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida) y glinidas que estimulan a las células  $\beta$  pancreáticas, aumentando la secreción de insulina. Además, también se utiliza la acarbosa, que es un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa que reduce la tasa de digestión de carbohidratos intestinal y por tanto la absorción. Las biguanidinas, tales como metformina y glitazonas, contrarrestan la resistencia a la insulina disminuyendo la liberación de glucosa hepática y aumentando la sensibilidad del músculo a la insulina. Las glitazonas (tiazolidindionas) ejercen su acción actuando como antagonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) y más en concreto, el receptor PPAR- $\gamma$ .

30 Como consecuencia de los efectos secundarios asociados con los actuales agentes farmacológicos orales, en concreto, la hiperglicemia inducida por sulfonilurea y glinida, las molestias gastrointestinales inducidas por acarbosa, la acidosis láctica inducida por metformina, y la toxicidad hepática inducida por glitazona, sigue existiendo una demanda para el desarrollo de agentes antidiabéticos orales alternativos.

35 Existe una amplia diversidad de estrategias alternativas para el control glicémico en investigación en la actualidad. Las estrategias alternativas que se están investigando incluyen el tratamiento con agonistas de PPAR- $\alpha$  o PPAR- $\delta$ , agonistas del receptor X de retinoides (RXR), inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B), e inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3 (GSK-3).

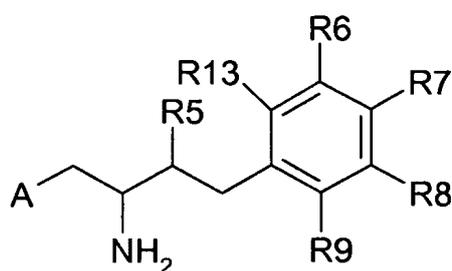
40 La dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) es una glicoproteína ampliamente expresada presente en las células de la mayoría de los tejidos, incluyendo el riñón, el tracto gastrointestinal y el hígado, y es responsable de la rápida degradación de varios péptidos reguladores, incluyendo las hormonas de incretina, el péptido-1 de tipo glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). El GLP-1 es liberado desde la pared del tracto gastrointestinal hacia la corriente sanguínea en respuesta a la ingestión de alimentos, y es un componente integral en el control fisiológico de la liberación de insulina y, por tanto, la regulación de la glucosa sanguínea. La inhibición de la DPP-IV potencia los mecanismos homeostáticos normales del cuerpo produciendo un aumento en los niveles de GLP-1, lo cual conduce a unas mayores concentraciones de insulina plasmática y, por tanto, se regula la glucosa sanguínea.

45 De forma ventajosa, los inhibidores de DPP-IV, al utilizar los mecanismos homeostáticos normales del cuerpo, sólo aumentan los niveles de insulina en los momentos adecuados, tales como en respuesta a la ingestión de nutrientes. Este modo de acción reduce significativamente el riesgo de hipoglucemia y destaca a los inhibidores de DPP-IV como diana de interés para el desarrollo de agentes antidiabéticos orales alternativos.

5 En la técnica se han descrito compuestos que son inhibidores de la DPP-IV y que pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes. Estos compuestos incluyen derivados de tiazolidina (por ejemplo, *Drugs of the Future* (2001), 26:859-864, documentos WO 99/61431, US 6110949, WO 03/037327) y derivados de pirrolidina (por ejemplo, *Diabetes* (2002), 51:1461-1469, documentos WO 98/19998, WO 01/40180, WO 03/037327). Otros compuestos incluyen derivados de piperidina, piperizina y morfolina (por ejemplo, documentos WO 03/000181, WO 03/082817). Otros incluyen derivados de piridina (por ejemplo, WO 03/068748, WO 03/068757, WO 05/042488). El documento WO 03/000181 se refiere a inhibidores de dipeptidil peptidasa para el tratamiento de la diabetes.

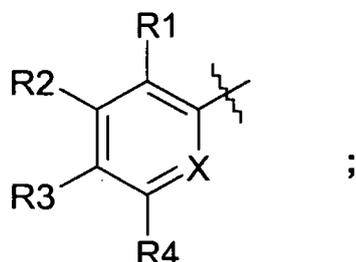
10 La presente invención se refiere a compuestos de fenilo que son inhibidores de la enzima DPP-IV, a composiciones farmacéuticas que los contienen como ingrediente activo, a procedimientos para el tratamiento o la prevención de enfermedades en las que está implicada la enzima DPP-IV, a su uso como medicamentos, y a su uso para la fabricación de medicamentos para el tratamiento o la prevención de enfermedades en las que está implicada la enzima DPP-IV, tales como la diabetes y, en concreto, la diabetes de tipo II.

Los compuestos de la presente invención se describen mediante la siguiente fórmula estructural I:



(I)

en la que A es



15 R1 se selecciona de H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CN e hidroxilo;

R2, R3, y R4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, metilo, etilo, metoxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>, CN e hidroxilo;

X se selecciona de CH, CF y N;

R5 es -OR<sub>12</sub>;

20 R6 se selecciona de H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN e hidroxilo, o R6 y R7 se combinan para formar un anillo carbocíclico de 5-8 miembros o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de metoxi, Cl, F, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>;

25 R7 y R8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN e hidroxilo, o R7 y R8 se combinan para formar un anillo carbocíclico de 5-8 miembros o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de metoxi, Cl, F, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>;

R9 es -C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>;

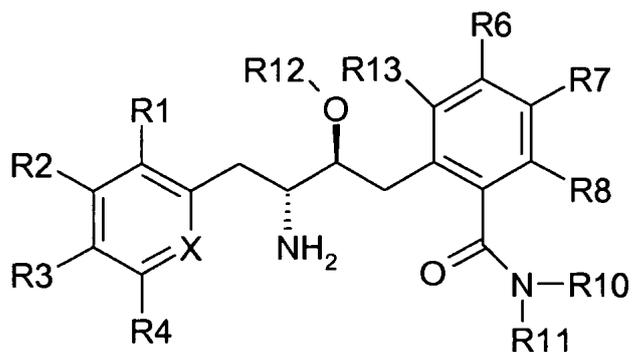
30 R10 y R11 se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo y (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, o R10 y R11 se combinan con N para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros;

en la que R7, R8, R10 o R11 son arilo, heteroarilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, estando los

sustituyentes arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de metoxi, Cl, F, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>;

R12 se selecciona de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

- 5 R13 se selecciona de H, halógeno, metilo, etilo, metoxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>, CN e hidroxilo; con la condición de que cuando X es CH, al menos uno de R1, R2, R3 o R4 no es H; o su sal farmacéuticamente aceptable aceptable.

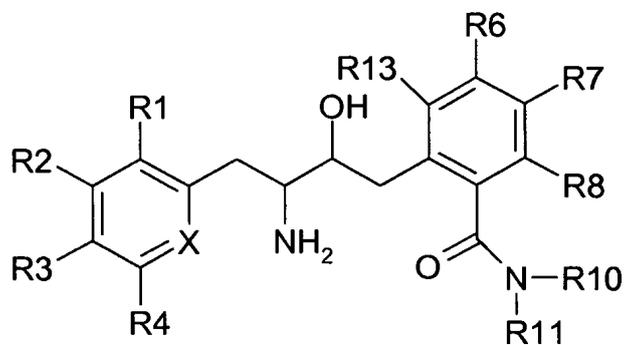


(IIb)

Una especie preferida de compuestos de fórmula I son los compuestos de fórmula IIb:

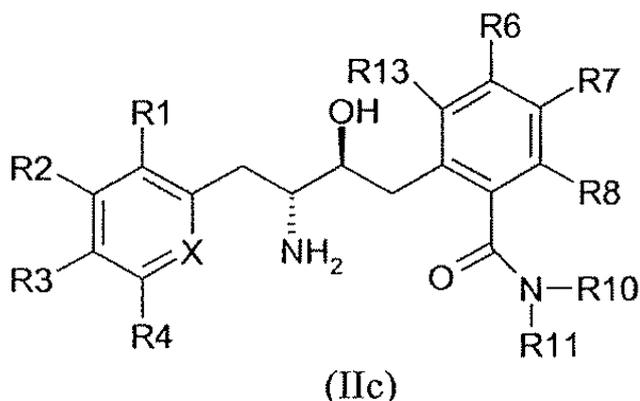
o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que R1, R2, R3, R4, R6, R7, R8, R10, R11, R12 y R13 son como se define en la presente.

- 10 Una especie preferida de compuestos de fórmula I son los compuestos de fórmula Ic:



(Ic)

o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que R1, R2, R3, R4, R6, R7, R8, R10, R11 y R13 son como se define en la presente.



Una especie preferida de compuestos de fórmula I son los compuestos de fórmula IIc:

o su sal farmacéuticamente aceptable, en la que R1, R2, R3, R4, R6, R7, R8, R10, R11 y R13 son como se define en la presente.

5 En la presente invención, se prefiere que R1 y R4 se seleccionen independientemente de H, F, Cl, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>, se prefiere aún más que R1 y R4 se seleccionen independientemente de F, Cl y CH<sub>3</sub>, más preferiblemente R1 y R4 se seleccionan independientemente de F y Cl, y lo más preferiblemente R1 es F y R4 es Cl o F.

En la presente invención, se prefiere que cuando X es N, R1 se selecciona de H, F y CH<sub>3</sub>.

10 En la presente invención, se prefiere que R2 y R3 se seleccionen independientemente de H, F, Cl, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>, se prefiere aún más que R2 y R3 se seleccionen independientemente de H, F y Cl, más preferiblemente R2 y R3 se seleccionan independientemente de H y F, y lo más preferiblemente R2 es H y R3 es F.

En la presente invención, se prefiere que R6, R7 y R8 se seleccionen independientemente de H, F, Cl, CH<sub>3</sub> y OCH<sub>3</sub>, más preferiblemente R6 es H o Cl, lo más preferiblemente R7 y R8 son H, y lo más preferiblemente R6 es Cl.

15 En la presente invención, se prefiere que R7 se combine con R6 o R8 para formar un anillo heteroarilo de 5-6 miembros seleccionado de piridilo, pirimidilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo o tiazolilo, opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de metoxi, Cl, F, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>; preferiblemente R7 se combina con R6 o R8 para formar un sustituyente pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo o tiazolilo opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados de metoxi, Cl, F, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>; más preferiblemente, R7 se combina con R6 o R8 para formar un sustituyente pirazolilo, isoxazolilo, imidazolilo u oxazolilo  
20 opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de metoxi, Cl, F, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>; preferiblemente, R7 se combina con R6 o R8 para formar un sustituyente isoxazolilo u oxazolilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado de metoxi, Cl, F, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>.

25 En la presente invención, se prefiere que R10 y R11 se seleccionen independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo y (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)arilo, en los que el sustituyente arilo de (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo está opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de metoxi, Cl, F, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>, más preferiblemente R10 y R11 se seleccionan independientemente de H, metilo, isopropilo, t-butilo, fenilo, bencilo, 1-metilbencilo y 1,1-dimetilbencilo, en los que los sustituyentes fenilo y bencilo están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de metoxi, Cl, F, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>, lo más preferiblemente R10 es H y R11 es t-butilo.

En la presente invención, se prefiere que X se seleccione de CH y CF, y lo más preferiblemente X es CH.

En la presente invención, se prefiere que R12 se seleccione de CH<sub>3</sub> y H, y lo más preferiblemente R12 es H.

30 En la presente invención, se prefiere que R13 se seleccione de H, F, Cl, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>, se prefiere aún más que R13 se seleccione de H, F y CH<sub>3</sub>, y lo más preferiblemente R13 es H.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I actúan como inhibidores de la enzima DDP-IV *in vitro*. Más en concreto, los compuestos de fórmula I muestran selectividad para la inhibición de la enzima DPP-IV frente a la enzima DPP 8 y/o DPP 9.

35 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso como producto farmacéutico; y un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o la prevención de la diabetes de tipo II, la obesidad, la hiperglucemia o un trastorno lipídico.

5 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno lipídico, en el que dicho trastorno lipídico se selecciona de dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL y altos niveles de LDL.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la diabetes de tipo II, la obesidad, la hiperglucemia o un trastorno lipídico.

10 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de un trastorno lipídico, en el que dicho trastorno lipídico se selecciona de dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL y altos niveles de LDL.

15 Tal como se utiliza a lo largo de esta memoria descriptiva, debe entenderse que cuando un grupo se le califica con "según se define en la presente", dicho grupo incluye la definición más amplia y que aparece en primer lugar, así como cada una y todas las definiciones concretas de ese grupo.

Tal como se emplea en la presente, el término "halógeno", a menos que se indique lo contrario, significa los cuatro halógenos, es decir, F, Cl, Br y I. Los halógenos preferidos son F o Cl, y el más preferido es F.

20 Tal como se emplea en la presente, el término "alquilo" incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, y se refiere a cadenas alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferiblemente cadenas alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" incluye grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y t-butilo. Los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> preferidos incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo.

25 Tal como se emplea en la presente, la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" incluye grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, 1,2-dimetilpropilo y hexilo. Los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> preferidos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y t-butilo.

Tal como se emplea en la presente, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo según se define en la presente, unido a un átomo de oxígeno.

30 Tal como se emplea en la presente, la expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, y t-butoxi. Los grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> preferidos incluyen metoxi, etoxi e isopropoxi.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, isopentoxi y 1,2-dimetilpropoxi. Los grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> preferidos incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi y *terc*-butoxi.

35 Tal como se emplea en la presente, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo según se define en la presente, en el que uno o más de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente halógeno según se define en la presente, estando dicho reemplazamiento en cualquier sitio sobre la cadena alquilo.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>" incluye fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, cloroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-dicloroetilo, 1,1-dicloroetilo, 1,1,1-trifluorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo.

