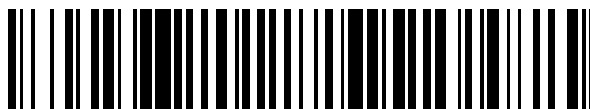


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 500 050**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2011** **E 11785979 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.07.2014** **EP 2578586**

54 Título: **Derivados de hexahidropirrol[3,4-b]pirrol, métodos de preparación y usos farmacéuticos de los mismos**

30 Prioridad:

24.05.2010 CN 201010181149

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.09.2014

73 Titular/es:

**SHANGHAI SUN-SAIL PHARMACEUTICAL
SCIENCE & TECHNOLOGY CO., LTD (100.0%)
4F-5F, 7 BLDG 1690Ln Cailun Rd Zhangjiang Hi-
Tech Park
Shanghai 201203, CN**

72 Inventor/es:

**LU, PENG;
ZHANG, RUI;
YU, WANSONG;
ZHU, MINGJIE y
CHEN, YILANG**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 500 050 T3

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

Descripción

Derivados de hexahidropirrol[3,4-b]pirrol, métodos de preparación y usos farmacéuticos de los mismos

5 Campo técnico

10 La presente invención se refiere a un nuevo tipo de derivados de hexahidropirrol[3,4-b]pirrol que son inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV). La presente invención además se refiere a los métodos de preparación de dichos derivados para usar en el tratamiento y prevención de enfermedades asociadas con la dipeptidil peptidasa IV tales como la diabetes (particularmente la diabetes de tipo II), la obesidad y la hiperlipemia. Esta invención además se refiere a las composiciones de estos derivados y dichas composiciones para usar en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con la dipeptidil peptidasa IV.

15 Antecedentes de la técnica

15 La diabetes mellitus es un tipo de trastorno metabólico de carbohidratos, grasa y proteínas debido a la falta de insulina o resistencia a la insulina y un grupo de síndromes fundamentalmente caracterizados por la hiperglicemia crónica (concentración de glucosa en ayuno > 130 mg/dl) y glucosuria. La hiperglicemia sostenida podría causar la ocurrencia de muchas complicaciones, tales como retinopatía, lesiones renales, lesiones del sistema nervioso y complicaciones de los vasos sanguíneos, en las que las complicaciones cardiovasculares son especialmente la causa principal que conduce a la muerte o discapacidad de los pacientes diabéticos, así controlar el nivel de glucosa en sangre de los pacientes es muy importante para demorar o bloquear la ocurrencia de complicaciones.

20 La diabetes tipo II es un tipo común de enfermedad crónica principalmente caracterizada por la hiperglicemia que ocurre acompañando la resistencia a la insulina, la disminución relativa de la secreción de insulina dentro del cuerpo y el aumento de la gluconeogénesis del hígado. [Exp. Opin. Ther. Patents, 2003, 13(4), 99-51].

25 En la actualidad, los fármacos para tratar la diabetes tipo II principalmente incluyen insulina, biguanida tal como la metformina, sulfonilurea tal como glimepirida, inhibidores de glicosidasa tales como acarbosa, repaglinidas tales como rosiglitazona. Pero adicionalmente al efecto terapéutico limitado, todos esos fármacos poseen efectos adversos aparentes.

30 Por lo tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar un fármaco novedoso, más eficaz y seguro para tratar la diabetes. Se encuentran en estudio muchos nuevos objetivos de tratamiento en los que los resultados a partir de los estudios farmacéuticos con dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) como objetivo son particularmente excelentes. [Medicinal Research Review, 2009, 29(1), 125-195].

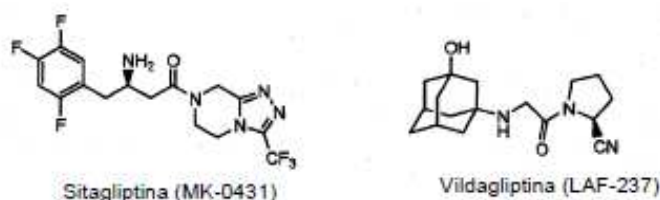
35 El péptido-1 tipo glucagón (GLP-1) se secreta por las células α de los islotes pancreáticos y las células intestinales L que pueden aumentar la secreción de insulina dependientemente de la glucosa y aumentar la biosíntesis de insulina, por lo que el uso de GLP-1 para tratar la diabetes causa gran interés en los científicos. Adicionalmente a aumentar la secreción de insulina, GLP-1 además tiene muchas funciones fisiológicas tales como facilitar la proliferación de las células β , prevenir la apoptosis de las células β , inhibir la producción de glucagón y glucógeno, controlar el apetito, disminuir la velocidad del vaciamiento gastrointestinal, proteger las células nerviosas y similares [Trends Endocrinol Metab, 1999, 10(6), 229-235]. GLP-1 es un polipéptido que contiene 30 amino ácidos, la glucosa y la grasa pueden estimular su liberación. Estas propiedades de GLP-1 hace de él un fármaco ideal para la diabetes. El goteo *i.v.* continuo de GLP-1 puede disminuir el nivel de glucosa en sangre del paciente, siendo eficaz incluso para pacientes en los que falló la terapia por sulfonilurea, pero una única inyección subcutánea es ineficaz, e inyecciones subcutáneas continuas por 6 semanas darían el resultado ideal. La causa de este fenómeno es que la vida media del GLP-1 *in vivo* es solamente varios minutos y el GLP-1 puede degradarse rápidamente por dipeptidil peptidasa (DPP-IV) endógena y perder su actividad de aumentar la secreción de insulina al cortarse el dipéptido N-terminal. [Expert Opin. Investing. Drugs, 2004, 13(9), 1091-1102]. DPP-IV generalmente se distribuye en el cuerpo y es la principal enzima metabólica de GLP-1 que juega un importante papel en regular la actividad de GLP-1. Por lo tanto, compuestos activos que puedan inhibir DPP-I, es *decir.*, inhibidores de DPP-IV pueden aumentar el efecto de GLP-1 (glucoquinina intestinal) y se pretende que sean fármacos terapéuticos novedosos para la diabetes tipo II.

40 Adicionalmente, el inhibidor de DPP-IV además tiene muchas funciones tales como facilitar la proliferación de las células β , prevenir la apoptosis de las células β , inhibir la producción de glucagón y glucógeno, suprimir el apetito, no aumentar el peso corporal, disminuir la velocidad del vaciamiento gastrointestinal, proteger las células nerviosas y similares [Trends Endocrinol Metab, 1999, 10(6), 229-235]. Por lo tanto, el inhibidor de DPP-IV además puede usarse para tratar varias

enfermedades asociadas con la dipeptidil peptidasa tales como la obesidad y la hiperlipemia Diabetologia, 2007, 50(6), 1148-1155; Regul Pept, 2008, 31(1), 108-113].

Referencias y patentes existentes describieron una gran cantidad de inhibidores de DPP-IV [Current Medicinal Chemistry, 1999, 6, 311-327; Biochemistry 1999, 38, 11597-11603; Expert Opin. Ther. Patents, 2003, 13(4), 499-510; Expert Opin. Investing. Drugs, 2005, 15(10), 1387-1407]. El documento WO-00/34241 describió los compuestos 2-cianopirrolidinas-N-sustituidas que tienen actividad inhibitoria de DPP-IV en la que la porción adamantina está mon-sustituida o simplemente alquil-sustituida. Estados Unidos-2003/0 100 563 describió los inhibidores de DPP-IV β -amino heterocíclicos para el tratamiento de la diabetes. El documento WO-03/057666 describió los inhibidores de DPP-IV 2-cianopirroles ciclopropanados. Estados Unidos-2004/0 171 848 describió una serie de compuestos 2-cianopirrol que contienen cadena lateral difenilo. El documento WO-2005/095381 describió un tipo de inhibidores de DPP-IV 2,4-dioxi-3,4-dihidropirimidinas con nueva estructura.

Los inhibidores de DPP-IV Sitagliptina (MK-0431) y Vildagliptina (LAF-237) que vinieron al mercado en Estados Unidos y Europa respectivamente se usaron para tratar la diabetes.

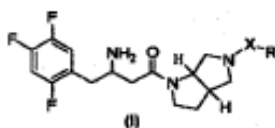


Sin embargo, entre las tecnologías existentes, la actividad inhibitoria de estos compuestos contra la dipeptidil peptidasa no es satisfactoria y su habilidad de reducir el nivel de glucosa en sangre y HbA_{1c} es más bajo que el de la metformina.[Medicinal Research Review, 2009, 29(1), 125-195]. En vista de esto, existe una necesidad urgente en la materia de desarrollar un inhibidor de dipeptidil peptidasa con una actividad más potente y más alta selectividad con el objetivo de tratar varias enfermedades asociadas con la dipeptidil peptidasa (DPP-IV).

RESUMEN DE LA INVENCION

El objetivo de la presente invención es proporcionar un tipo de inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) novedoso, métodos de preparación y usos de los mismos.