40 Tal como se emplea en la presente, la expresión "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" incluye fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, cloroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-dicloroetilo, 1,1-dicloroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, 1,1,1-trifluoropropilo y 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilo. Los grupos haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> preferidos incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetiltrifluorometil-1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, y 1,1,1-trifluoroetilo, y los más preferidos son fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

45 Tal como se emplea en la presente, la expresión "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" incluye fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, cloroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-dicloroetilo, 1,1-dicloroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, 1,1,1-trifluoropropilo y 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilo. Los grupos haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> preferidos incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetiltrifluorometil-1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, y 1,1,1-trifluoroetilo, y los más preferidos son fluorometilo, difluorometilo y

trifluorometilo.

Tal como se emplea en la presente, el término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo haloalquilo según se define en la presente, en el que el sustituyente halógeno es flúor.

5 Tal como se emplea en la presente, la expresión "fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" incluye fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, trifluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, 1,1,1-trifluoropropilo y 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilo. Los grupos fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> preferidos incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1-difluoroetilo y 1,1,1-trifluoroetilo, y los más preferidos son fluorometilo, difluorometilo y trifluoroetilo.

10 Tal como se emplea en la presente, el término "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi según se define en la presente, en el que uno o más de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente halógeno según se define en la presente, estando dicho reemplazamiento en cualquier sitio sobre la cadena alquilo.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "haloalcoxi C<sub>1</sub>" incluye fluorometoxi, clorometoxi, difluorometoxi, diclorometoxi, y trifluorometoxi. Los grupos haloalcoxi C<sub>1</sub> preferidos incluyen fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

15 Tal como se emplea en la presente, la expresión "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" incluye fluorometoxi, clorometoxi, difluorometoxi, diclorometoxi, trifluorometoxi, 1,2-difluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi, 1,2-dicloroetoxi, 1,1-dicloroetoxi, 1,1,1-trifluoroetoxi, 1,1,1-trifluoropropoxi y 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropoxi. Los grupos haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> preferidos incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,2-difluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi y 1,1,1-trifluoroetoxi, y los más preferidos son fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,2-difluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi y 1,1,1-trifluoroetoxi.

20 Tal como se emplea en la presente, la expresión "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" incluye fluorometoxi, clorometoxi, difluorometoxi, diclorometoxi, trifluorometoxi, 1,2-difluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi, 1,2-dicloroetoxi, 1,1-dicloroetoxi, 1,1,1-trifluoroetoxi, 1,1,1-trifluoropropoxi y 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropoxi. Los grupos haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> preferidos incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,2-difluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi y 1,1,1-trifluoroetoxi, y los más preferidos son fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,2-difluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi y 1,1,1-trifluoroetoxi.

25 Tal como se emplea en la presente, la expresión "hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> según se define en la presente, en el que uno de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente OH, estando dicho reemplazamiento en cualquier sitio sobre la cadena alquilo, e incluye hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxisopropilo, 3-hidroxibutilo y 4-hidroxibutilo. Los grupos hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> preferidos incluyen metanol, etanol, isopropanol, y n-propanol.

30 Tal como se emplea en la presente, la expresión "(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> según se define en la presente, en el que uno de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente oxígeno, estando dicho reemplazamiento en cualquier sitio sobre la cadena alquilo, en el que el sustituyente oxígeno está unido a otro grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> según se define en la presente, e incluye metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, *tert*-butoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, isopropoxietilo y *tert*-butoxietilo. Los grupos (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> preferidos incluyen metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo y etoxietilo.

40 Tal como se emplea en la presente, la expresión "(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> según se define en la presente, en el que uno de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente oxígeno, estando dicho reemplazamiento en cualquier sitio sobre la cadena alquilo, en el que el sustituyente oxígeno está unido a otro grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> según se define en la presente, e incluye metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, isopropoximetilo, *tert*-butoximetilo, pentoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, isopropoxietilo, *tert*-butoxietilo y pentoxietilo. Los grupos (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> preferidos incluyen metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo y etoxietilo.

45 Tal como se emplea en la presente, la expresión "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" significa un radical hidrocarburo cíclico saturado no sustituido monovalente que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y ciclopentilo. Los cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> preferidos son ciclopropilo y ciclohexilo.

Tal como se emplea en la presente, el término "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos mono- o policíclico, e incluye fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. El grupo arilo preferido es fenilo.

50 Tal como se emplea en la presente, la expresión "(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)arilo" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> según se define en la presente, en el que uno de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente arilo según se define en la presente, estando dicho reemplazamiento en cualquier sitio sobre la cadena alquilo, e incluye bencilo, feniletilo,

fenilpropilo, 1-metilbencilo, fenilbutilo, 1,1-dimetilbencilo, naftilmetilo, naftiletilo, naftilpropilo, naftilisopropilo, naftilbutilo, y naftil-t-butilo. Los (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)arilo preferidos incluyen bencilo, 1-metilbencilo y 1,1-dimetilbencilo.

5 Tal como se emplea en la presente, la expresión "(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo" se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> según se define en la presente, en el que uno de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente arilo según se define en la presente, estando dicho reemplazamiento en cualquier sitio sobre la cadena alquilo, e incluye bencilo, feniletilo, fenilpropilo, 1-metilbencilo, fenilbutilo, 1,1-dimetilbencilo, naftilmetilo, naftiletilo, naftilpropilo, naftilisopropilo, naftilbutilo, y naftil-t-butilo. Los (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo preferidos incluyen bencilo, 1-metilbencilo y 1,1-dimetilbencilo.

10 Tal como se emplea en la presente, la expresión "anillo carbocíclico" se refiere a un anillo hidrocarburo condensado con un sustituyente fenilo al que están unidos R6, R7 y R8, que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, y preferiblemente 5 o 6 átomos de carbono.

Tal como se emplea en la presente, el término "heteroarilo" incluye grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos, e incluye heteroarilo de 5-6 miembros y heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros.

15 Tal como se emplea en la presente, la expresión "heteroarilo de 5-6 miembros" significa un grupo aromático monocíclico con un total de 5 o 6 átomos en el anillo, en el que de 1 a 4 de estos átomos se selecciona independientemente cada uno de N, O y S. Los grupos preferidos tienen 1, 2 o 3 átomos en el anillo que están cada uno independientemente seleccionados de N, O y S. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros incluyen pirrolilo (también denominado azolilo), furanilo, tienilo, pirazolilo (también denominado 1H-pirazolilo y 1,2-diazolilo), imidazolilo, oxazolilo (también denominado 1,3-oxazolilo), isoxazolilo (también denominado 1,2-oxazolilo), tiazolilo (también denominado 1,3-tiazolilo), isotiazolilo (también denominado 1,2-tiazolilo), triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, 20 tetrazolilo, oxatriazolilo y tiazotriazolilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 6 miembros incluyen piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo.

"Pirrolilo" según se emplea en la presente, incluye pirrol-1-ilo, pirrol-2-ilo y pirrol-3-ilo.

"Furanilo" (también denominado "furilo") según se emplea en la presente, incluye furan-2-ilo y furan-3-ilo (también denominados 2-furilo y 3-furilo). Se prefiere furan-2-ilo.

25 "Tienilo" (también denominado "tiofenilo") según se emplea en la presente, incluye tien-2-ilo y tien-3-ilo (también denominados 2-tiofenilo y 3-tiofenilo).

"Pirazolilo" según se emplea en la presente, incluye pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo y pirazol-5-ilo (también denominados 1-pirazol, 3-pirazol, 4-pirazol y 5-pirazol). Se prefiere pirazol-1-ilo.

30 "Imidazolilo" según se emplea en la presente, incluye imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo e imidazol-5-ilo. Se prefieren imidazol-1-ilo e imidazol-2-ilo.

"Oxazolilo" según se emplea en la presente, incluye oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo.

"Isoxazolilo" según se emplea en la presente, incluye isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, e isoxazol-5-ilo.

"Tiazolilo" según se emplea en la presente, incluye tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo (también denominados 2-tiazolilo, 4-tiazolilo y 5-tiazolilo).

35 "Isotiazolilo" según se emplea en la presente, incluye isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, e isotiazol-5-ilo.

"Triazolilo" según se emplea en la presente, incluye 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo y 1,2,4-triazol-5-ilo. Se prefieren 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo y 1,2,4-triazol-1-ilo.

40 "Oxadiazolilo" según se emplea en la presente, incluye 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

"Tiadiazolilo" según se emplea en la presente, incluye 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo (también denominado furazan-3-ilo) y 1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

"Tetrazolilo" según se emplea en la presente, incluye tetrazol-1-ilo y tetrazol-5-ilo.

"Oxatriazolilo" según se emplea en la presente, incluye 1,2,3,4-oxatriazol-5-ilo y 1,2,3,5-oxatriazol-4-ilo.

"Tiatrizolilo" según se emplea en la presente, incluye 1,2,3,4-tiatrizazol-5-ilo y 1,2,3,5-tiatrizazol-4-ilo.

"Piridinilo" (también denominado "piridilo") según se emplea en la presente, incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo (también denominados 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo).

5 "Pirimidilo" según se emplea en la presente, incluye pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, pirimid-5-ilo y pirimid-6-ilo.

"Piridazinilo" según se emplea en la presente, incluye piridazin-3-ilo y piridazin-4-ilo.

"Pirazinilo" según se emplea en la presente, incluye pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo.

"Triazinilo" según se emplea en la presente, incluye 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,3-triazin-4-ilo y 1,2,3-triazin-5-ilo.

10 Tal como se emplea en la presente, la expresión "heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros" significa un grupo aromático bicíclico condensado con un total de 8, 9 o 10 átomos en el sistema de anillo, en el que de 1 a 4 de estos átomos está cada uno independientemente seleccionado de N, O y S. Los grupos preferidos tienen de 1 a 3 átomos en el sistema de anillos que están cada uno independientemente seleccionados de N, O y S. Los grupos heteroarilo bicíclicos de 8 miembros adecuados incluyen imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, tieno[3,2-b]tienilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo y tieno[2,3-d]imidazolilo. Los grupos heteroarilo bicíclicos de 9 miembros adecuados incluyen indolilo, isoindolilo, benzofuranilo (también denominado benzo[b]furanilo), isobenzofuranilo (también denominado benzo[c]furanilo), benzotienilo (también denominado benzo[b]tienilo), isobenzotienilo (también denominado benzo[c]tienilo), indazolilo, benzimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-benzisoxazolilo, 2,1-benzisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, purinilo e imidazo[1,2-a]piridina. Los grupos heteroarilo bicíclicos de 10 miembros adecuados incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,5-naftiridilo, 1,6-naftiridilo, 1,7-naftiridilo y 1,8-naftiridilo.

"Imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo" según se emplea en la presente, incluye imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo e imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo.

25 "Tieno[3,2-b]tienilo" según se emplea en la presente, incluye tieno[3,2-b]tien-2-ilo, tieno[3,2-b]tien-3-ilo, tieno[3,2-b]tien-5-ilo y tieno[3,2-b]tien-6-ilo.

"Tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo" según se emplea en la presente, incluye tieno[2,3-d][1,3]tiazol-2-ilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazol-5-ilo y tieno[2,3-d][1,3]tiazol-6-ilo.

30 "Tieno[2,3-d]imidazolilo" según se emplea en la presente, incluye tieno[2,3-d]imidazol-2-ilo, tieno[2,3-d]imidazol-4-ilo y tieno[2,3-d]imidazol-5-ilo.

"Indolilo" según se emplea en la presente, incluye indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo e indol-7-ilo.

"Isoindolilo" según se emplea en la presente, incluye isoindol-1-ilo, isoindol-2-ilo, isoindol-3-ilo, isoindol-4-ilo, isoindol-5-ilo, isoindol-6-ilo e isoindol-7-ilo.

35 "Benzofuranilo" según se emplea en la presente, incluye benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, benzofuran-4-ilo, benzofuran-5-ilo, benzofuran-6-ilo y benzofuran-7-ilo.

"Isobenzofuranilo" según se emplea en la presente, incluye isobenzofuran-1-ilo, isobenzofuran-3-ilo, isobenzofuran-4-ilo, isobenzofuran-5-ilo, isobenzofuran-6-ilo e isobenzofuran-7-ilo.

40 "Benzotienilo" (también denominado "benzotiofenilo") según se emplea en la presente, incluye benzotien-2-ilo, benzotien-3-ilo, benzotien-4-ilo, benzotien-5-ilo, benzotien-6-ilo y benzotien-7-ilo (también denominados 2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-benzo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo y 7-benzo[b]tiofenilo).

"Isobenzotienilo" según se emplea en la presente, incluye isobenzotien-1-ilo, isobenzotien-3-ilo, isobenzotien-4-ilo, isobenzotien-5-ilo, isobenzotien-6-ilo e isobenzotien-7-ilo.

"Indazolilo" según se emplea en la presente, incluye indazol-1-ilo, indazol-3-ilo, indazol-4-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo e indazol-7-ilo. Se prefiere indazol-1-ilo.

"Benzimidazolilo" según se emplea en la presente, incluye benzimidazol-1-ilo, benzimidazol-2-ilo, benzimidazol-4-ilo, benzimidazol-5-ilo, benzimidazol-6-ilo y benzimidazol-7-ilo. Se prefiere benzimidazol-1-ilo.

5 "1,3-benzoxazolilo" según se emplea en la presente, incluye 1,3-benzoxazol-2-ilo, 1,3-benzoxazol-4-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo y 1,3-benzoxazol-7-ilo.

"1,2-benzisoxazolilo" según se emplea en la presente, incluye 1,2-benzisoxazol-3-ilo, 1,2-benzisoxazol-4-ilo, 1,2-benzisoxazol-5-ilo, 1,2-benzisoxazol-6-ilo y 1,2-benzisoxazol-7-ilo.

10 "2,1-Benzisoxazolilo" según se emplea en la presente, incluye 2,1-benzisoxazol-3-ilo, 2,1-benzisoxazol-4-ilo, 2,1-benzisoxazol-5-ilo, 2,1-benzisoxazol-6-ilo y 2,1-benzisoxazol-7-ilo.

"1,3-benzotiazolilo" según se emplea en la presente, incluye 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1,3-benzotiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo y 1,3-benzotiazol-7-ilo.

"1,2-benzisotiazolilo" según se emplea en la presente, incluye 1,2-benzisotiazol-3-ilo, 1,2-benzisotiazol-4-ilo, 1,2-benzisotiazol-5-ilo, 1,2-benzisotiazol-6-ilo y 1,2-benzisotiazol-7-ilo.

15 "2,1-benzisotiazolilo" según se emplea en la presente, incluye 2,1-benzisotiazol-3-ilo, 2,1-benzisotiazol-4-ilo, 2,1-benzisotiazol-5-ilo, 2,1-benzisotiazol-6-ilo y 2,1-benzisotiazol-7-ilo.

"Benzotriazolilo" según se emplea en la presente, incluye benzotriazol-1-ilo, benzotriazol-4-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzotriazol-6-ilo y benzotriazol-7-ilo. Se prefiere benzotriazol-1-ilo.

20 "1,2,3-benzoxadiazolilo" según se emplea en la presente, incluye 1,2,3-benzoxadiazol-4-ilo, 1,2,3-benzoxadiazol-5-ilo, 1,2,3-benzoxadiazol-6-ilo y 1,2,3-benzoxadiazol-7-ilo.

"2,1,3-benzoxadiazolilo" según se emplea en la presente, incluye 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-6-ilo y 2,1,3-benzoxadiazol-7-ilo.

"1,2,3-benzotiadiazolilo" según se emplea en la presente, incluye 1,2,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-6-ilo y 1,2,3-benzotiadiazol-7-ilo.

25 "2,1,3-benzotiadiazolilo" según se emplea en la presente, incluye 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-6-ilo y 2,1,3-benzotiadiazol-7-ilo.

"Tienopiridinilo" según se emplea en la presente, incluye tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo y tieno[3,2-b]piridinilo.

"Purinilo" según se emplea en la presente, incluye purin-2-ilo, purin-6-ilo, purin-7-ilo y purin-8-ilo.

30 "Imidazo[1,2-a]piridinilo" según se emplea en la presente, incluye imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo e imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo.

"Quinolinilo" según se emplea en la presente, incluye quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo.

35 "Isoquinolinilo" según se emplea en la presente, incluye isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo e isoquinolin-8-ilo.

"Cinnolinilo" según se emplea en la presente, incluye cinnolin-3-ilo, cinnolin-4-ilo, cinnolin-5-ilo, cinnolin-6-ilo, cinnolin-7-ilo y cinnolin-8-ilo.

"Quinazolinilo" según se emplea en la presente, incluye quinazolin-2-ilo, quinazolin-4-ilo, quinazolin-5-ilo, quinazolin-6-ilo, quinazolin-7-ilo y quinazolin-8-ilo.

"1,4-naftiridilo" según se emplea en la presente, incluye 1,4-naftirid-2-ilo, 1,4-naftirid-3-ilo, 1,4-naftirid-5-ilo, 1,4-naftirid-6-ilo, 1,4-naftirid-7-ilo y 1,4-naftirid-8-ilo.

"1,5-naftiridilo" según se emplea en la presente, incluye 1,5-naftirid-2-ilo, 1,5-naftirid-3-ilo, 1,5-naftirid-4-ilo, 1,5-naftirid-6-ilo, 1,5-naftirid-7-ilo y 1,5-naftirid-8-ilo.

5 "1,6-naftiridilo" según se emplea en la presente, incluye 1,6-naftirid-2-ilo, 1,6-naftirid-3-ilo, 1,6-naftirid-4-ilo, 1,6-naftirid-5-ilo, 1,6-naftirid-7-ilo y 1,6-naftirid-8-ilo.

"1,7-naftiridilo" según se emplea en la presente, incluye 1,7-naftirid-2-ilo, 1,7-naftirid-3-ilo, 1,7-naftirid-4-ilo, 1,7-naftirid-5-ilo, 1,7-naftirid-6-ilo y 1,7-naftirid-8-ilo.

10 "1,8-naftiridilo" según se emplea en la presente, incluye 1,8-naftirid-2-ilo, 1,8-naftirid-3-ilo, 1,8-naftirid-4-ilo, 1,8-naftirid-5-ilo, 1,8-naftirid-6-ilo y 1,8-naftirid-7-ilo.

15 Tal como se emplea en la presente, la expresión "(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)heteroarilo" se refiere a un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> según se define en la presente, en el que uno de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente heteroarilo según se define en la presente, estando dicho reemplazamiento en cualquier sitio sobre la cadena alquilo, e incluye tiofenilmetilo, tiofeniletilo, tiofenilpropilo, tiofenilbutilo, furanilmetilo, furaniletilo, furanilpropilo, furanilbutilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, pirrolilpropilo, pirrolilbutilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, imidazolilpropilo, imidazolilbutilo, triazolilmetilo, triazoliletilo, triazolilpropilo, triazolilbutilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, piridinilpropilo, piridinilbutilo, quinolinilmetilo, quinoliniletilo, quinolinilpropilo y quinolinilbutilo. Los (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)heteroarilo preferidos incluyen tiofenilmetilo, tiofeniletilo, furanilmetilo, furaniletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, triazolilmetilo y triazoliletilo.

20 Tal como se emplea en la presente, la expresión "(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo" se refiere a un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> según se define en la presente, en el que uno de los hidrógenos está reemplazado por un sustituyente heteroarilo según se define en la presente, estando dicho reemplazamiento en cualquier sitio sobre la cadena alquilo, e incluye tiofenilmetilo, tiofeniletilo, tiofenilpropilo, tiofenilbutilo, furanilmetilo, furaniletilo, furanilpropilo, furanilbutilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, pirrolilpropilo, pirrolilbutilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, imidazolilpropilo, imidazolilbutilo, triazolilmetilo, triazoliletilo, triazolilpropilo, triazolilbutilo, piridinilmetilo, piridiniletilo, piridinilpropilo, piridinilbutilo, quinolinilmetilo, quinoliniletilo, quinolinilpropilo y quinolinilbutilo. Los (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo preferidos incluyen tiofenilmetilo, tiofeniletilo, furanilmetilo, furaniletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, triazolilmetilo y triazoliletilo.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "anillo carbocíclico de 5-8 miembros" incluye ciclopentenilo, ciclohexenilo, fenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los anillos carbocíclicos preferidos tienen de 5 a 6 átomos de carbono, tales como ciclopenteno, ciclohexeno y fenilo.

30 Tal como se emplea en la presente, el término "heterociclo" se refiere a un anillo saturado que tiene de 4 a 8 átomos, y preferiblemente 5 o 6 átomos, que incorpora el átomo de N de R<sup>9</sup>, que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, siendo el resto de los átomos carbono.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "heterociclo de 4-8 miembros" incluye azetidina, piroldina, piperidina, piperizina, morfolina y tiomorfolina.

35 Los compuestos de la presente invención pueden ser quirales, y se pretende que cualquier enantiómero, en forma de enantiómeros separados, puros o parcialmente purificados o sus mezclas racémicas, se incluya dentro del alcance de la invención. Además, cuando está presente en la molécula un doble enlace, o un sistema de anillos total o parcialmente saturado, o más de un centro de asimetría, o un enlace con rotación restringida, pueden formarse diastereómeros. Se pretende que cualquier diastereómero, en forma de diastereómeros separados, puros o  
40 parcialmente purificados o sus mezclas, se incluya dentro del alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y se pretende que cualquier forma tautomérica que los compuestos sean capaces de formar se incluya dentro del alcance de la presente invención. Así, como saben los expertos en la técnica, ciertos arilos pueden existir en formas tautoméricas. La invención también incluye tautómeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos de fórmula I. Se  
45 contempla que estas variaciones estén dentro del alcance de la invención.

50 Los términos "R" y "S" se utilizan en la presente tal como se emplean habitualmente en la química orgánica para indicar la configuración específica de un centro quiral. El término "R" (rectus) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación en el sentido de las agujas del reloj de prioridades de los grupos (desde el mayor hacia el segundo menor) cuando se contempla a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. El término "S" (sinistro) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación en el sentido contrario a las agujas del



conocidas como sales de adición de ácidos. Estas sales farmacéuticas con frecuencia tienen unas características de solubilidad potenciadas comparadas con el compuesto del cual se derivan y, por tanto, a menudo están más dispuestas a la formulación como líquidos o emulsiones.

5 La expresión "sales de adición de ácidos" se refiere a una sal de un compuesto de fórmula I preparada mediante la reacción de un compuesto de fórmula I con un ácido mineral u orgánico. Para obtener ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticas, véase, por ejemplo, Berge, S.M, Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. Puesto que los compuestos de esta invención pueden ser de naturaleza básica, así pueden reaccionar con cualquiera de una serie de ácidos orgánicos e inorgánicos para formar sales de adición de ácidos farmacéuticas. Las sales de adición de ácidos pueden obtenerse como los productos directos de la síntesis de compuestos. Como  
10 alternativa, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contenga el ácido apropiado, y la sal aislarse evaporando el disolvente o separando de otra manera la sal y el disolvente.

Las sales farmacéuticas de la invención se forman generalmente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con una cantidad equimolar o en exceso de un ácido o una base. Los reactantes en general se combinan en un disolvente mutuo, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, benceno y similares, para las  
15 sales de adición de ácidos.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticas preferidas son el ácido clorhídrico y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes de peso molecular bajo convencionales utilizando procedimientos muy conocidos por los expertos en la técnica. También se contempla que estos solvatos estén dentro del alcance de la presente invención.

20 Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la prevención de los siguientes trastornos o enfermedades: hiperglicemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de LDL, altos niveles de HDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, otros trastornos inflamatorios, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome X, síndrome del ovario poliquístico,  
25 diabetes de tipo II, deficiencia en la hormona del crecimiento, neutropenia, trastornos neuronales, metástasis tumoral, hipertrofia prostática benigna, hipertensión, osteoporosis y otros trastornos que pueden tratarse o prevenirse mediante la inhibición de DPP-IV.

En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una o más sustancias activas adicionales. Estas sustancias activas adicionales pueden seleccionarse, por ejemplo, de antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, agentes para el tratamiento de complicaciones que surgen o que están asociadas con la diabetes, y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos que surgen o están asociados con la obesidad. Los siguientes listados presentan varios grupos de combinaciones.  
30

Así, en otro aspecto de la invención, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más antidiabéticos. Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, análogos y derivados de la insulina, tales como los descritos en el documento EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo N<sup>ε</sup>B<sup>29</sup>-tetradecanoil des-(B30)-insulina humana, el documento EP 214 826 y el documento EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo Asp<sup>B28</sup>-insulina humana, el documento US 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo Lys<sup>B28</sup>-Pro<sup>B29</sup>-insulina humana, el documento EP 368 187 (Aventis), por ejemplo Lantus®, todos los cuales se incorporan en la presente por referencia, GLP-1 y derivados de GLP-1, tales como los descritos en el documento WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), que se incorpora en la presente por referencia, así como agentes hipoglicémicos oralmente activos.  
35  
40

Los agentes hipoglicémicos oralmente activos preferiblemente comprenden imidazolininas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, sensibilizantes a la insulina, secretagogos de la insulina, tales como glimepirida, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células  $\beta$ , por ejemplo abridores del canal de potasio, tales como los descritos en los documentos WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), que se incorporan en la presente por referencia, o mitiglinida, o un bloqueante del canal de potasio, tal como BTS-67582, nateglinida, antagonistas del glucagón, tales como los descritos en los documentos WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), que se incorporan en la presente por referencia, GLP-1, miméticos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1, tales como los descritos en los documentos WO00/42026 y WO0059887, otros inhibidores de DPP-IV, tales como isoleucina tiazolidida (P32/98), NVP-DPP-728, LAF 237, P93/01, MK-0431 (sitagliptina), y BMS 477118, inhibidores de PTP-asa (proteína tirosina fosfatasa), inhibidores de las enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glicogenolisis, moduladores de la captación de glucosa, activadores de la glucoquinasa (GK),  
45  
50

tales como los descritos en los documentos WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707, y WO 02/08209 (Hoffman La Roche) o los descritos en los documentos WO 03/00262, WO 03/00267 y WO 03/15774 (AstraZeneca), que se incorporan en la presente por referencia, inhibidores de GSK-3 (glucógeno sintasa quinasa-3), compuestos que modifican el metabolismo de lípidos, tales como agente antilipídicos, tales como inhibidores de HMG CoA (estatinas), compuestos que disminuyen la ingesta de alimentos, ligandos de PPAR (receptor activado por el proliferador de peroxisomas), incluyendo los subtipos PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta, y agonistas de RXR (receptor X de retinoides), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con la insulina o un análogo o derivado de la insulina, tales como N<sup>eB29</sup>-tetradecanoil des-(B30)-insulina humana, Asp<sup>B28</sup>-insulina humana, Lys<sup>B28</sup>-Pro<sup>B29</sup>-insulina humana, Lantus®, o una preparación mixta que comprenda uno o más de estos.