En el primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), o varios isómeros ópticos, varias formas cristalinas, sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos;



en donde

X se selecciona de los siguientes grupos:

- (1) alquilideno de -C₁-C₃;
- (2) -C(O)-;
- (3) -S(O)₂-;
- (4) -C(O)O-;
- (5) -C(O)NR¹-;

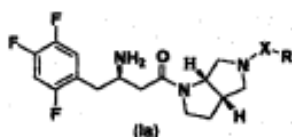
R se selecciona de los siguientes grupos:

- (1) H;
- (2) alquilo de C₁-C₆, el cual es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del siguiente grupo: flúor, cloro o hidroxilo;
- (3) cicloalquilo de C₃-C₆, el cual es insustituido o sustituido por uno a dos sustituyentes seleccionados del siguiente grupo: alquilo de C₁-C₃, flúor, cloro, hidroxilo, ciano, C(O)NH₂;
- (4) fenilo, el cual es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del siguiente grupo que consiste de: alquilo de C₁-C₃, flúor, cloro, ciano, S(O)₂R²;
- (5) heterociclo de 6 miembros que contiene 1-2 átomos independientemente seleccionados de átomos de N, el heterociclo de 6 miembros mencionado anteriormente es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los siguientes: alquilo de C₁-C₃, flúor, cloro, ciano, S(O)₂R²;

en donde, R¹ representa H o alquilo de C₁-C₃;

R² es alquilo de C₁-C₃.

En otro ejemplo preferido, la presente invención proporciona el compuesto estereoquímicamente preferido de la fórmula general (Ia).



en donde

X se selecciona de los siguientes grupos:

- (1) alquilideno de -C₁-C₃;
- (2) -C(O)-;
- (3) -S(O)₂-;
- (4) -C(O)O-;
- (5) -C(O)NR¹-;

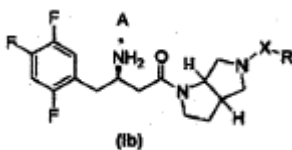
R se selecciona de los siguientes grupos:

- (1) H;
- (2) alquilo de C₁-C₆, el cual es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del siguiente grupo: flúor, cloro o hidroxilo;
- (3) cicloalquilo de C₃-C₆, el cual es insustituido o sustituido por uno a dos sustituyentes seleccionados del siguiente grupo: alquilo de C₁-C₃, flúor, cloro, hidroxilo, ciano, C(O)NH₂;
- (4) fenilo, el cual es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del siguiente grupo: alquilo de C₁-C₃, flúor, cloro, ciano, S(O)₂R²;
- (5) heterociclo de 6 miembros que contiene 1-2 átomos independientemente seleccionados de átomos de N, el heterociclo de 6 miembros mencionado anteriormente es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de los siguientes: alquilo de C₁-C₃, flúor, cloro, ciano, S(O)₂R²;

en donde, R¹ representa H o alquilo de C₁-C₃;

R² es alquilo de C₁-C₃.

En otro ejemplo preferido, la presente invención proporciona formas de sales de los compuestos de la fórmula general (Ia), tal como la fórmula general (Ib);



en donde, A se selecciona del radical ácido (parte de los aniones) del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, etc. En otro ejemplo preferido, dichas sales se seleccionan preferentemente de ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico.

Los compuestos de la presente invención contienen 3 átomos de carbono asimétricos, por lo tanto la fórmula (I) incluye una única forma ópticamente activa, un único enantiómero, un único diastereómero, mezclas de diastereómeros y mezclas de racematos.

En otro ejemplo preferido, dicho X se selecciona de -C(O)-.

En otro ejemplo preferido, dicho R se selecciona de: alquilo de C₁-C₆, el cual es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del siguiente grupo que consiste de: flúor, cloro o hidroxilo; y cicloalquilo de C₃-C₆, el cual es insustituido o sustituido por uno a dos sustituyentes seleccionados del siguiente grupo: alquilo de C₁-C₃, flúor, cloro, hidroxilo, ciano, C(O)NH₂:

En otro ejemplo preferido, dicho R¹ es H o alquilo de C₁-C₃ insustituido.

En otro ejemplo preferido, dicho R² es alquilo de C₁-C₃ insustituido.

En otro ejemplo preferido, dicho compuesto se selecciona del siguiente grupo: los compuestos mostrados en la Tabla 1 o las sales de estos.

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, que comprende excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables y los mencionados anteriormente compuestos de la presente invención, o varios isómeros ópticos, varias formas cristalinas, sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos.

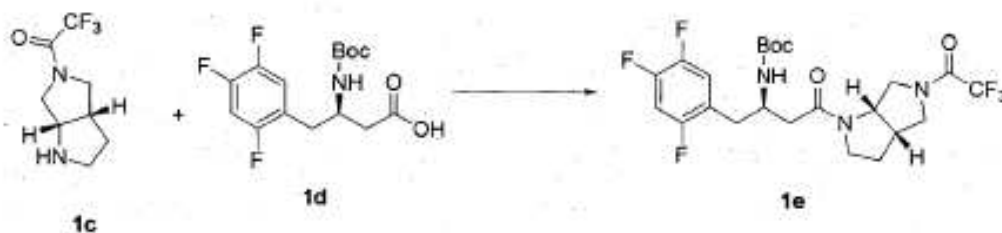
En el tercer aspecto de la presente invención, esta proporciona el uso de los anteriormente mencionados compuestos, o varios isómeros ópticos, varias formas cristalinas, sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos que pueden usarse para la fabricación de inhibidores de DPP-IV.

En el cuarto aspecto de la presente invención, esta proporciona los usos de los compuestos mencionados anteriormente de la presente invención, o varios isómeros ópticos, varias formas cristalinas, sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, que pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención y remisión de enfermedades asociadas con DPP-IV.

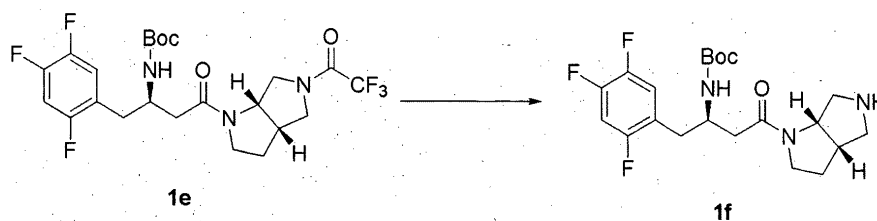
En otro ejemplo preferido, dichas enfermedades relacionadas con DPP-IV se seleccionan de diabetes, obesidad e hiperlipemia.

En el quinto aspecto de la presente invención, esta proporciona un método para la fabricación de los compuestos mencionados anteriormente de la presente invención, o varios isómeros ópticos, varias formas cristalinas, sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, en donde, dicho método incluye las siguientes etapas:

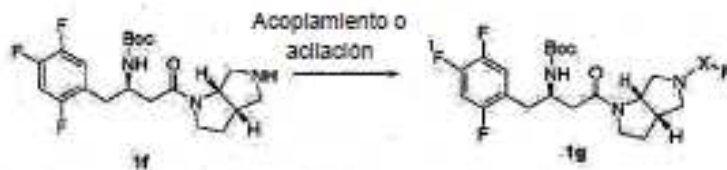
(a) en los disolventes inertes, el compuesto de la fórmula (1c) se pone a reaccionar con el compuesto de la fórmula (1d) bajo las condiciones de acoplamiento del péptido para dar el compuesto de la fórmula (1e),



- (b) en los disolventes inertes, el compuesto de la fórmula 1e se pone para separar el grupo protector trifluoroacetilo bajo condiciones básicas para dar el compuesto de la fórmula (1f),



- (c) en los disolventes inertes, el compuesto de la fórmula 1f se pone para dar el compuesto de la fórmula (1g) por reacción de acoplamiento o reacción de acilación,



- (d) en los disolventes inertes, el compuesto de la fórmula (1a) se produce al separar el grupo protector en presencia de ácido;



En las fórmulas anteriores,

X se selecciona de los siguientes grupos:

- (1) alquilideno de $-C_1-C_3$;
- (2) $-C(O)-$;
- (3) $-S(O)_2-$;
- (4) $-C(O)O-$;
- (5) $-C(O)NR^{1-}$;

R se selecciona de los siguientes grupos:

(1) H;

(2) alquilo de C₁-C₆, el cual es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del siguiente grupo: flúor, cloro o hidroxilo;

(3) cicloalquilo de C₃-C₆, el cual es insustituido o sustituido por uno a dos sustituyentes seleccionados del siguiente grupo: alquilo de C₁-C₃, flúor, cloro, hidroxilo, ciano, C(O)NH₂;

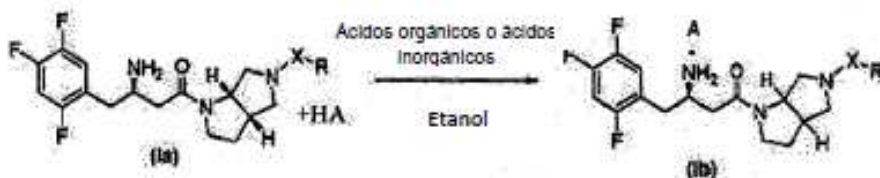
(4) fenilo, el cual es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de los siguientes: alquilo de C₁-C₃, flúor, cloro, ciano, S(O)₂R²;