En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una sulfonilurea, tal como glibenclamida, glipizida, tolbutamida, cloropamidemo, tolazamida, glimeprida, glicazida y gliburida.

En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una biguanida, por ejemplo, metformina.

En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una meglitinida, por ejemplo, repaglinida o nateglinida.

En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un sensibilizante a la insulina de tiazolidindiona, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, piolitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/CI-1037 o T 174, o los compuestos descritos en los documentos WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation), que se incorporan en la presente por referencia.

En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con un sensibilizante a la insulina, por ejemplo, tales como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTF-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516, o los compuestos descritos en los documentos WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193, tales como ragaglitazar (NN 622 o (-)DRF 2725) (Dr. Reddy's Research Foundation) y los documentos WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 63196, WO 00/63209, WO 00/63190 y WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S), que se incorporan en la presente por referencia.

En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa, por ejemplo, voglibosa, emiglitalo, miglitol o acarbosa.

En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un agente que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células  $\beta$ , por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glicazida, BTS-67582 o repaglinida.

En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con nateglinida.

En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un agente antilipídico o un agente antihiperlipídico, por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, probucol, dextrotiroxina, fenofibrato oratorvastatina.

En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con compuestos que disminuyen la ingesta de alimentos.

En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con más de uno de los compuestos mencionados anteriormente, por ejemplo, en combinación con metformina y una sulfonilurea, tal como gliburida; una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; repaglinida y metformina, acarbosa y metformina; una sulfonilurea, metformina y troglitazona; insulina y una sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y lovastatina; etc.

En otro aspecto de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con uno o más agentes antiobesidad o agentes reguladores del apetito. Estos agentes pueden seleccionarse del grupo que consiste en

agonistas de CART (transcrito regulado por cocaína-anfetamina), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC4 (melanocortina 4), agonistas de MC3 (melanocortina 3), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas de CRF (factor liberador de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de unión al factor liberador de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas  $\beta_3$  adrenérgicos, tales como CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 o AZ-40140, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (colecistoquinina), inhibidores de la recaptación de serotonina, tales como fluoxetina, seroxat o citalopramo, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, compuestos de serotonina y noradrenérgicos mixtos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento, factores del crecimiento, tales como prolactina o lactógeno placentario, compuestos que liberan la hormona del crecimiento, agonistas de TRH (hormona liberadora de tireotropina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteína desacoplante 2 o 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR (receptor activado por el proliferador de peroxisomas), moduladores de RXR (receptor X de retinoides), agonistas de TR  $\beta$ , inhibidores de AGRP (proteína relacionada con el agutí), antagonistas de H3 histamina, antagonistas de opioides (tales como naltrexona), exendina-4, GLP-1 y factor neutrófico ciliar (tal como axoquina), antagonista del receptor de cannaboides, por ejemplo, CB-1 (tal como rimonabanto).

En otro aspecto de la invención, el agente antiobesidad es dexanfetamina o anfetamina.

En otro aspecto de la invención, el agente antiobesidad es leptina.

En otro aspecto de la invención, el agente antiobesidad es fenfluramina o exfenfluramina.

20 En otro aspecto de la invención, el agente antiobesidad es sibutramina.

En otro aspecto de la invención, el agente antiobesidad es orlistato.

En otro aspecto de la invención, el agente antiobesidad es mazindol o fentermina.

En otro aspecto de la invención, el agente antiobesidad es fendimetrazina, dietilpropiona, fluoxetina, bupropiona, topiramato, o ecopipamo.

25 Además, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antihipertensivos. Los ejemplos de agente antihipertensivos son  $\beta$ -bloqueantes, tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina), tales como benazeprilo, captoprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinaprilo y ramiprilo, bloqueantes del canal de calcio, tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazemo y verapamilo, y  $\alpha$ -bloqueantes, tales como doxazosina, urapidilo, prazosina y terazosina. También puede referenciarse a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

30 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con inhibidores de FAS.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con desacoplantes químicos, inhibidor de la lipasa sensible a hormonas, imidazolininas, inhibidores de 11- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, activador de la lipoproteína lipasa, activadores de AMPK, fármacos inmunosupresores, nicotinamida, ASIS, antiandrógenos, o inhibidores de carboxipeptidasa.

Debe entenderse que se considera que cualquier combinación adecuada de los compuestos según la invención con la dieta y/o el ejercicio, uno o más de los compuestos mencionados anteriormente, y opcionalmente una o más sustancias activas diferentes están dentro del alcance de la presente invención.

40 Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados por los expertos en la técnica siguiendo una diversidad de procedimientos, algunos de los cuales se ilustran en los procedimientos y los esquemas indicados a continuación. El orden concreto de las etapas requeridas para producir los compuestos de fórmula I depende del compuesto concreto que se está sintetizando, del compuesto de partida, y de la predisposición relativa de los restos sustituidos. Los expertos en la técnica pueden conseguir con facilidad los reactivos o los materiales de partida, y si no están disponibles en el mercado, los expertos en la técnica pueden sintetizarlos con facilidad siguiendo procedimientos convencionales que se emplean habitualmente en la técnica, junto con los diversos procedimientos y esquemas indicados a continuación.

45

Los siguientes esquemas, preparaciones, ejemplos y procedimientos se ofrecen para comprender mejor la práctica de la presente invención. Los expertos en la técnica reconocerán que pueden realizarse diversas modificaciones sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención. Todas las publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de los expertos en la técnica a la cual pertenece esta invención.

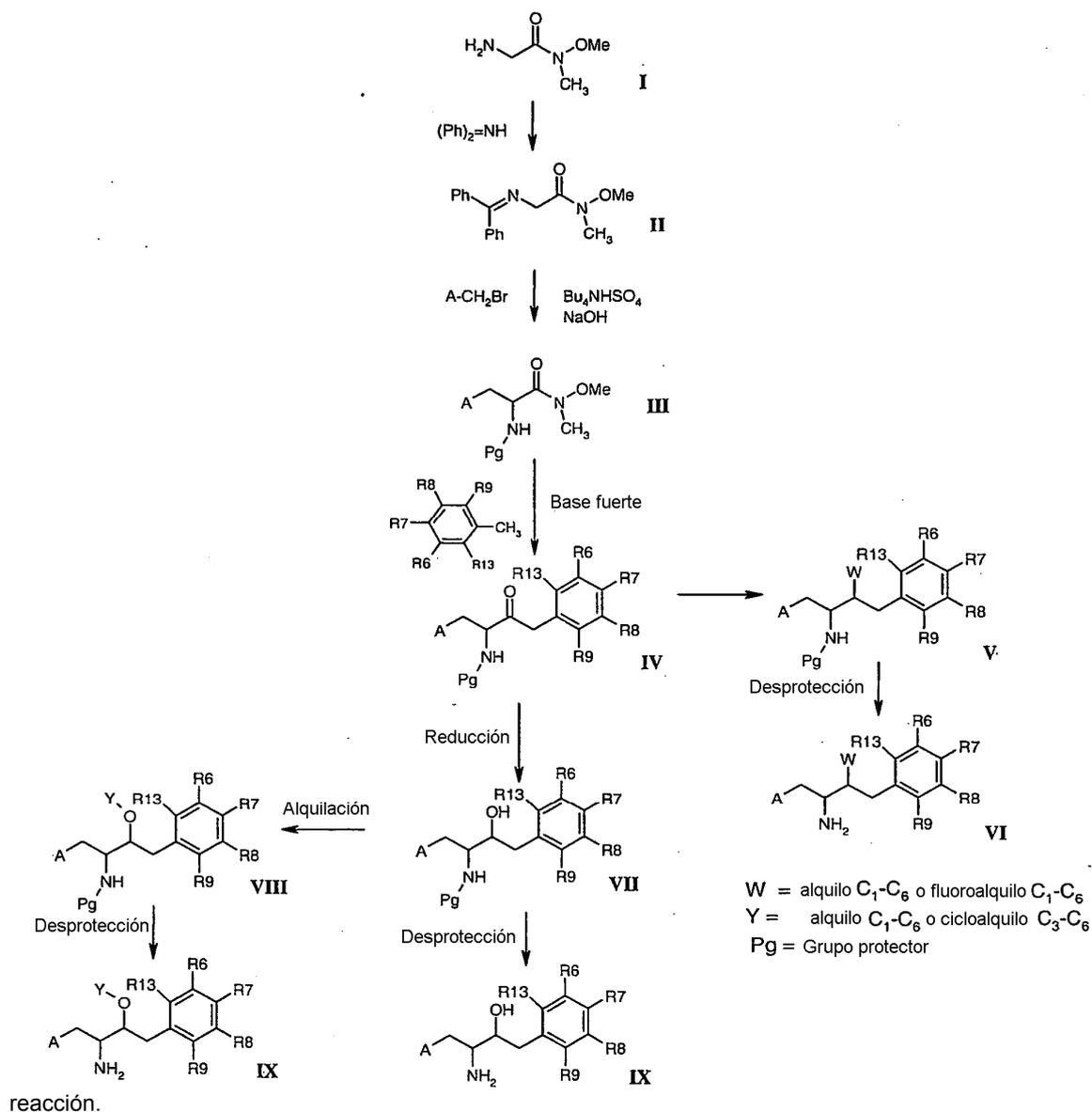
- 5 El intervalo de tiempo óptimo para realizar las reacciones de los esquemas, las preparaciones, los ejemplos y los procedimientos puede determinarse controlando el avance de la reacción a través de técnicas cromatográficas convencionales. Además, se prefiere realizar las reacciones de la invención bajo una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, argón, o en particular nitrógeno. La elección del disolvente en general no es crítica, con la condición de que el disolvente empleado sea inerte para la reacción en curso y que solubilice suficientemente los reactantes para
- 10 realizar la reacción deseada. Los compuestos preferiblemente se aíslan y se purifican antes de su uso en posteriores reacciones. Algunos compuestos pueden cristalizar de la disolución de reacción durante su formación y después recogerse mediante filtración, o el disolvente de reacción puede retirarse mediante extracción, evaporación, o decantación. Los intermedios y los productos finales de fórmula I pueden purificarse aún más, si se desea, mediante técnicas habituales, tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos, tales como gel de sílice o
- 15 alúmina.

Los grupos protectores adecuados incluyen los descritos en T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., 1991, en lo sucesivo indicado como "Greene". Greene indica las condiciones apropiadas para la "protección" y la "desprotección" de los grupos protectores adecuados que utilizan los expertos en la técnica.

- 20 Los expertos en la técnica apreciarán que no todos los sustituyentes son compatibles con todas las condiciones de reacción. Estos compuestos pueden protegerse o modificarse en un punto conveniente de la síntesis mediante procedimientos muy conocidos en la técnica.

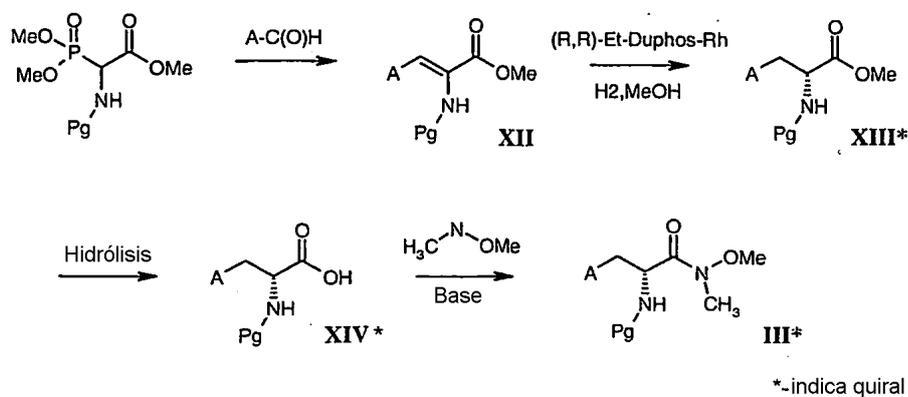
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como se muestra en los siguientes esquemas de

### Esquema 1

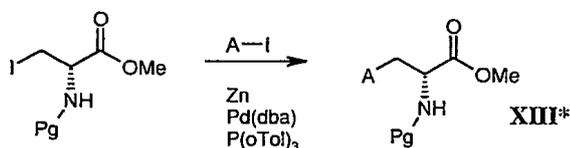


El intermedio III del esquema I se prepara según el procedimiento descrito en Acc. Chem. Res., 2004, 37, 506-517. Las amidas de Weinreb, como intermedio I del esquema I y III\* del esquema II, se preparan según el procedimiento descrito en Tetrahedron Letters, 1951, vol. 22, 3815.

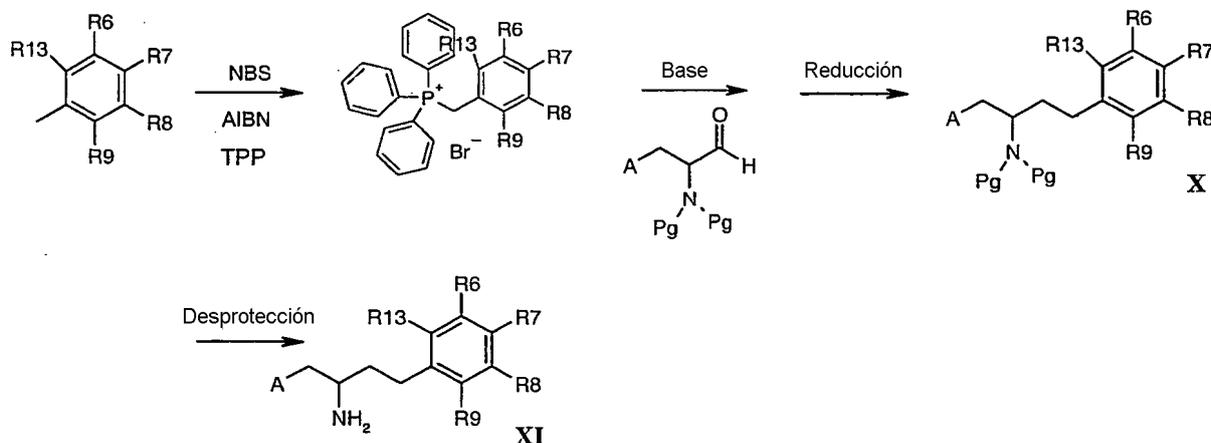
## Esquema II



## Esquema III



## Esquema IV



El intermedio **XIII\*** del esquema III se prepara según el procedimiento descrito en *Organic Syntheses*, 2004, vol. 81, 77-87.

**Sección experimental**

- 5 Las abreviaturas utilizadas siguen la nomenclatura de la IUPAC-IUB. Otras abreviaturas son ac., acuoso; equiv., equivalente (molar); HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; THF, tetrahidrofurano; HOAc, ácido acético; DMSO, sulfóxido de dimetilo (perdeuterado si es para RMN); EtOAc, acetato de etilo; EtOH, etanol; MeOH, metanol; DMF, dimetilformamida; DBU, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; HOBT, 1-hidroxibenzotriazol; EDCl, hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; LDA, diisopropilamida de litio; TMEDA, *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina; AIBN, 2,2'-azobisisobutironitrilo; Boc, *tert*-butiloxicarbonilo; Cbz, benziloxicarbonilo; MS, espectro de masas de electronebulización; TFA, ácido trifluoroacético; (R,R)-Et-DUPHOS-Rh, sal tetrafluoroborato o trifluorometansulfonato de bis-((2R,5R)-2,5-dietilfosfolano)-benzeno-(ciclooctadien)rodio(I). Todas las concentraciones de disolución se expresan en % de volumen/% de volumen a menos que se indique lo contrario. Los reactivos se
- 10

obtuvieron a partir de una diversidad de fuentes comerciales. RMN de  $^1\text{H}$  significa que se obtuvo un espectro de resonancia magnética nuclear de protón.

### **Procedimientos de reacción generales**

#### **Procedimiento general 1 - Formación de amidas de Weinreb:**

5 A una disolución de un aminoácido protegido (1 equiv.), 1-hidroxibenzotriazol (1,5 equiv.), hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,1 equiv.) y *N,N*-diisopropiletilamina (3 equiv.) en DMF (0,1-0,5 M) se le añade hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,5 equiv.), y se dejó la reacción en agitación durante la noche. La reacción se extingue con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, y el producto se extrae en un disolvente orgánico adecuado. Las capas orgánicas reunidas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio o sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida para producir un residuo bruto. Una purificación mediante una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice proporciona el producto.

#### **Procedimiento general 2 - Adición del derivado de 2-metilbenceno a las amidas de Weinreb:**

15 Un matraz de tres bocas secado en una estufa equipado con un termómetro, un agitador mecánico, y una entrada de nitrógeno se carga con un derivado de 2-metilbenceno (3 equiv.) en THF (0,1-0,5 M), y el matraz se enfría hasta  $-78^\circ\text{C}$ . A la disolución se le añade gota a gota  $\text{sec-BuLi}$  de forma que la temperatura interna permanezca por debajo de  $-60^\circ\text{C}$ . Entonces se deja la reacción en agitación a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1-3 horas más. Una disolución de amida de Weinreb (1 equiv.) en THF (0,1-1 M) se añade gota a gota a la reacción, y se deja que la reacción continúe en agitación a  $-78^\circ\text{C}$  durante 0,5-2 horas más. Entonces la reacción se extingue a  $-78^\circ\text{C}$  mediante la adición de ácido acético o de  $\text{NaHSO}_4$  2 M, de modo que la mezcla resultante tenga un  $\text{pH} < 7$ . Se deja que la mezcla de reacción extinguida se caliente hasta la temperatura ambiente, y el producto se extrae en un disolvente orgánico adecuado. Las capas orgánicas reunidas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio o sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida para producir un residuo bruto. Una purificación mediante una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice proporciona el producto.

#### **Procedimiento general 3 - Reducción de la cetona:**

25 A una disolución de una cetona (1 equiv.) en etanol absoluto (0,1-0,5 M) a  $0^\circ\text{C}$  se le añade borohidruro de sodio (1-5 equiv.) de forma discontinua bajo una corriente de nitrógeno. Entonces se deja que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y se agita durante 1-16 horas más. Las capas orgánicas reunidas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio o sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida para producir un residuo bruto. Una purificación mediante una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice proporciona el producto.

#### **Procedimiento general 4 - Acoplamiento de la amida:**

35 A una disolución de un ácido carboxílico (1 equiv.) en DMF o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,1-0,3 M) se añade a *tert*-butilamina (1,5 equiv.), HOBt (1,5 equiv.), EDCI (1,5 equiv.) y diisopropiletilamina (8-10 equiv.). Se deja que la reacción se agite a temperatura ambiente durante 6-16 horas, tras lo cual se vierte sobre agua y se extrae en un disolvente orgánico adecuado. Las capas orgánicas reunidas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio o sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida para producir un residuo bruto. Una purificación mediante una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice proporciona el producto.

#### **Procedimiento general 5 - Preparación de derivados de alanina enantioméricamente puros:**

40 A una suspensión del éster metílico del ácido (R)-benciloxicarbonilamino(dimetoxifosforil)acético (1,06 equiv.) en diclorometano (1-3 M) a  $0^\circ\text{C}$  se le añadió lentamente DBU (1,1 equiv.). Después se dejó en agitación la disolución resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos, tras lo cual se vuelve a enfriar hasta  $0^\circ\text{C}$ . Entonces se añade lentamente una disolución del benzaldehído sustituido de forma apropiada (1 equiv.) en diclorometano (2-5 M) a la disolución, tras lo cual se deja que la reacción se caliente y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Después la reacción se vierte sobre una disolución enfriada en hielo de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  acuoso 1 N y después se diluye con EtOAc. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio o de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida para producir un residuo bruto. Una purificación mediante una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice proporciona el producto de Homer Emmons. Este producto (1 equiv.) entonces se disuelve en metanol (0,2-0,5 M) y se añade la sal trifluorometansulfonato o tetrafluoroborato de bis-((2R,5R)-2,5-dietilfosfolano)-bencen-(ciclooctadien)rodio(I) (0,002-0,1 equiv.). La mezcla después se agita a temperatura ambiente en hidrógeno a 344,73-689,46 kPa durante 4-24 horas, tras lo cual el matraz se expone a la

atmósfera y la reacción se filtra a través de un lecho corto de Celite. La concentración del filtrado proporciona el producto.

**Procedimiento general 6 - Hidrólisis del éster:**

- 5 A una disolución del éster (1 equiv.) en una disolución de dioxano:agua 2:1 (0,1-0,5 M) se le añade hidróxido de litio (1-10 equiv.). Después de agitar durante 1-24 horas se añade agua y la disolución se ajusta hasta pH 5-6 mediante la adición de un ácido prótico acuoso. El producto entonces se extrae en un disolvente orgánico adecuado, que después se seca sobre sulfato de sodio o de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida para producir el producto.

**Procedimiento de desprotección general 1:**

- 10 En una disolución de una amina protegida con Boc en un disolvente orgánico no prótico adecuado (0,01-0,5 M) a 0 °C-temperatura ambiente se burbujea HCl gaseoso durante 5-15 minutos. La eliminación del disolvente a presión reducida proporciona el producto.

**Procedimiento de desprotección general 2:**

- 15 A una disolución de una amina protegida con Cbz en EtOH (0,1-0,5 M) se le añade Pd/C (0,1-1 equiv.) y la mezcla se agita en hidrógeno a 413,69 kPa durante 2-24 horas.

**Procedimiento de desprotección general 3:**

- 20 A una disolución de una amina protegida con Boc en diclorometano (0,1-1 M) se le añade ácido trifluoroacético. Las reacciones se agitan durante 1-20 horas, tras lo cual las reacciones se concentran a presión reducida. Se añade NaHCO<sub>3</sub> saturado y el producto se extrae en diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se concentran a presión reducida y se añade un exceso de una disolución 1 N de HCl en éter o acetato de etilo, y el producto se aísla mediante centrifugación.

**Procedimiento de desprotección general 4:**

- 25 A la amina protegida con Boc de partida se le añade una cantidad en exceso de una disolución al 5% de ácido trifluoroacético en diclorometano. La reacción se agita durante 10-20 horas, tras lo cual la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, o se añade a NaHCO<sub>3</sub> saturado y se extrae en diclorometano, que entonces se concentra para producir un residuo bruto.

**Procedimiento de desprotección general 5:**

- 30 A la amina protegida con Boc de partida se le añade una cantidad en exceso de una disolución 1 N de HCl en dioxano. La reacción se agita durante 1-5 horas, tras lo cual la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para proporcionar un residuo bruto.

**Procedimientos de purificación generales**

**Procedimiento de purificación 1:**

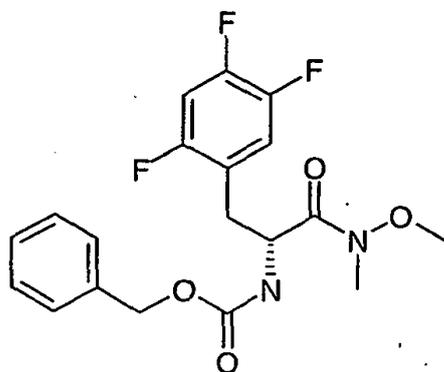
- 35 El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa en una columna Xterra™ RP18 (30 x 300 mm) a 30 °C y un caudal de 10 ml/min. El sistema de elución es o consiste en un gradiente isocrático de 10:90 (acetonitrilo:(HCl al 0,1% en H<sub>2</sub>O)) durante 1-5 min, seguido de un gradiente lineal desde 10:90 (acetonitrilo:(HCl al 0,1% en H<sub>2</sub>O)) hasta 30:70 (acetonitrilo:(HCl al 0,1% en H<sub>2</sub>O)) a lo largo de 20 min. Las fracciones se concentran para producir el compuesto purificado.

**Procedimiento de purificación 2:**

- 40 El producto bruto se purifica mediante HPLC preparativa en una columna Xterra™ RP18 (30 x 300 mm) a 30 °C y un caudal de 10 ml/min. El sistema de elución es o consiste en un gradiente isocrático de 0:100 (acetonitrilo:(HCl al 0,1% en H<sub>2</sub>O)) durante 1-5 min, seguido de un gradiente lineal desde 0:100 (acetonitrilo:(HCl al 0,1% en H<sub>2</sub>O)) hasta 70:30 (acetonitrilo:(HCl al 0,1% en H<sub>2</sub>O)) a lo largo de 25 min. Las fracciones se concentran para producir el compuesto purificado.

**Procedimiento de purificación 3:**

El producto se purifica mediante una separación con HPLC quiral (columna: 46 x 12 cm, Chiralpak AD-H; eluyente: 10:90:0,2 (alcohol isopropílico:heptanos:dimetiletilamina); caudal: 0,6 ml/min a UV 279 nm) y se produce un compuesto enantioméricamente enriquecido. Las fracciones se concentran a presión reducida y el residuo resultante se trata con un exceso de una disolución 0,1-2 N de HCl en un disolvente apropiado. La filtración o la concentración produce el compuesto en forma de la sal HCl.

**Preparación de intermedios comunes:**Intermedio 1**Éster bencilico del ácido [(R)-1-(metoximetilcarbamoil)-2-(2,4,5-trifluorofenil)etil]carbámico**10 Etapa A:**Éster metílico del ácido (R)-2-benciloxycarbonilamino-3-(2,4,5-trifluorofenil)propiónico**

Utilizando el procedimiento general 5 con 2,4,5-trifluorobenzaldehído (12,7 g, 79 mmol) se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$ 

15 MS (m/e): 368 (M+1)

Etapa B:**Ácido (R)-2-benciloxycarbonilamino-3-(2,4,5-trifluorofenil)propiónico**

Utilizando el procedimiento general 6 con el éster metílico del ácido (R)-2-benciloxycarbonilamino-3-(2,4,5-trifluorofenil)propiónico (5,0 g, 14 mmol) se produce el compuesto del título.