(5) heterociclo de 6 miembros que contiene 1-2 átomos independientemente seleccionados de átomos de N, el heterociclo de 6 miembros mencionado anteriormente es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de los siguientes: alquilo de C₁-C₃, flúor, cloro, ciano, S(O)₂R²;

en donde, R¹ representa H o alquilo de C₁-C₃;

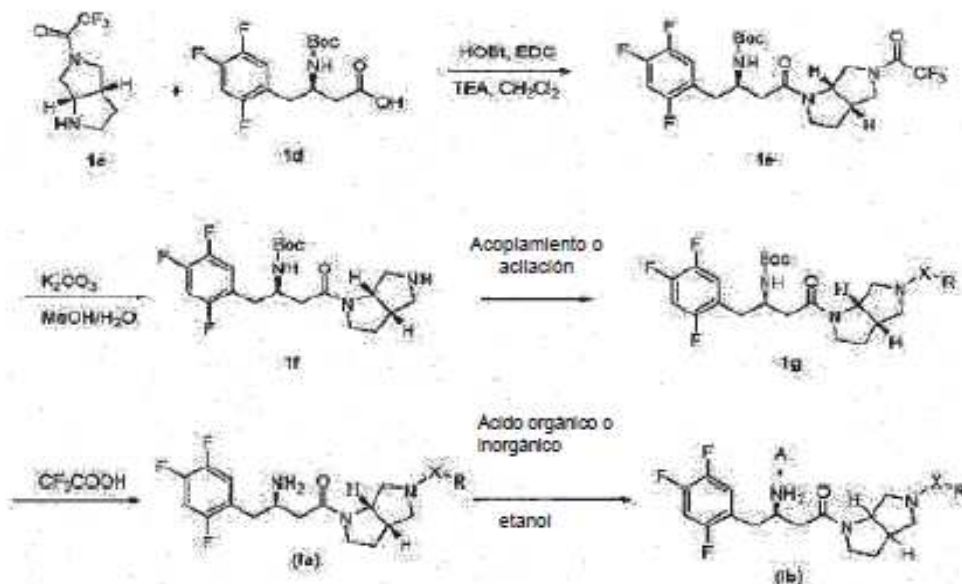
R² es alquilo de C₁-C₃.

En otro ejemplo preferido, dicho método además incluye la etapa (e) que es hacer al compuesto de la fórmula (Ia) reaccionar con ácido HA para dar la forma de sal (Ib) de (Ia):



en donde, A representa el radical ácido del ácido inorgánico u orgánico.

En otro ejemplo preferido, dicho método incluye: en la solución inerte y bajo condiciones estándar de acoplamiento del péptido, el compuesto de la fórmula 1c se pone a reaccionar con el compuesto de la fórmula 1d, y después se separa el trifluoroacetilo bajo condiciones básicas, acoplamiento, se separa el grupo de protección Boc bajo condiciones ácidas para dar el compuesto de la fórmula (Ia), después se forma la sal con ácido para generar la fórmula (Ib).



en donde, R, A y X se describen como anteriormente.

Descripción detallada de la invención

Los presentes inventores sintetizaron un gran número de compuestos por amplios y minuciosos estudios y extensivas investigaciones de la relación estructura-actividad y llevaron a cabo mucho trabajo de investigación sistemático tal como tamizaje *in vitro*, selectividad, metabolismo, actividad de disminución de glucosa *in vivo*, descubrieron primeramente que el compuesto de la fórmula (I) tiene una fuerte actividad inhibitoria contra DPP-IV, particularmente adecuado como inhibidor de DPP-IV. El presente inventor logró la presente invención sobre estas bases.

Definiciones

A menos que específicamente se indique de cualquier otra forma, los siguientes términos usados en la descripción y las reivindicaciones tienen los significados que se exponen más abajo:

"Alquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados alifáticos saturados, que incluyen grupos de cadena lineal y cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Se prefiere alquilo de tamaño medio que contiene 1-6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, 2- propilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, 2,2-dimetilpropilo, fenilo, *etc.* El alquilo inferior que contiene 1 a 4 átomos de carbono es más preferido, tal como metilo, etilo, propilo, 2- propilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, *etc.*

"Alquilideno" se refiere a la cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que contiene de 1-6 átomos de carbono. Se prefiere alquilideno de tamaño medio que contiene 1-6 átomos de carbono, tales como metilideno, etilideno, propilideno.

"Cicloalquilo" se refiere al anillo monocíclico todo carbón de 3 a 8 miembros, fundido todo carbón 5/6 miembros o 6/6 miembros o al grupo de anillo fundido multicíclico, en donde uno o más anillos pueden contener uno o más dobles enlaces, pero ninguno de ellos tiene un sistema de electrón- π completo conjugado. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexano, ciclohexadieno, adamantano, cicloheptano, cicloheptatrieno y similares. Ciclopropilo y ciclobutilo son más preferidos.

"Fenilo" se refiere a un grupo que contiene al menos un anillo aromático, es *decir*, anillo aromático que contiene un sistema de electrón- π conjugado, que incluye arilo carbocíclico, heteroarilo.

"Heterociclo" se refiere al arilo que contiene 1-3 heteroátomos como átomos del anillo y los otros átomos del anillo son carbono, el heteroátomo incluye O, S y N. Dicho anillo puede ser un anillo de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de grupo arilo heterocíclico incluyen pero no se limitan a furilo, tienilo, piridil, pirrol, N-alquilpirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiazolilo, triazolilo, triazinilo y similares

Ingredientes activos

Como se usa en la presente, "compuesto de la presente invención" significa el compuesto de la fórmula (I). Este término además incluye varias formas cristalinas, sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del compuesto de la fórmula (I).

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, y así existir en forma de racemato, mezcla racémica, enantiómero individual, diastereoisómero compuesto y diastereómero individual. Los centros asimétricos que pueden existir dependen de las propiedades de varios sustituyentes en la molécula. Cada uno de tales centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos, y todos los posibles isómeros ópticos y mezclas de diastereómeros así como compuestos puros o parcialmente puros se incluyen en el alcance de la invención. La presente invención pretende incluir todas las formas isoméricas de estos compuestos.

Los compuestos de la presente invención tienen uno o más átomos de carbono asimétricos, por lo tanto la fórmula (I) incluye racemato, mezcla racémica, enantiómero individual, compuesto diastereoisómero y diastereómero individual.

Como se usa en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" no supone ninguna limitación mientras que la sal sea farmacéuticamente aceptable. En particular, pueden enumerarse las sales formadas con ácido. Los ácidos que forman sales adecuadas incluyen (pero no se limitan a) ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y otros ácidos inorgánicos, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, y otros ácidos orgánicos así como ácido aspártico, ácido glutámico y otros aminoácidos ácidos.

El nombre y la fórmula estructural de los compuestos representativos en el compuesto de la fórmula (I) de la presente invención se muestran más abajo:

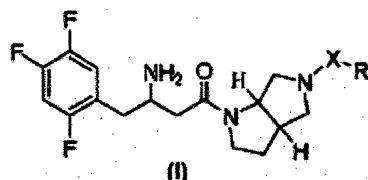
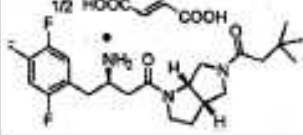
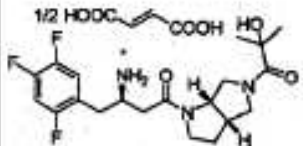
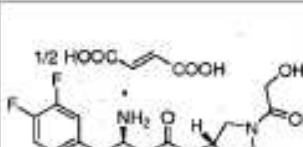
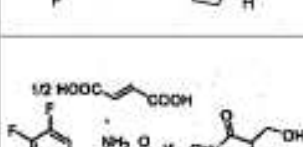
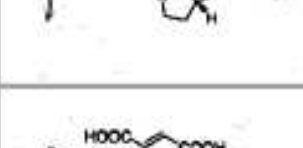
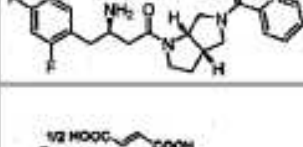
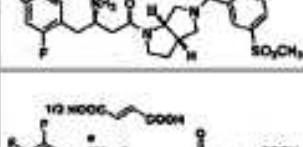


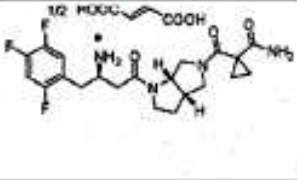
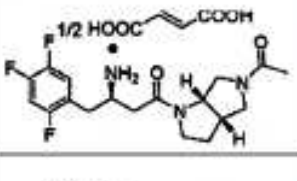
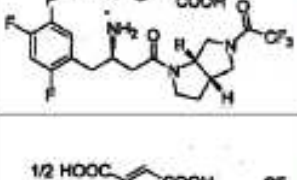
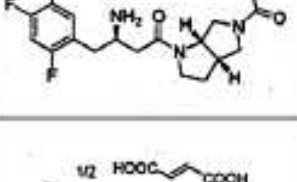
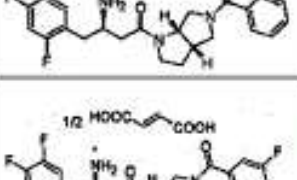
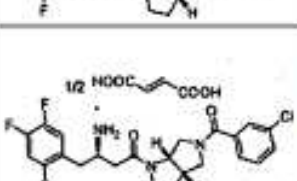
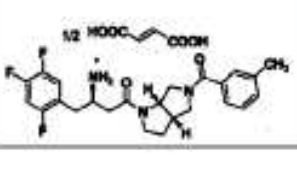
Tabla 1: Los compuestos de la presente invención tienen la siguiente fórmula estructural

Compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
1		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-hexahidro-5-metilpirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
2		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-metoxycarbonilhexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
3		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(N,N-dimetilaminoformil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
4		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(N-metilaminoformil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
5		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(metilaminoformil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
6		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(ciclopropcarbonil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
7		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona

Compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
8		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
9		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona hidrocloreto
10		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fosfato
11		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona metano sulfonato
12		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(ciclopropilcarbonil)-hexahidropirolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
13		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(1-fluorociclopropilcarbonil)-hexahidropirolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
14		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(1-

Compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
		hidroxilciclopropilcarbonyl)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
15		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(1-metilciclopropilcarbonyl)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
16		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(ciclopropilmetilidenocarbonyl)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
17		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(1-cianociclopropilcarbonyl)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
18		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(isopropilcarbonyl)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
19		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-metilbutiril)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
20		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(tertvaleril)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
21		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3,3-dimetilbutiril)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-

Compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
		trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
22		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-hidroxil-2-metilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
23		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(hidroxilacetil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
24		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(1-hidroximetil-2-hidroxipropionil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
25		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(pirrol-2-il)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
26		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-mesilbenzoil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
27		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-acetilbenzoil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
28		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(1-aminocarbonilciclopropilcarbonil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato

Compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
		
29		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(acetil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
30		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(trifluoroacetil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
31		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3,3,3-trifluoropropionil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
32		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(benzoil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
33		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-fluorobenzoil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
34		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-clorobenzoil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
35		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-metilbenzoil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato

Compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
36		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-cianobenzoyl)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
37		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(ciclopropilsulfonil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
38		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(mesil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
39		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(trifluoromesil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
40		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(benzenesulfonil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
41		(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(p-tosil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato

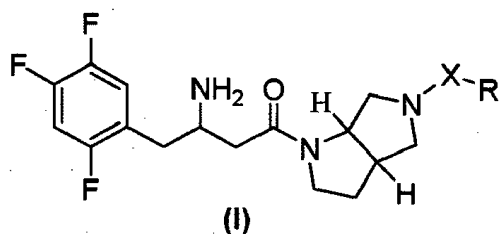
Métodos de preparación

Los métodos de preparación de los compuestos de fórmula estructural (I) de la invención se describen particularmente más abajo, pero estos métodos particulares no deben interpretarse como una limitación para la presente invención. Las condiciones de tales métodos por ejemplo, reactivo, disolvente, base, la cantidad de compuestos usados, la temperatura de reacción, el tiempo requerido por reacción y similares no se limitan a la explicación más abajo.

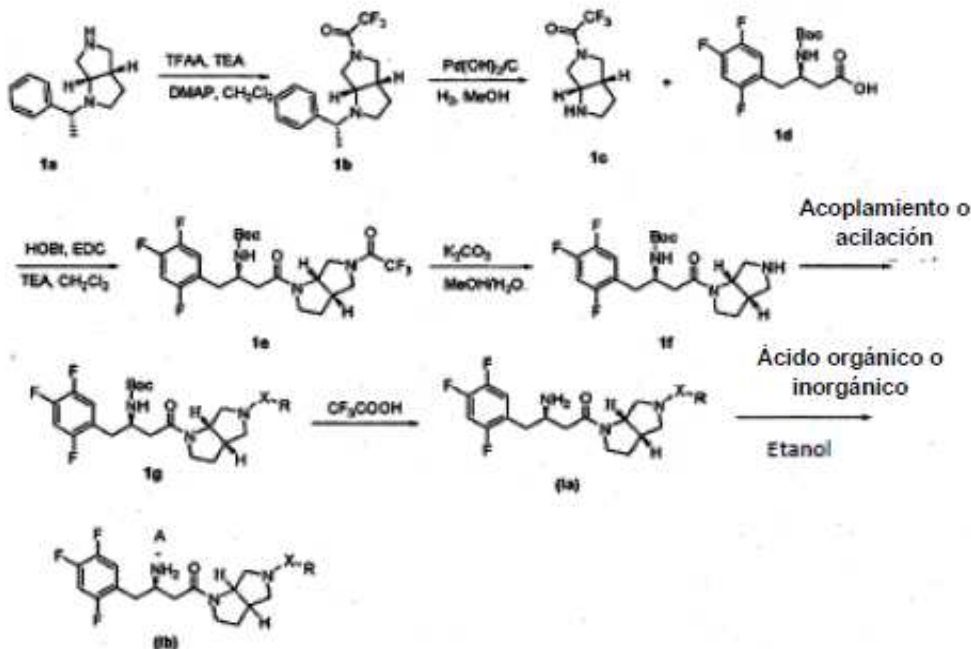
Los compuestos de la invención además opcionalmente se producen fácilmente por la combinación de varios métodos de síntesis descritos en la especificación o conocidos en la materia. Tal combinación se puede llevar a cabo fácilmente por las habilidades de la materia que pertenecen a la invención.

En los métodos de preparación de la invención, todas las reacciones se llevan a cabo frecuentemente a la temperatura desde 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente (preferentemente RT ~ 80 °C) en disolvente inerte. El tiempo de reacción es usualmente 0.1 hr ~ 60 hrs, con mayor preferencia 0.5 hr ~ 48 hrs.

En un ejemplo preferido, los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con la siguiente ruta de síntesis:



Ruta de síntesis:



X, R y A se definen como se describió anteriormente.

(1) los compuestos 1a-1c pueden prepararse de acuerdo a los métodos descritos en la patente [Estados Unidos-2005/0 101 602].

5 (2) el compuesto 1d puede prepararse de acuerdo a los métodos descritos en la referencia [J. Med. Chem. 2005, 48, 141].

(3) En el disolvente aprótico polar inerte, el compuesto 1c puede reaccionar con 1d bajo condiciones estándar de acoplamiento del péptido por 1-36 h, por ejemplo, por medio del uso de 1-etil-3-(3-dimetilamino)carbodiimida y 1-hidroxiilbenzotriazol (EDC/HOBT) o hexafluorofosfo(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurea y 1-hidroxiilazabenzotriazol, para dar el compuesto 1e. La temperatura de reacción está entre -20 ~ 40 °C. El solvente polar aprótico puede incluir (pero no se limitan a): diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter de metil terc-butilo, 1,6-dioxano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, y la combinación de estos. La condición preferida es reaccionar por 12-24 horas a 20-40 °C en presencia del agente de acoplamiento EDC/HOBT con diclorometano como disolvente.

15 (4) el compuesto 1e reacciona en el solvente inerte polar por 1-36 horas a -20 ~ 40 °C en presencia de una base para dar el compuesto 1f. El solvente polar aprótico puede incluir (pero no se limitan a): metanol, etanol, isopropanol, agua, tetrahidrofurano y similares. La base puede incluir (pero no se limitan a): carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares. La condición preferida es reaccionar en el disolvente mezclado de metanol y agua por 12-24 horas a 20-40 °C por la adición de carbonato de potasio.

20 (5) La síntesis del compuesto de la fórmula se puede preparar de acuerdo con los métodos más abajo.

Método 1: En el disolvente aprótico polar inerte, el compuesto 1f puede reaccionar bajo condiciones estándar de acoplamiento del péptido por 1-36 h, por ejemplo, por medio del uso de 1-etil-3-(3-dimetilamino)carbodiimida y 1-hidroxiilbenzotriazol (EDC/HOBT) o hexafluorofosfo (7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurea y 1-hidroxiilazabenzotriazol, para dar el compuesto 1a. La temperatura de reacción está entre -20 ~ 40 °C. El solvente polar aprótico puede incluir (pero no se limita a): diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, éter de dietilo, éter de metil terc-butilo, 1,6-dioxano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, y similares. La condición preferida es reaccionar por 12-24 horas a 20-40 °C en presencia de agente de acoplamiento EDC/HOBT con diclorometano como disolvente.

30 Método 2: En el solvente aprótico polar inerte, el compuesto 1f puede reaccionar con varios alquilo, aril acil cloruro o anhídrido a la temperatura adecuada en presencia de una base para dar el compuesto 1g. El solvente polar aprótico puede incluir (pero no se limita a): diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter de metil terc-butilo, 1,4-dioxano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, y similares. La temperatura de reacción está entre 0 ~ 100 °C. Las bases incluyen (pero no se limitan a): imidazol, trietilamina, pirrol, N-metilinorfolina, morfolina, N,N-diisopropiletamina y similares; La condición preferida es reaccionar por 12-24 horas a 20-40 °C con diclorometano como disolvente y trietilamina como base.