20 RMN de  $^1\text{H}$ 

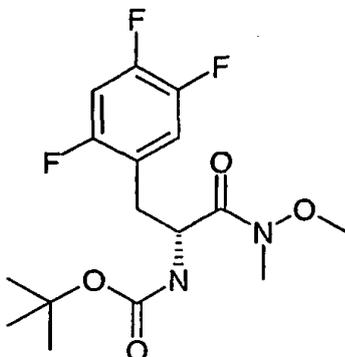
MS (m/e): 352 (M+1)

Etapa C:**Éster bencilico del ácido (R)-[1-(metoximetilcarbamoil)-2-(2,4,5-trifluorofenil)etil]carbámico**

Utilizando el procedimiento general 1 con el ácido (R)-3-benciloxycarbonilamino-2-oxo-4-(2,4,5-trifluorofenil)butírico (3,8 g, 11 mmol) se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$ 

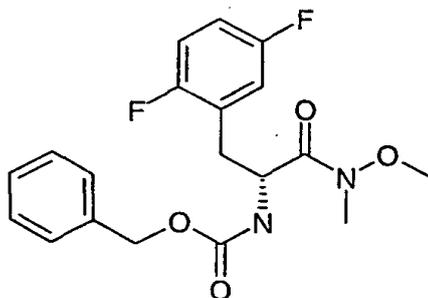
MS (m/e): 397 (M+1)

Intermedio 2**Éster *terc*-butílico del ácido [(R)-1-(metoximetilcarbamoil)-2-(2,4,5-trifluorofenil)etil]carbámico**

- 5 A una disolución del éster bencílico del ácido [(R)-1-(metoximetilcarbamoil)-2-(2,4,5-trifluorofenil)etil]carbámico (10,5 g, 27 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,7 g, 34 mmol) en 375 ml de metanol se le añaden 500 mg de Pd al 10%/C. La suspensión se agita en hidrógeno a presión atmosférica durante 16 horas, tras lo cual la mezcla bruta se filtra a través de un lecho corto de Celite, y el filtrado se concentra a presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice proporciona el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H

- 10 MS (m/e): 363 (M+1)

Intermedio 3**Éster bencílico del ácido [(R)-2-(2,5-difluorofenil)-1-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico**

- 15 Etapas A:

**Éster metílico del ácido (R)-2-benciloxycarbonilamino-3-(2,5-difluorofenil)propiónico**

Utilizando el procedimiento general 5 con 2,5-difluorobenzaldehído (200 g, 1,4 mol) se produce el compuesto del título.

- 20 RMN de <sup>1</sup>H

MS (m/e): 350 (M+1)

Etapas B:**Ácido (R)-2-benciloxycarbonilamino-3-(2,5-difluorofenil)propiónico**

Utilizando el procedimiento general 6 con el éster metílico del ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(2,5-difluorofenil)propiónico (60 g, 170 mol) se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

MS (m/e): 334 (M-1)

5 Etapa C:

**Éster bencílico del ácido [(R)-2-(2,5-difluorofenil)-1-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico**

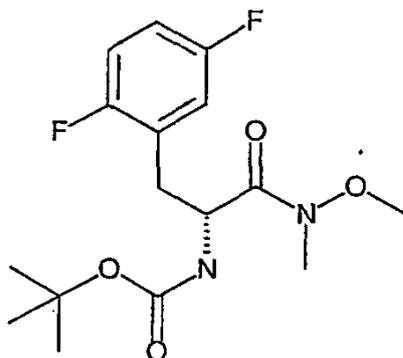
Utilizando el procedimiento general 1 con el ácido (R)-3-benciloxicarbonilamino-2-oxo-4-(2,5-difluorofenil)butírico (20 g, 61 mmol) se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

10 Espectro de masas (m/e): 379 (M+1)

Intermedio 4

**Éster *tert*-butílico del ácido [(R)-2-(2,5-difluorofenil)-1-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico**



Etapa A:

**Éster metílico del ácido (R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(2,5-difluorofenil)propiónico**

15 Utilizando el procedimiento general 5 con 2,5-difluorobenzaldehído (5,5 g, 39 mmol) se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

MS (m/e): 216 (M+1-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)

Etapa B:

20 **Ácido (R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(2,5-difluorofenil)propiónico**

Utilizando el procedimiento general 6 con el éster metílico del ácido (R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(2,5-difluorofenil)propiónico (23 g, 72 mmol) se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

MS (m/e): 300 (M-1)

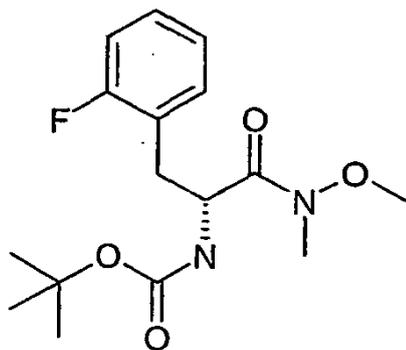
25 Etapa C:

**Éster *tert*-butílico del ácido [(R)-2-(2,5-difluorofenil)-1-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico**

Utilizando el procedimiento general 1 con el ácido (R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(2,5-difluorofenil)propiónico (20 g, 65 mmol) se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

Espectro de masas (m/e): 289 (M+1-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)



5 Intermedio 5

**Éster *tert*-butílico del ácido [(R)-2-(2-fluorofenil)-1-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico**

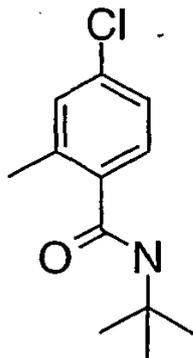
Utilizando el procedimiento general 1 con el ácido (R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(2-fluorofenil)propiónico (15 g, 53 mmol) se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

10 MS (m/e): 227 (M+1)

Intermedio 6

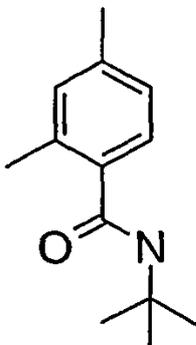
**N-*tert*-butil-4-cloro-2-metilbenzamida**



Utilizando el procedimiento general 4 con el ácido 4-cloro-2-metilbenzoico (10,0 g, 58,8 mmol) se produce el compuesto del título.

15 RMN de  $^1\text{H}$

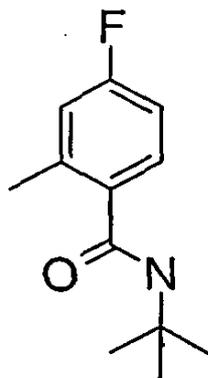
Espectro de masas (m/e): 226 (M+1)

Intermedio 7**N-*tert*-butil-2,4-dimetilbenzamida**

Utilizando el procedimiento general 4 con el ácido 2,4-dimetilbenzoico (6,6 g, 44 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

5 RMN de  $^1\text{H}$

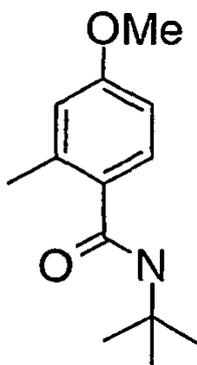
Espectro de masas (m/e): 206 (M+1)

Intermedio 8**N-*tert*-butil-4-fluoro-2-metilbenzamida**

10 Utilizando el procedimiento general 4 con el ácido 4-fluoro-2-metilbenzoico (10,0 g, 65 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

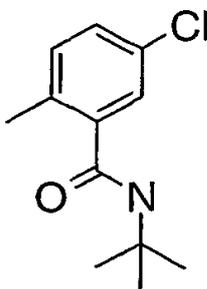
Espectro de masas (m/e): 210 (M+1)

Intermedio 9**N-*tert*-butil-4-metoxi-2-metilbenzamida**

Utilizando el procedimiento general 4 con el ácido 4-metoxi-2-metilbenzoico (5,0 g, 30 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

5 RMN de  $^1\text{H}$

Espectro de masas (m/e): 222 (M+1)

Intermedio 10**N-*tert*-butil-5-cloro-2-metilbenzamida**

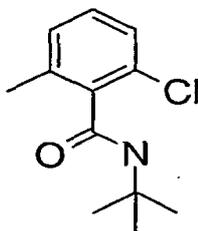
10 Utilizando el procedimiento general 2 con el ácido 4-cloro-2-metilbenzoico (5,0 g, 29 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

Espectro de masas (m/e): 226 (M+1)

Intermedio 11

15 **N-*tert*-butil-2-cloro-6-metilbenzamida**



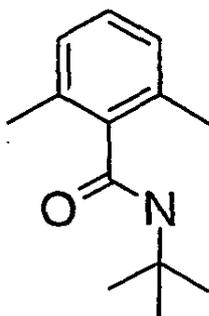
Utilizando el procedimiento general 2 con el ácido 2-cloro-6-metilbenzoico (5,0 g, 29 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

5 Espectro de masas (m/e): 226 (M+1)

Intermedio 12

**N-*terc*-butil-2,6-dimetilbenzamida**



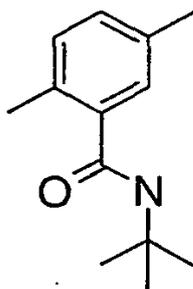
Utilizando el procedimiento general 2 con el ácido 2,6-dimetilbenzoico (8,8 g, 59 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

10 RMN de  $^1\text{H}$

Espectro de masas (m/e): 206 (M+1)

Intermedio 13

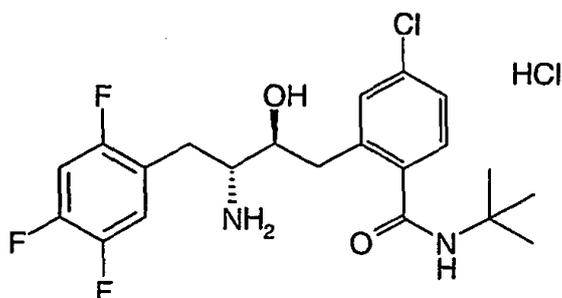
**N-*terc*-butil-2,5-dimetilbenzamida**



15 Utilizando el procedimiento general 2 con el ácido 2,5-dimetilbenzoico (5,0 g, 33 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

Espectro de masas (m/e): 206 (M+1)

**Preparación de inhibidores de DPIV:**Ejemplo 1**Hidrocloruro de 2-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-(2,4,5-trifluorofenil)butil]-N-*terc*-butil-4-clorobenzamida**Etapa A:

5 **Éster *terc*-butílico del ácido [(R)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-clorofenil)-2-oxo-1-(2,4,5-trifluorobencil)propil]carbámico**

Utilizando el procedimiento general 2 con el éster *terc*-butílico del ácido [(R)-1-(metoximetilcarbamoil)-2-(2,4,5-trifluorofenil)etil]carbámico (1,4 g, 3,4 mmol) y N-*terc*-butil-4-cloro-2-metilbenzamida (2,3 g, 10 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

10 RMN de  $^1\text{H}$

MS (m/e): 527 (M+1)

Etapa B:

15 **Éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-clorofenil)-2-hidroxi-1-(2,4,5-trifluorobencil)propil]carbámico**

Utilizando el procedimiento general 3 con el éster *terc*-butílico del ácido [(R)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-clorofenil)-2-oxo-1-(2,4,5-trifluorobencil)propil]carbámico (0,68 g, 1,3 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

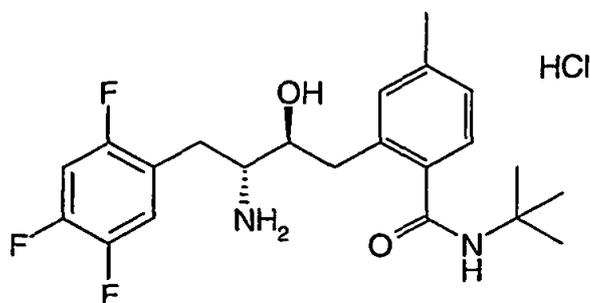
MS (m/e): 528 (M+1)

20 Etapa C:**Hidrocloruro de 2-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butil]-N-*terc*-butil-4-clorobenzamida**

Using el procedimiento de desprotección general 1 con el éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-clorofenil)-2-hidroxi-1-(2,4,5-trifluorobencil)propil]carbámico (0,41 g, 0,78 mmol) se produce el compuesto del título.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,45-7,15 (m, 5H), 4,14-3,99 (m, 1H), 3,61-3,48 (m, 1H), 3,26-3,12 (m, 1H), 3,02-2,88 (m, 3H), 1,44 (s, 9H).

MS (m/e): 429 (M+1)

Ejemplo 2**Hidrocloruro de 2-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-(2,4,5-trifluorofenil)butil]-N-*terc*-butil-4-metilbenzamida**Etapa A:

5 **Éster *terc*-butílico del ácido [(R)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-metilfenil)-2-oxo-1-(2,4,5-trifluorobencil)propil]carbámico**

Utilizando el procedimiento general 2 con el éster *terc*-butílico del ácido [(R)-1-(metoximetilcarbamoil)-2-(2,4,5-trifluorofenil)etil]carbámico (1,4 g, 4,1 mmol) y N-*terc*-butil-2,4-dimetilbenzamida (2,5 g, 12 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H

MS (m/e): 507 (M+1)

Etapa B:**Ácido [(1R,2S)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-metilfenil)-2-hidroxi-1-(2,4,5-trifluorobencil)propil]carbámico**

15 Utilizando el procedimiento general 3 con el éster *terc*-butílico del ácido [(R)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-metilfenil)-2-oxo-1-(2,4,5-trifluorobencil)propil]carbámico (1,8 g, 3,5 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de <sup>1</sup>H

MS (m/e): 509 (M+1)

20 Etapa C:

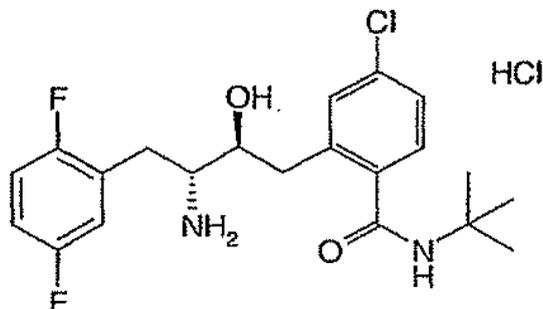
**Hidrocloruro de 2-[(2S,3R)-3-amino-2-hidroxi-4-(2,4,5-trifluorofenil)butil]-N-*terc*-butil-4-metilbenzamida**

Utilizando el procedimiento de desprotección general 1 con el éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-metilfenil)-2-hidroxi-1-(2,4,5-trifluorobencil)propil]carbámico (1,1 g, 2,2 mmol) se produce el compuesto del título.