(6) En el solvente aprótico polar inerte, el compuesto 1g separa el grupo protector para dar el compuesto de la fórmula (I) en presencia de ácido. El solvente polar aprótico puede incluir (pero no se limita a): diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, éter dietílico, éter de metil terc-butilo, 1,4-dioxano, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, y similares. El ácido incluye (pero no se limita a): ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico y similares. La condición preferida es reaccionar por 0.5-2 horas a 20-40 °C con diclorometano como disolvente y añadir ácido trifluoroacético.

45 (7) Los métodos de la presente invención pueden opcionalmente incluir etapas de formación de sal. Por ejemplo, en el solvente polar inerte, el compuesto de la fórmula (Ia) puede formar sal con ácido para dar la fórmula (Ib). El disolvente polar puede incluir (pero no se limita a): el disolvente polar puede seleccionarse de metanol, etanol, isopropanol, agua, acetato de etilo, acetonitrilo o la combinación de los mismos. Los ácidos incluyen (pero no se limitan a) ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y otros ácidos inorgánicos, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido sulfónico p-tolueno y otros ácidos orgánicos así como ácido aspártico, ácido glutámico y otros amino ácidos acídicos. Los ácidos preferidos son ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido metanosulfónico y similares; La condición preferida es reaccionar con el ácido preferido por 0.5 ~ 2 horas a 20-40 °C.

50 (8) La síntesis de sus enantiómeros y diastereómeros se puede lograr por la selección de materiales quirales en bruto de acuerdo con los métodos de preparación mencionados anteriormente.

55 Composiciones farmacéuticas y métodos de administración

A partir de que el compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibitoria de DPP-IV superior, el compuesto de la presente invención y varias formas cristalinas, sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de las mismas, así como composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la presente invención como ingrediente activo principal se pueden usar para tratar, prevenir y aliviar enfermedades asociadas con DPP-IV. De acuerdo con las técnicas actuales, el compuesto de la presente invención se puede usar para tratar la diabetes tipo 2, la obesidad, y la hiperlipemia.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad segura y eficaz del compuesto de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables y excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos. En donde, "cantidad segura y eficaz" se refiere a: cantidad suficiente del compuesto para mejorar significativamente la condición de la enfermedad sin llevar a efectos adversos graves. Generalmente, las composiciones farmacéuticas contienen 1-1000 mg del compuesto de la presente invención por dosis, preferentemente 5-500 mg del compuesto de la presente invención por dosis, con mayor preferencia 10-200 mg del compuesto de la presente invención por dosis.

Los compuestos de la presente invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden formularse en varias formulaciones, que comprenden la cantidad segura y eficaz del compuesto de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables y excipientes o portadores farmacológicamente aceptables de los mismos. En donde, "cantidad segura y eficaz" se refiere a: cantidad suficiente del compuesto para mejorar significativamente la condición de la enfermedad sin llevar a efectos adversos graves. La cantidad segura y eficaz del compuesto se determina en base a las situaciones específicas tales como edad, condición de la enfermedad, curso del tratamiento del sujeto a tratar.

"Excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables" se refiere a: uno o más rellenos líquidos o sólidos o sustancias en gel compatibles, ellos son adecuados para el uso en humanos y deben tener suficiente pureza y suficientemente baja toxicidad. "Compatibilidad" en la presente descripción significa que cada componente en la composición y el compuesto de la presente invención pueden incorporarse uno en el otro sin disminuir significativamente el efecto farmacéutico del compuesto. Ejemplos de partes de excipientes o portadores farmacológicamente aceptables son la celulosa y sus derivados (*por ejemplo*, sodio carboximetilcelulosa, sodio etil celulosa, acetato de celulosa, etc.), gelatina, talco, lubricante sólido (*por ejemplo*, ácido esteárico, estearato magnésico), sulfato cálcico, aceites vegetales (*por ejemplo*, aceite de soya, aceite de ajonjolí, aceite de cacahuete, aceite de oliva, etc), polioles (*por ejemplo*, propilen glicol, glicerina, manitol, sorbitol, etc.), emulsionante (*por ejemplo*, Tweeno,R), agente humectante (*por ejemplo*, sodio lauril sulfato), colorante, agente saborizante, estabilizante, antioxidante, preservativo, agua libre de pirógeno y así sucesivamente.

El compuesto de la presente invención, cuando se aplica, puede ser oralmente, rectalmente, parenteralmente (intravenosamente, intramuscularmente o subcutáneamente), administrado tópicamente.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsula, tableta, píldora, polvo y gránulo. Entre los que, los compuestos activos se mezclan con al menos un excipiente inerte común (o portador) tal como citrato sódico o fosfato dicalcio, o se mezclan con los siguientes ingredientes: (a) rellenos o agente de carga, *por ejemplo*, almidón, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; (b) aglutinante, *por ejemplo*, carboximetilcelulosa, alginato, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y goma arábiga; (c) humectantes, *por ejemplo*, glicerol; (d) agente desintegrante, *por ejemplo*, agar, carbonato de calcio, almidón de papa o almidón de tapioca, ácido alginico, ciertos complejo de silicato, y carbonato de sodio; (e) agentes que se disuelven lentamente, *por ejemplo*, parafina; (f) acelerador de la absorción, *por ejemplo*, compuesto de amina cuaternaria; (g) agente humectante, *por ejemplo*, cetanol y monoestearato de glicerol o; (h) adsorbente, *por ejemplo*, caolín; y (i) lubricante, *por ejemplo*, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilén glicol sólido, lauril sulfato de sodio, o mezcla de los mismos. En cápsula, tableta y píldora, la forma de dosificación puede además contener tampón.

Las formas de dosificación sólidas tales como tableta, píldora de azúcar, cápsula, píldora y gránulo se pueden hacer mediante materiales de recubrimiento y concha, *por ejemplo*, recubrimiento entérico y otros materiales bien conocidos en la materia. Ellos pueden comprender agente opacante y el compuesto activo en esta composición o el compuesto de liberación puede liberarse dentro de una parte del tracto digestivo de una forma demorada. Ejemplos de los componentes embebidos que se pueden usar son sustancias poliméricas y sustancias cerosas. El compuesto activo, cuando es necesario, puede formar microcápsulas con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsión, solución, suspensión, jarabe o tintura farmacéuticamente aceptables. Adicionalmente al compuesto activo, formas de dosificación líquidas pueden incluir diluyentes inertes empleados comúnmente en la materia, tales como agua u otro disolvente, solubilizante y emulsionante,

por ejemplo, etanol, isopropanol, etil carbonato, acetato de etilo, propilen glicol, 1,3-butanodiol, dimetilformamida así como aceite, particularmente aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de embrión de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo o la mezcla de estas sustancias, etc.

5 Adicionalmente a estos diluyentes inertes, las composiciones pueden además comprender auxiliares, tales como agente humectante, emulsionante y agente de suspensión, edulcorante, agente saborizante y sabor.

10 Adicionalmente al compuesto activo, la suspensión puede además comprender el agente de suspensión, tales como isooctadecanol etoxilado, polioxietileno sorbitán y éster de sorbitán, celulosa microcristalina, metóxido de aluminio y agar o la mezcla de estas sustancias, etc.

15 Las composiciones para la administración parenteral pueden incluir solución acuosa o no acuosa, dispersión, suspensión o emulsión fisiológicamente aceptables, y polvos estériles que suelen redisolverse en la solución o dispersión estéril inyectable. El portador acuoso y no acuoso, diluyentes, disolvente o excipiente adecuados incluyen agua, etanol, polioles y mezclas adecuadas de los mismos.

20 Las formas de dosificación del compuesto de la presente invención para la administración tópica incluyen ungüento, polvo, parche, aerosol e inhalante. Los ingredientes activos se mezclan junto con un portador fisiológicamente aceptable y cualquier preservativo, amortiguador bajo condiciones estériles, o con un propulsor posiblemente requerido cuando sea necesario.

El compuesto de la presente invención se puede administrar solo o combinado con otros compuestos farmacéuticamente aceptables.

25 Una cantidad segura y eficaz de los compuestos de la presente invención se aplican al mamífero (tal como el humano) que necesita tratarse cuando usa una composición farmacéutica, en donde la dosis es la dosis de administración farmacéuticamente eficaz cuando se aplica, para una persona de 60 kg de peso corporal, la dosis de administración diaria es 1 ~ 1000 mg, preferentemente 10 ~ 500 mg. Por supuesto, la dosis particular debe considerar factores tales como la ruta de administración, la salud del paciente, que están dentro del alcance técnico de los médicos experimentados.

30 Las principales ventajas de la invención incluyen:

1. El compuesto de la presente invención tiene mayor actividad inhibitoria de DPP-IV y actividad de disminución de la glucosa in vivo.
- 35 2. El compuesto de la presente invención es un nuevo tipo de inhibidor de DPP-IV.
3. Los métodos de preparación de los compuestos de la presente invención son sencillos con bajo costo de fabricación.

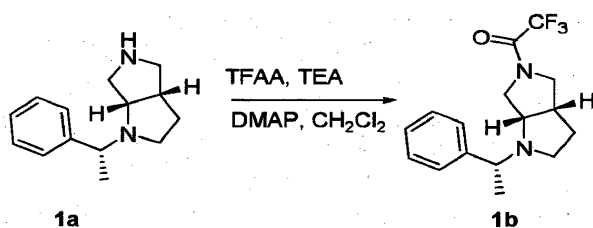
40 La invención se explicará más específicamente en los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos se usan para ilustrar la invención, no para limitar el alcance de la invención en ninguna forma. Los métodos experimentales en que la condición particular no se ilustra en los siguientes ejemplos generalmente se realizan de acuerdo a condiciones comunes, o de acuerdo a las condiciones recomendadas por el fabricante. A menos que se indique lo contrario, partes y por ciento son partes por peso y por ciento en peso.

45 En todos los ejemplos, el punto de fusión se determina por el aparato de punto de fusión MEL-TEMP y el termómetro no está corregido; ^1H NMR se registra por el espectrómetro de resonancia magnética Varian Mercury 400, el desplazamiento químico se expresa por δ (ppm); los geles de sílice para el aislamiento son todos de malla 200-300 si no se especifica, las relaciones de cromatografía de columna a agente de revelado de detección de TLC son relaciones de volumen.

50 Ejemplo 1

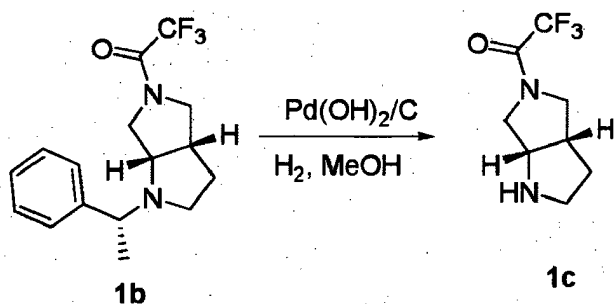
Etapas 1: Preparación de (3aR,6aR)-1-[(1R)-1-fenetil]-5-(trifluoroacetil) octahidropirrol[3,4-b]pirrol 1b

55



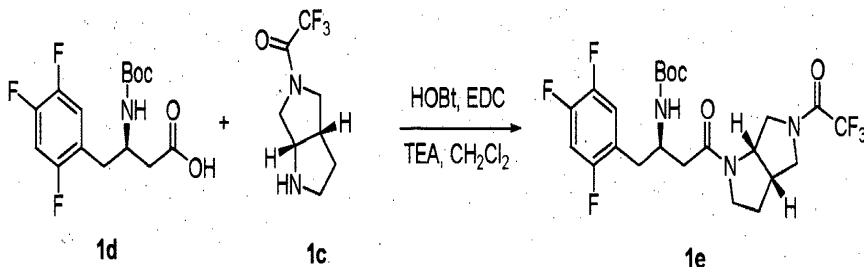
En un baño de hielo, (3a*S*,6a*S*)-octahidro-1-[(*R*)-1-fenetil]pirrolo [3,4-*b*]pirrol 1a (390 mg, 1.80 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml), se añadió *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) (40 mg, 0.18 mmol) y trietilamina (TEA) (0.39 ml, 2.7 mmol), se añadió de nuevo en forma de gotas anhídrido trifluoroacético (TFAA) (0.38 ml, 2.7 mmol), se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se añadió agua, se extrajo la fase acuosa con diclorometano, se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se secó por centrifugación, se purificó por cromatografía de columna (diclorometano:metanol = 50:1) para dar el compuesto del título 1b como una materia oleosa amarilla (250 mg, 45 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 1.40 (t, 3H), 1.60 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.62 (m, 3H), 7.27 (m, 5H).

Etapla 2: Preparación de 2,2,2-trifluoro-1-((3a*R*,6a*R*)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-5(1*H*)-il)etanona 1c



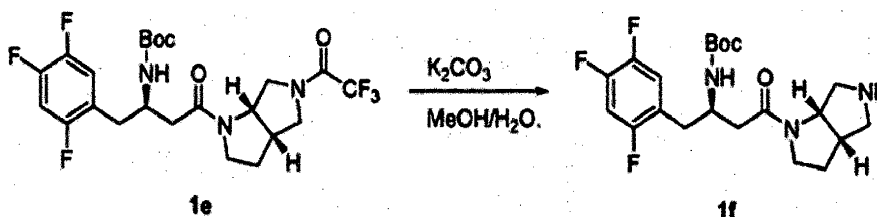
(3a*R*,6a*R*)-1-[(1*R*)-1-fenetil]-5-(trifluoroacetyl)octahidropirrol[3,4-*b*]pirrol 1b (250 mg, 0.80 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (100 mg), hidrogenación catalizada toda la noche a temperatura ambiente, se filtró, se concentró hasta la sequedad, se añadió diclorometano, se concentró otra vez hasta la sequedad, para dar el compuesto del título 1c como una materia oleosa incolora (272 mg, 100 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 1.46 (s, 9H), 1.80 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 3.09 (m, 1.5H), 3.39 (m, 1.5H), 3.62 (m, 1H). MS m/z (ESI): 209.1 ($M+1$).

Etapla 3: Preparación de tertbutil(R)-4-((3a*S*,6a*S*)-5-(2,2,2-trifluoroacetyl)hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1e



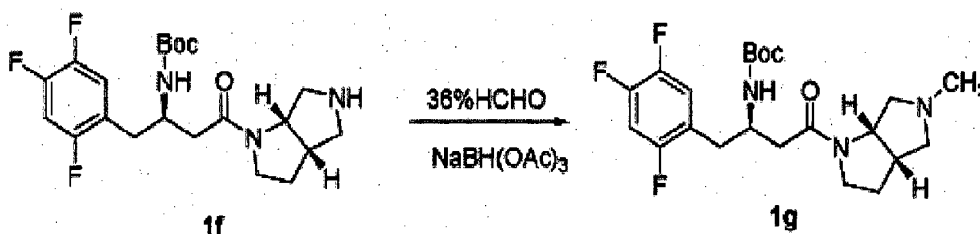
Ácido (R)-3-(tertbutoxycarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butírico 1d (435 mg, 1.30 mmol) y 2,2,2-trifluoro-1-((3aR,6aR)-hexahidropirroló [3,4-b]pirrol-5(1H)-il)etanona 1c (272 mg, 1.30 mmol) se disolvieron en diclorometano (10 ml), se añadió secuencialmente 1-hidroxilbenzotriazol (HOBt) (202 mg, 1.50 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreto (EDC) (288 mg, 1.50 mmol) y trietilamina (151 mg, 1.50 mmol), se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido 1N (10 ml) y bicarbonato sódico saturado (10 ml) en orden, se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró, los residuos se purificaron por cromatografía de columna para dar el compuesto del título 1e (578 mg, 85 %) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 524.2 (M+1).

Etapa 4: Preparación de tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirroló[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamatato 1f



Tertbutil(R)-4-((3aS,6aS)-5-(2,2,2-trifluoroacetil)hexahidropirroló[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-oxibutan-2-ilcarbamatato 1e (578 mg, 1.1 mmol) se disolvió en metanol/agua (5:1, 12 ml). Se añadió carbonato potásico (167 mg, 1.2 mmol), se agitó por 2 h a temperatura ambiente, se concentró hasta la sequedad, se añadió agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró hasta la sequedad para dar el compuesto del título 1f como un sólido blanco (470 mg, 100 %). MS m/z (ESI): 428.2(M+1).

Etapa 5: Preparación de tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-metilpirroló[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamatato 1g



Tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-metilpirroló[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamatato 1f (200 mg, 0.46 mmol) se disolvió en 36 % solución de formaldehído (10 ml), se añadió triacetoxi borohidruro sódico (100 mg, 0.46 mmol), se agitó por 20 hora a temperatura ambiente. La solución acuosa de carbonato sódico saturada (25 ml) se añadió en la solución para apagarla, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml x 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró, los residuos se purificaron por cromatografía de columna para dar el compuesto del título 1g (145 mg, 72 %) como una materia oleosa incolora. MS m/z (ESI): 441.2 (M+1).

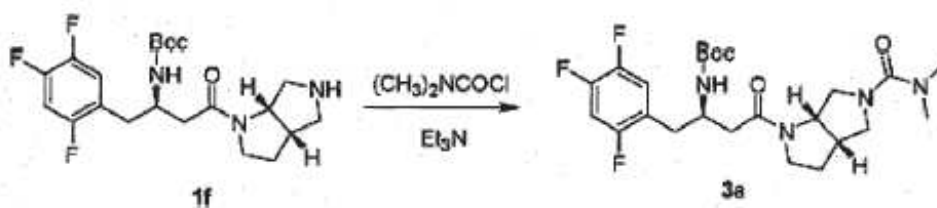
Etapa 6: Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-hexahidro-5-metilpirroló[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato compuesto 1



Tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-metilpirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato **1g** (145 mg, 0.33 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadió ácido trifluoacético en forma de gotas (TFA) (1 ml), se agitó por 1 hora a temperatura ambiente, se concentró después que se detecta por TLC que la reacción terminó, se añadió diclorometano (15 ml), se lavó con solución acuosa de carbonato sódico saturada (15 ml), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró, el residuo se disolvió en etanol, se añadió ácido fumárico (20 mg, 0.17 mmol), se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente, el sólido precipitó, el filtrado se succionó para dar el compuesto del título **1** (360 mg, 91 %) como un sólido blanco. MS *m/z* (ESI): 342.2 (*M*+1). ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 1.78 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.65-2.77 (m, 5H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.41-3.48 (m, 5H), 3.83 (m, 3H), 4.24-4.33 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H).