25 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,33-7,21 (m, 5H), 4,11-3,96 (m, 1H), 3,62-3,48 (m, 1H), 3,24-3,10 (m, 1H), 3,04-2,82 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

MS (m/e): 409 (M+1).

## Ejemplo 3

**Hidrocloreuro de 2-[(2S,3R)-3-amino-4-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxiutil]-N-*tert*-util-4-clorobenzamida**5 Etapa A:**Éster *tert*-utilico del ácido [(R)-3-(2-*tert*-utilcarbamoil-5-clorofenil)-1-(2,5-difluorobencil)-2-oxopropil]carbámico**

Utilizando el procedimiento general 2 con el éster *tert*-utilico del ácido [(R)-2-(2,5-difluorofenil)-1-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico (2,5 g, 7,4 mmol) y N-*tert*-util-4-cloro-2-metilbenzamida (5,0 g, 22 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$ 

MS (m/e): 509 (M+1)

Etapa B:15 **Éster *tert*-utilico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*tert*-utilcarbamoil-5-clorofenil)-1-(2,5-difluorobencil)-2-hidroxiutil]carbámico**

Utilizando el procedimiento general 3 con el éster *tert*-utilico del ácido [(R)-3-(2-*tert*-utilcarbamoil-5-clorofenil)-1-(2,5-difluorobencil)-2-oxopropil]carbámico (2,5 g, 4,8 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

20 RMN de  $^1\text{H}$ 

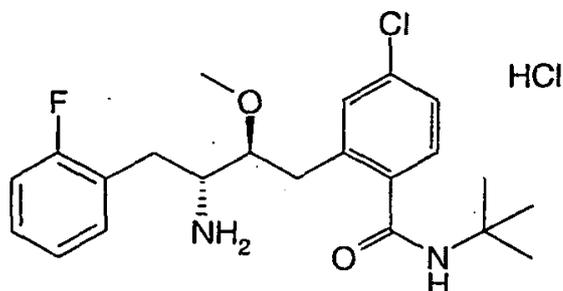
MS (m/e): 511 (M+1)

Etapa C:**Hidrocloreuro de 2-[(2S,3R)-3-amino-4-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxiutil]-N-*tert*-util-4-clorobenzamida**

Utilizando el procedimiento de desprotección general 1 con el éster *tert*-utilico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*tert*-utilcarbamoil-5-clorofenil)-1-(2,5-difluorobencil)-2-hidroxiutil]carbámico (1,7 g, 3,3 mmol) se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,15-8,12 (da, J = 3,2 Hz, 3H), 8,10 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 4,02 (dt, J = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 4,8, 14,8 Hz, 1H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,73 (dd, J = 10,0, 14,0 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H).

30 MS (m/e): 411 (M+1).

Ejemplo 4**Hidrocloruro de 2-[(2S,3R)-3-amino-4-(2-fluorofenil)-2-metoxibutil]-N-*terc*-butil-4-clorobenzamida**Etapa A:**5 Ester *terc*-butílico del ácido [(R)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-clorofenil)-1-(2-fluorobencil)-2-oxopropil] carbámico**

Utilizando el procedimiento general 2 con el éster *terc*-butílico del ácido [(R)-2-(2-fluorofenil)-1-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico (3,5 g, 11 mmol) y N-*terc*-butil-4-cloro-2-metilbenzamida (7,3 g, 32 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

10 RMN de  $^1\text{H}$ 

MS (m/e): 491 (M+1)

Etapa B:**15 Ester *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-clorofenil)-1-(2-fluorobencil)-2-hidroxiopropil] carbámico**

Utilizando el procedimiento general 3 con el éster *terc*-butílico del ácido [(R)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-clorofenil)-1-(2-fluorobencil)-2-oxopropil]carbámico (1,2 g, 2,4 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$ 

MS (m/e): 493 (M+1)

**20** Etapa C:**Ester *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-clorofenil)-1-(2-fluorobencil)-2-metoxipropil] carbámico**

A una disolución del éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-clorofenil)-1-(2-fluorobencil)-2-hidroxiopropil]carbámico (0,40 g, 0,81 mmol) en 5 ml de THF se le añade una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (64 mg, 1,6 mmol) y la reacción se deja en agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añade yoduro de metilo (0,05 ml, 0,81 mmol) y se continúa la agitación durante una hora más. La reacción se extingue mediante la adición de agua, y el producto se extrae en diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida. La purificación del residuo bruto resultante mediante una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice produce el compuesto del título.

25 RMN de  $^1\text{H}$ 

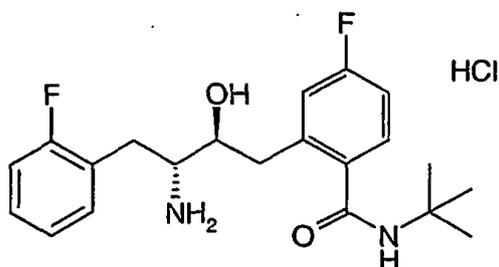
30 MS (m/e): 474 (M+1)

Etapa D:**Hidrocloruro de 2-[(2S,3R)-3-amino-4-(2-fluorofenil)-2-metoxibutil]-N-*terc*-butil-4-clorobenzamida**

Utilizando el procedimiento de desprotección general 1 con el éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-clorofenil)-1-(2,5-difluorobencil)-2-hidroxiopropil]carbámico (1,7 g, 3,3 mmol), seguido del procedimiento de purificación 1, se produce el compuesto del título.

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,02-7,95 (sa, 4H), 7,40 (dd,  $J = 7,6, 8,0$  Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 2H), 3,08 (dt,  $J = 2,4, 6,8$  Hz, 1H), 3,40-3,3 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,17 (dd,  $J = 4$  Hz, 1H), 3,08 (dd, 6,8, 14,4 Hz, 1H), 2,9-2,76 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

MS (m/e): 407 (M+1).

Ejemplo 510 **Hidrocloruro de 2-[(2S,3R)-3-amino-4-(2-fluorofenil)-2-hidroxiobutil]-N-*terc*-butil-4-fluorobenzamida**Etapa A:**Éster *terc*-butílico del ácido [(R)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-fluorofenil)-1-(2-fluorobencil)-2-oxopropil]carbámico**

- 15 Utilizando el procedimiento general 2 con el éster *terc*-butílico del ácido [(R)-2-(2-fluorofenil)-1-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico (1,6 g, 3,9 mmol) y N-*terc*-butil-4-fluoro-2-metilbenzamida (3,0 g, 14 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

MS (m/e): 475 (M+1).

20 Etapa B:**Éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-fluorofenil)-1-(2-fluorobencil)-2-hidroxiopropil]carbámico**

- 25 Utilizando el procedimiento general 3 con el éster *terc*-butílico del ácido [(R)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-fluorofenil)-1-(2-fluorobencil)-2-oxopropil]carbámico (1,8 g, 3,8 mmol) y una purificación mediante una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

MS (m/e): 477 (M+1)

Etapa C:**Hidrocloruro de 2-[(2S,3R)-3-amino-4-(2-fluorofenil)-2-hidroxiobutil]-N-*terc*-butil-4-fluorobenzamida**

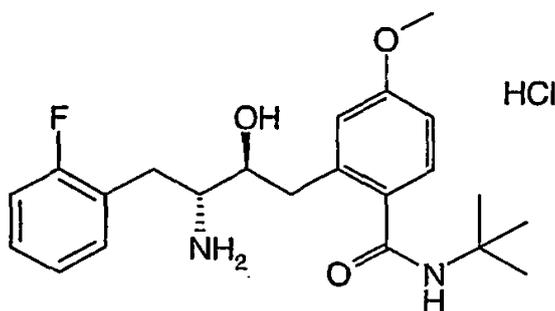
Utilizando el procedimiento de desprotección general 1 con el éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-fluorofenil)-1-(2-fluorobencil)-2-hidroxiopropil]carbámico (1,3 g, 2,7 mmol) se produce el compuesto del título.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,51-7,27 (m, 3H), 7,24-6,98 (m, 4H), 4,11-3,98 (m, 1H), 3,64-3,51 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,03-2,87 (m, 3H), 1,43 (s, 9H).

MS (m/e): 377 (M+1).

#### Ejemplo 6

#### **Hidrocloreto de 2-[(2S,3R)-3-amino-4-(2-fluorofenil)-2-hidroxiutil]-N-*terc*-butil-4-metoxibenzamida**



#### Etapa A:

10 **Éster *terc*-butílico del ácido [(R)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-metoxifenil)-1-(2-fluorobencil)-2-oxopropil]carbámico**

15 Utilizando el procedimiento general 2 con el éster *terc*-butílico del ácido [(R)-2-(2-fluorofenil)-1-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico (1,4 g, 4,29 mmol) y N-*terc*-butil-4-metoxi-2-metilbenzamida (2,8 g, 13 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

MS (m/e): 487 (M+1)

#### Etapa B:

20 **Éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-metoxifenil)-1-(2-fluorobencil)-2-hidroxiopropil]carbámico**

Utilizando el procedimiento general 3 con el éster *terc*-butílico del ácido [(R)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-metoxifenil)-1-(2-fluorobencil)-2-oxopropil]carbámico (1,7 g, 3,5 mmol) y una purificación mediante una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

25 MS (m/e): 489 (M+1)

#### Etapa C:

#### **Hidrocloreto de 2-[(2S,3R)-3-amino-4-(2-fluorofenil)-2-hidroxiutil]-N-*terc*-butil-4-metoxibenzamida**

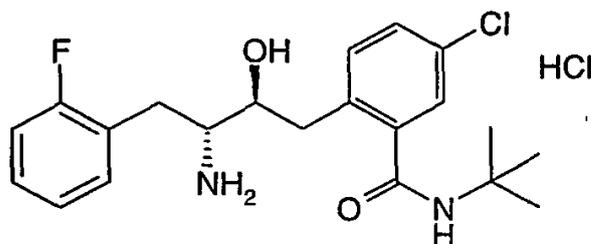
30 Utilizando el procedimiento de desprotección general 1 con el éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-5-metoxifenil)-1-(2-fluorobencil)-2-hidroxiopropil]carbámico (0,25 g, 0,5 mmol) se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,40-7,34 (m, 3H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,87 (dt,  $J = 9,5, 2,4$  Hz, 2H), 4,05-4,02 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,24 (dd,  $J = 14,6, 5,1$  Hz, 1H), 3,03-2,87 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

MS (m/e): 389 (M+1).

### Ejemplo 7

#### 5 Hidrocloruro de 2-[(2S,3R)-3-amino-4-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-butil]-N-*terc*-butil-5-clorobenzamida



#### Etapa A:

#### Éster *terc*-butílico del ácido [(R)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-4-clorofenil)-1-(2-fluorobencil)-2-oxopropil] carbámico

10 Utilizando el procedimiento general 2 con el éster *terc*-butílico del ácido [(R)-2-(2-fluorofenil)-1-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico (1,56 g, 4,8 mmol) y N-*terc*-butil-5-cloro-2-metilbenzamida (3,25 g, 14 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

MS (m/e): 491 (M+1)

#### 15 Etapa B:

#### Éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-4-clorofenil)-1-(2-fluorobencil)-2-hidroxi-propil] carbámico

20 Utilizando el procedimiento general 3 con el éster *terc*-butílico del ácido [(R)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-4-clorofenil)-1-(2-fluorobencil)-2-oxopropil]carbámico (0,30 g, 0,7 mmol) y una purificación mediante una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

MS (m/e): 493 (M+1)

#### Etapa C:

#### Hidrocloruro de 2-[(2S,3R)-3-amino-4-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-butil]-N-*terc*-butil-5-clorobenzamida

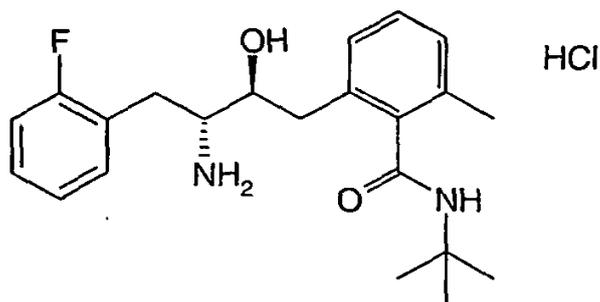
25 Utilizando el procedimiento de desprotección general 1 con el éster *terc*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*terc*-butilcarbamoil-4-clorofenil)-1-(2-fluorobencil)-2-hidroxi-propil]carbámico (0,45 g, 0,9 mmol) se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,08 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 5H), 7,13-7,06 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,16 (dd,  $J = 14,5, 4,1$  Hz, 1H), 2,89 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 2,84 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

30 MS (m/e): 393 (M+1).

### Ejemplo 8

#### Hidrocloruro de 2-[(2S,3R)-3-amino-4-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-butil]-N-*terc*-butil-6-metilbenzamida

Etapa A:**Éster *tert*-butílico del ácido [(R)-3-(2-*tert*-butilcarbamoil-3-metilfenil)-1-(2-fluorobencil)-2-oxopropil] carbámico**

5 Utilizando el procedimiento general 2 con el éster *tert*-butílico del ácido [(R)-2-(2-fluorofenil)-1-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico (2,65 g, 8,1 mmol) y *N-tert*-butil-2,6-dimetilbenzamida (5,0 g, 24 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

MS (m/e): 471 (M+1)

10 Etapa B:**Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*tert*-butilcarbamoil-3-metilfenil)-1-(2-fluorobencil)-2-hidroxiopropil] carbámico**

15 Utilizando el procedimiento general 3 con el éster *tert*-butílico del ácido [(R)-3-(2-*tert*-butilcarbamoil-3-metilfenil)-1-(2-fluorobencil)-2-oxopropil]carbámico (1,8 g, 3,8 mmol) y una purificación mediante una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

MS (m/e): 473 (M+1)

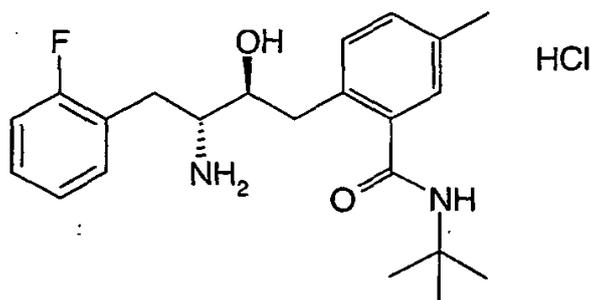
Etapa C:**Hidrocloreto de 2-[(2S,3R)-3-amino-4-(2-fluorofenil)-2-hidroxiutil]-*N-tert*-butil-6-metilbenzamida**

20 Utilizando el procedimiento de desprotección general 1 con el éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*tert*-butilcarbamoil-3-metilfenil)-1-(2-fluorobencil)-2-hidroxiopropil]carbámico (0,90 g, 1,9 mmol) se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,36 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,24-7,14 (m, 5H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

25 MS (m/e): 393 (M+1).

Ejemplo 9**Hidrocloreto de 2-[(2S,3R)-3-amino-4-(2-fluorofenil)-2-hidroxiutil]-*N-tert*-butil-5-metilbenzamida**

Etapa A:**Éster *tert*-butilico del ácido [(R)-3-(2-*tert*-butilcarbamoil-4-metilfenil)-1-(2-fluorobencil)-2-oxopropil] carbámico**

5 Utilizando el procedimiento general 2 con el éster *tert*-butilico del ácido [(R)-2-(2-fluorofenil)-1-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico (2,15 g, 6,6 mmol) y *N-tert*-butil-2,5-dimetilbenzamida (4,0 g, 20 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

MS (m/e): 471 (M+1)

10 Etapa B:**Éster *tert*-butilico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*tert*-butilcarbamoil-4-metilfenil)-1-(2-fluorobencil)-2-hidroxiopropil] carbámico**

15 Utilizando el procedimiento general 3 con el éster *tert*-butilico del ácido [(R)-3-(2-*tert*-butilcarbamoil-4-metilfenil)-1-(2-fluorobencil)-2-oxopropil]carbámico (1,4 g, 2,9 mmol) y una purificación mediante una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

MS (m/e): 473 (M+1)

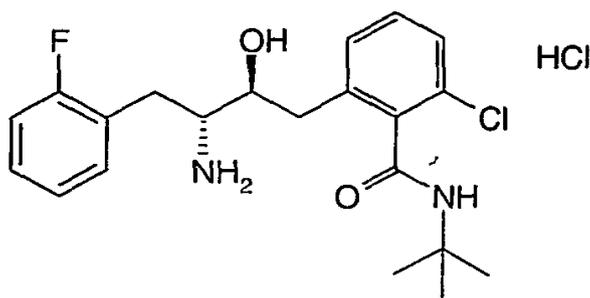
Etapa C:**Hidrocloruro de 2-[(2S,3R)-3-amino-4-(2-fluorofenil)-2-hidroxiutil]-*N-tert*-butil-5-metilbenzamida**

20 Utilizando el procedimiento de desprotección general 1 con el éster *tert*-butilico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*tert*-butilcarbamoil-4-metilfenil)-1-(2-fluorobencil)-2-hidroxiopropil]carbámico (1,1 g, 2,3 mmol) se produce el compuesto del título.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 7,39-7,34 (m, 2H), 7,25-7,12 (m, 5H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,50 (dt, J = 9,0, 3,9 Hz, 1H), 3,23 (dd, J = 14,6, 3,9 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 11,3, 8,1 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

MS (m/e): 373 (M+1).

Ejemplo 10**Hidrocloruro de 2-[(2S,3R)-3-amino-4-(2-fluorofenil)-2-hidroxiutil]-*N-tert*-butil-6-clorobenzamida**

Etapa A:**Éster *tert*-butílico del ácido [(R)-3-(2-*tert*-butilcarbamoil-3-clorofenil)-1-(2-fluorobencil)-2-oxopropil] carbámico**

5 Utilizando el procedimiento general 2 con el éster *tert*-butílico del ácido [(R)-2-(2-fluorofenil)-1-(metoximetilcarbamoil)etil]carbámico (1,5 g, 4,6 mmol) y *N-tert*-butil-2-cloro-6-metilbenzamida (1,5 g, 4,6 mmol), seguido de una purificación utilizando una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

MS (m/e): 491 (M+1)

10 Etapa B:**Éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*tert*-butilcarbamoil-3-clorofenil)-1-(2-fluorobencil)-2-hidroxiopropil] carbámico**

15 Utilizando el procedimiento general 3 con el éster *tert*-butílico del ácido [(R)-3-(2-*tert*-butilcarbamoil-3-clorofenil)-1-(2-fluorobencil)-2-oxopropil]carbámico (1,6 g, 3,3 mmol) y una purificación mediante una cromatografía en columna de resolución rápida de gel de sílice, se produce el compuesto del título.

RMN de  $^1\text{H}$

MS (m/e): 493 (M+1)

Etapa C:**Hydrocloruro de 2-[(2S,3R)-3-amino-4-(2-fluorofenil)-2-hidroxiutil]-*N-tert*-butil-6-clorobenzamida**

20 Utilizando el procedimiento de desprotección general 1 con el éster *tert*-butílico del ácido [(1R,2S)-3-(2-*tert*-butilcarbamoil-3-clorofenil)-1-(2-fluorobencil)-2-hidroxiopropil]carbámico (980 mg, 2,0 mmol) se produce el compuesto del título.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16 (s, 2H), 7,36 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,26-7,16 (m, 4H), 7,07-6,97 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,16 (dd, J = 14,3, 4,3 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 29,3, 9,4 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

MS (m/e): 393 (M+1).

El compuesto de fórmula I se formula preferiblemente en una forma de dosificación unitaria antes de la administración. Por tanto, otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 Las presentes composiciones farmacéuticas se preparan mediante procedimientos conocidos, utilizando ingredientes muy conocidos y fácilmente disponibles. Cuando se fabrican las formulaciones de la presente invención, el ingrediente activo (compuesto de fórmula I) normalmente se utilizará mezclado con un vehículo, o diluido por un vehículo, o encerrado dentro de un vehículo, que puede estar en forma de una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. Cuando el vehículo actúa como diluyente puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa

como vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, trociscos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, en aerosol (como un sólido o en un medio líquido), cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios, disoluciones inyectable estériles, y polvos envasados estériles.

5 Algunos ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe acuoso, metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato de magnesio, y aceite mineral. Las formulaciones también pueden contener agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulgentes y suspensores, agentes conservantes, agentes edulcorantes, o agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo después de la administración al paciente.

15 Las composiciones de la presente invención pueden formularse en una forma de liberación sostenida para proporcionar la velocidad de liberación controlada de cualquiera o más de los componentes o ingredientes activos para optimizar sus efectos terapéuticos, es decir, la actividad antihistamínica y similares. Las formas de dosificación adecuadas para la liberación sostenida incluyen comprimidos en capas que contienen capas de distinta velocidad de disgregación, o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas de los componentes activos y con forma de comprimido o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas encapsuladas o impregnadas.

20 Las preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo pueden mencionarse el agua o disoluciones de agua-propilenglicol para inyecciones parenterales, o la adición de edulcorantes u opacificantes para disoluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir disoluciones para la administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir disoluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

25 Para preparar supositorios, en primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, tales como mantequilla de cacao, y el ingrediente activo se dispersa de forma homogénea en su interior mediante agitación o un mezclado similar. La mezcla homogénea fundida entonces se vierte en moldes con un tamaño conveniente, se deja enfriar y, con ello, solidificar.

30 También se incluyen preparaciones en forma sólida previstas para convertirse, un poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para la administración oral o parenteral. Estas formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas puede tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones, y pueden incluirse en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito, tal como es habitual en la técnica para este fin.

35 Preferiblemente, el compuesto se administra por vía oral.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En esta forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de un tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el objetivo deseado.

40 La cantidad de la composición activa de la invención en una unidad de dosis de preparación en general puede variar o ajustarse de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 1.000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 950 miligramos, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 miligramos, y generalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 miligramos, según la aplicación concreta. La dosificación real empleada puede variar dependiendo de la edad, el sexo y el peso del paciente, y de la gravedad del trastorno que se está tratando. Estas técnicas son muy conocidas por los expertos en la técnica. En general, la forma de dosificación oral humana que contiene los ingredientes activos puede administrarse 1 o 2 veces diarias.

45 El perfil farmacológico de los presentes compuestos puede demostrarse como sigue:

Ensayo de la actividad de DPIV recombinante humana

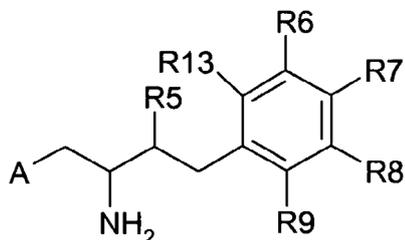
5 El ensayo de DPIV utiliza un ensayo de punto final fluorométrico (excitación a 355 nm; emisión a 460 nm), una enzima DPIV recombinante humana enriquecida (21,3  $\mu\text{U}/\mu\text{l}$ ), y Gly-Pro-AMC (Bachem I-1225) como sustrato (0,2  $\mu\text{M}$ ). La DPIV segregada (que carece de anclaje a membrana) se enriquece a partir del sobrenadante de un cultivo de células HEK293 mediante ultrafiltración, ultracentrifugación, y cromatografía de exclusión molecular. Los valores de CI50 de los compuestos se calculan basándose en una curva de respuesta a la concentración de 12 puntos. Cada concentración se mide por duplicado. El ensayo se valida mediante conformidad y variabilidad de placa, variabilidad interplaca, ventana de señal, y ración significativa mínima de CI50. Se calcula un MSR basándose en un análisis de ensayo/reensayo y un análisis retrospectivo. El valor de MSR es 1,8.

10 Utilizando este ensayo, los compuestos preferidos de la invención descritos en los ejemplos muestran actividad con una CI50 menor o igual a 100  $\mu\text{M}$ .

Ejemplo	CI50 ( $\mu\text{M}$ )
6	0,098
7	0,134

REIVINDICACIONES

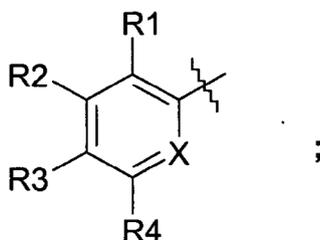
1.- Un compuesto de fórmula I:



(I)

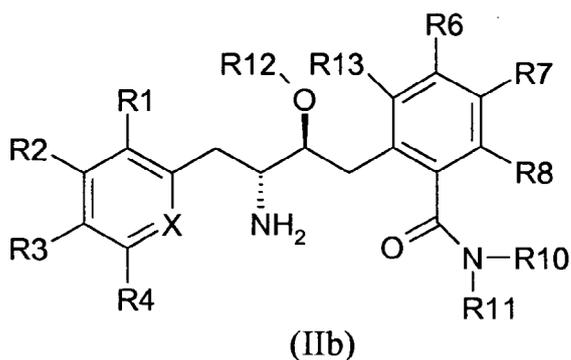
o su sal farmacéuticamente aceptable;

en la que A es:



- 5 R1 se selecciona de H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CN e hidroxí;
- R2, R3, y R4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, metilo, etilo, metoxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>, CN e hidroxí;
- X se selecciona de CH, CF y N;
- R5 es -OR<sub>12</sub>;
- 10 R6 se selecciona de H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN e hidroxí, o R6 y R7 se combinan para formar un anillo carbocíclico de 5-8 miembros o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de metoxi, Cl, F, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>;
- 15 R7 y R8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CN e hidroxí, o R7 y R8 se combinan para formar un anillo carbocíclico de 5-8 miembros o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de metoxi, Cl, F, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>;
- R9 es -C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>;
- 20 R10 y R11 se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo y (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, o R10 y R11 se combinan con N para formar un heterociclo de 4 a 8 miembros;
- en la que R7, R8, R10 o R11 son arilo, heteroarilo, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo o (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, estando los sustituyentes arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados de metoxi, Cl, F, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>;
- R12 se selecciona de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;
- 25 R13 se selecciona de H, halógeno, metilo, etilo, metoxi, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>, CN e hidroxí;
- con la condición de que cuando X es CH, al menos uno de R1, R2, R3 o R4 no es H.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula IIb:



o su sal farmacéuticamente aceptable.

- 3.- Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R1 y R4 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>, y R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, F y Cl.
- 5 4.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R6, R7, R8 y R13 se seleccionan independientemente de H, F, Cl, CH<sub>3</sub> y OCH<sub>3</sub>.
- 5.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R10 y R11 se seleccionan independientemente de H, metilo, isopropilo, t-butilo, fenilo, bencilo, 1-metilbencilo y 1,1-dimetilbencilo, en el que dichos sustituyentes fenilo y bencilo están opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de metoxi, Cl, F, CH<sub>3</sub> y CF<sub>3</sub>.
- 10 6.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R10 es H, y R11 es t-butilo.
- 7.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que X es CH, y R12 es H.
- 8.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 9.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como un medicamento.
- 15 10.- El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno seleccionado de la diabetes de tipo II, la obesidad, la hiperglicemia, y un trastorno lipídico.