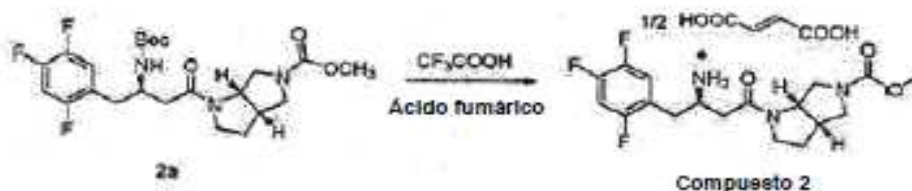
Ejemplo 2

Etapa 1: Preparación de tertbutil(R)-1-(2, 4, 5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-metoxiformilpirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato **2a**



Tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexapirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato **1f** (250 mg, 0.58 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), se añadió secuencialmente trietilamina (59 mg, 0.58 mmol) y metilclorofornato (55 mg, 0.58 mmol), se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) en una solución de reacción, la fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró, el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto del título **2a** (278 mg, 99 %) como una materia oleosa incolora. MS *m/z* (ESI): 486.2 (*M*+1).

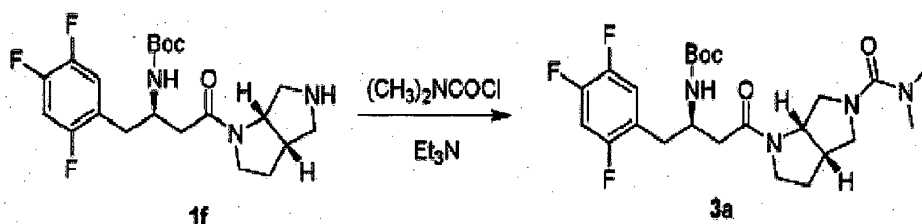
Etapa 2: Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-metoxycarbonil hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto **2**



De acuerdo con una manipulación similar a la Etapa 6 del Ejemplo 1, tertbutil(R)-1-(2, 4, 5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-metoxicarbonilpirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 2a (278 mg, 0.57 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadió ácido trifluoacético en forma de gotas (TFA) (1 ml), se añadió ácido fumárico (33 mg, 0.29 mmol) después que se completó la reacción para dar el compuesto del título 2 (180 mg, 82 %) como un sólido blanco. MS *m/z* (ESI): 386.2(M+1). ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 1.86 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.76-3.24 (m, 6H), 3.45-3.63 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.80-4.25 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.23 (m, 1H).

Ejemplo 3

Etapa 1: Preparación de tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-(N,N-dimetilaminoformil)-pirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 3a



Tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (210 mg, 0.49 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), se añadió secuencialmente cloruro de dimetilaminoformilo (52 mg, 0.49 mmol) y trietilamina (49 mg, 0.49 mmol), se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) en una solución de reacción, la fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró, el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto del título 3a (151 mg, 62 %) como una materia oleosa incolora. MS *m/z* (ESI): 499.2 (M+1).

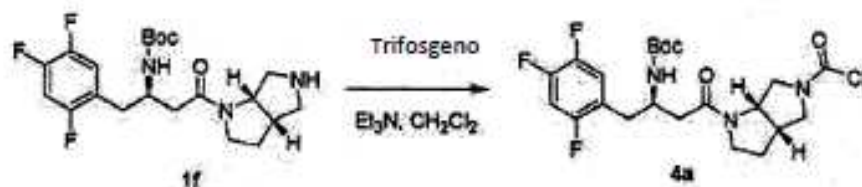
Etapa 3: Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(N,N-dimetil aminoaminoformil)-hexahidropirrolo [3,4-*b*] pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 3



De acuerdo con una manipulación similar a la Etapa 6 del Ejemplo 1, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS, 6aS)-hexahidro-5-(N,N-dimetilaminoformil)-pirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 3a (151 mg, 0.30 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadió ácido trifluoacético en forma de gotas (TFA) (1 ml), después que se completó la reacción, se añadió ácido fumárico (17 mg, 0.15 mmol) para dar el compuesto del título 3 (77 mg, 56 %) como un sólido blanco. MS *m/z* (ESI): 399:2 (M+1). ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 1.95 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.64-3.18 (m, 12H) 3.38-3.62 (m, 4H), 3.68-4.15 (m, 4H), 4.45 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.23 (m, 1H).

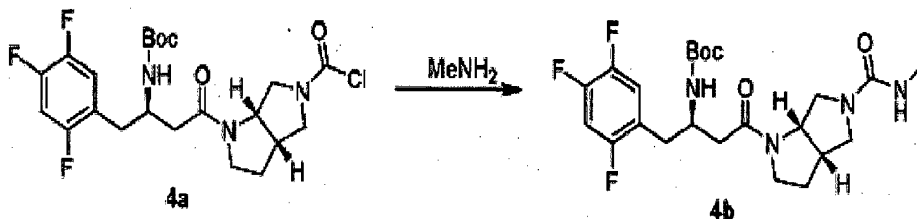
Ejemplo 4

Etapa 1: Preparación de tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-(cloroformil)-pirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 4a



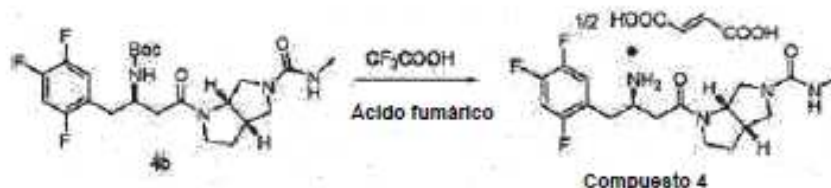
Tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexapirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato **1f** (400 mg, 0.93 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), se añadió trifosgeno sólido (92 mg, 0.31 mmol), se añadió trietilamina (94 mg, 0.93 mmol) en forma de gotas a -10 °C, se agitó por 3 horas a temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml) en una solución de reacción, se separó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró para dar el compuesto del título **4a** (432 mg, 95 %) como una materia oleosa incolora. Se puso directamente en la próxima etapa de reacción sin purificación.

Etapa 2: Preparación de tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-(metilaminoformil)-pirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato **4b**



Tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-(cloroformil)-pirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato **4a** (432 mg, 0.88 mmol) se disolvió en etanol (5 ml), se añadió 33 % de solución de metilamina/etanol (5 ml), se agitó por 2 horas a temperatura ambiente, los solventes se eliminaron a presión reducida, los residuos se purificaron por cromatografía de columna para dar el compuesto del título **4b** (225 mg, 53 %) como una materia oleosa incolora. MS *m/z* (ESI): 485.2 (M+1).

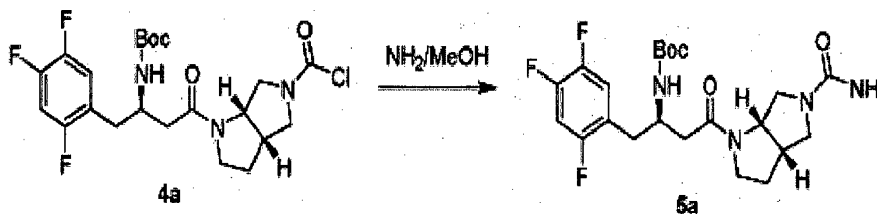
Etapa 3: Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(N-metilaminoformil)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto **4**



De acuerdo con una manipulación similar a la Etapa 6 del Ejemplo 1, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-(metilaminoformil)-pirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato **4b** (225 mg, 0.46 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadió en forma de gotas ácido trifluoroacético (TFA) (1 ml), después que se completó la reacción, se añadió ácido fumárico (27 mg, 0.23 mmol) para dar el compuesto del título **4** (95 mg, 47 %) como un sólido blanco. MS *m/z* (ESI): 385.2 (M+1). ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 1.93 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.63-3.15 (m, 9H), 3.36-3.60 (m, 4H), 3.66-4.14 (m, 4H), 4.45 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.23 (m, 1H).

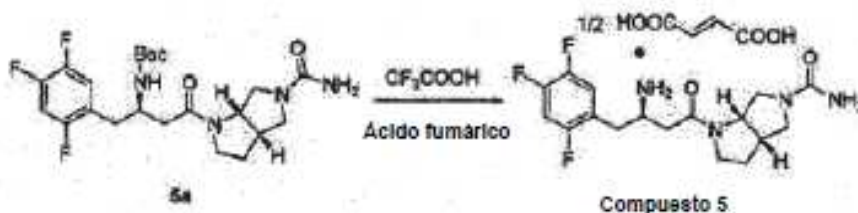
Ejemplo 5

Etapla 1: Preparación de tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-(aminoformil)-pirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 5a



Tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-(cloroformil)-pirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 4a (489 mg, 1.00 mmol) se disolvió en solución de amoníaco metanol (10 ml), se agitó toda la noche a temperatura ambiente, los solventes se eliminaron a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto del título 5a (329 mg, 70 %) como una materia oleosa incolora. MS m/z (ESI): 471.1 (M+1).

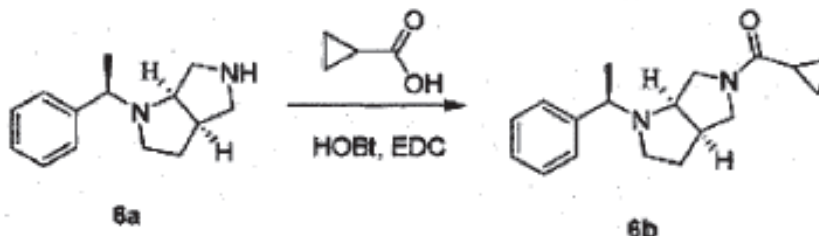
Etapla 2: Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(aminoformil) hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil) butan-1-ona fumarato, compuesto 5



De acuerdo con una manipulación similar a la Etapa 6 del Ejemplo 1, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-(aminoformil)-pirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 5a (329 mg, 0.70 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadió en forma de gotas ácido trifluoroacético (TFA) (1 ml), después que se completó la reacción, se añadió ácido fumárico (41 mg, 0.35 mmol) para dar el compuesto del título 5 (78 mg, 26 %) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 371.2 (M+1). ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 1.92 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.63-3.11 (m, 6H), 3.36-3.55 (m, 4H), 3.61-4.12 (m, 4H), 4.42 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.23 (m, 1H).

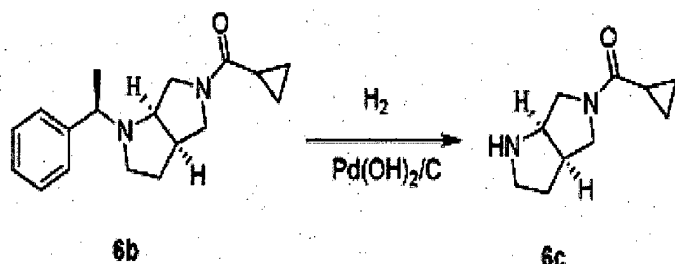
Ejemplo 6

Etapla 1: Preparación de ciclopropil((3aR,6aR)-hexahidro-1-[(R)-1-fenetil]pirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H-il)metilcetona 6b



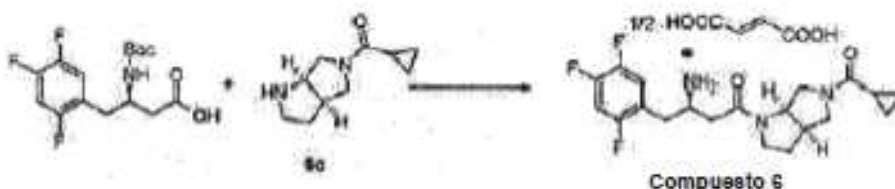
(3aR,6aR)-octahidro-1-[(R)-1-fenetil]pirrolo[3,4-b]pirrol 6a (preparado de acuerdo con la patente US-2005/0 101 602) (340 mg, 1.57 mmol) y ácido ciclopropilfórmico (135 mg, 1.57 mmol) se disolvieron en diclorometano (20 ml), se añadió secuencialmente HOBt (255 mg, 1.89 mmol), EDC (362 mg, 1.89 mmol) y trietilamina (191 mg, 1.89 mmol), se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Agua (10 ml) se añadió en una solución de reacción, se separó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró, el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar ciclopropil(3aR,6aR)-hexahidro-1-[(R)-1-fenetil]pirrolo[3,b] pirroloe-5(1H)-metilcetona 6b (330 mg, 75 %) como una materia oleosa incolora. MS m/z (ESI): 285.2 (M+1).

Etapa 2: Preparación de ciclopropil((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il) metilcetona 6c



Ciclopropil(3aR,6aR)-hexahidro-1-[(R)-1-fenetil]pirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-metilcetona 6b (330mg, 1.16 mmol) se disolvió en metanol anhidro (10 ml), se añadió hidróxido de paladio/carbono (90 mg), hidrogenación catalizada por 3 horas a temperatura ambiente, se concentró para dar ciclopropil((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il) metilcetona 6c (200 mg, 96 %) como una materia oleosa incolora. MS m/z (ESI): 181.1 (M+1).

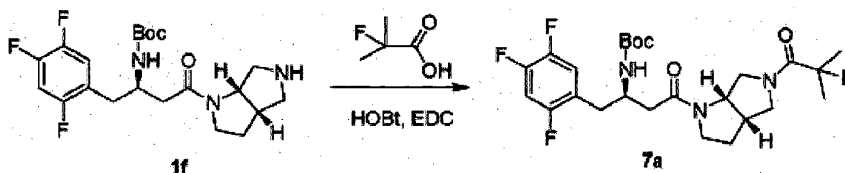
Etapa 3: Preparación de (R)-3-amino-1-((3aR,6aR)-5-(ciclopropilcarbonil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-onafumarato, compuesto 6



Ácido (R)-3-(tertbutoxicarbonilamino)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butírico (369 mg, 1.11 mmol) y ciclopropil((3aR, 6aR)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il) metilcetona 6c (200 mg, 1.11 mmol) se disolvieron en diclorometano (10 ml), se añadió secuencialmente 1-hidroxibenzotriazol(HOBt) (175 mg, 1.30 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida hidrocloreuro (EDC) (250 mg, 1.30 mmol) y trietilamina (151 mg, 1.50 mmol), se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1N diluido (10 ml) y solución acuosa de carbonato sódico saturada (10 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró, el residuo se purificó por cromatografía de columna, el resultante se disolvió en etanol anhidro (5 ml), se añadió ácido fumárico (64 mg, 0.55 mmol), se agitó por 30 min, el sólido precipitó, se filtró, se secó para dar el compuesto del título 6 (276 mg, 55 %) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 396.2 (M+1). ¹H NMR(CD₃OD, 600 MHz): δ 0.87-0.93 (m, 4H), 1.75-1.97 (m, 2H), 2.11-2.21 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.71-2.82 (m, 1H), 2.95-3.12 (m, 2H), 3.55-3.78 (m, 5H), 3.83 (m, 2H), 3.91-4.15 (m, 1H), 4.31-4.55 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.23 (m, 1H).

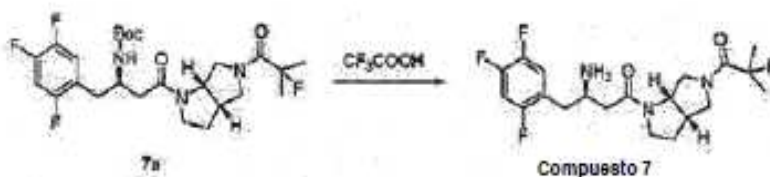
Ejemplo 7

Etapa 1: Preparación de tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-pirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 7a



Tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (250 mg, 0.58 mmol) y ácido 2-fluoro-2-metilpropiónico (vendido por J&K Scientific Ltd.) (61 mg, 0.58 mmol) se disolvieron en diclorometano (10 ml), se añadió secuencialmente HOBt (88 mg, 0.65 mmol), EDC (125 mg, 0.65 mmol) y trietilamina (71 mg, 0.70 mmol), se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El agua se añadió en una solución de reacción (10 ml), la fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró, el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto del título 7a (268 mg, 90 %) como una materia oleosa incolora. MS *m/z* (ESI): 516.2(M+1).

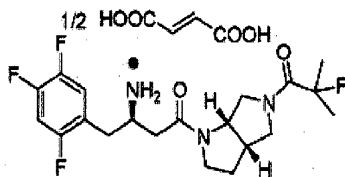
Etapa 2: Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona, compuesto 7



Tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-pirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 7a (268 mg, 0.52 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadió ácido trifluoroacético en forma de gotas (TFA) (1 ml), se agitó por 1 hora a temperatura ambiente, se concentró después que se monitorea por TLC que la reacción terminó, se añadió diclorometano (15 ml), se lavó con solución acuosa de carbonato sódico saturada (15 ml), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró, el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto del título 7 (215 mg, 100 %) como un sólido blanco. MS *m/z* (ESI): 416.4(M+1), 438.2 (M+Na). ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 1.62 (m, 6H), 1.96 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.78-2.91 (m, 2H), 3.05-3.30 (m, 3H), 3.42-3.83 (m, 6H), 3.96 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.35 (m, 1H).

Ejemplo 8

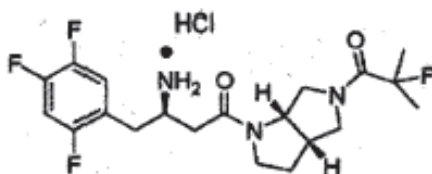
(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato



La base libre (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil) butan-1-ona compuesto 7 (100 mg, 0.24 mmol) obtenido del ejemplo 7 se disolvió en etanol, se añadió ácido fumárico (14 mg, 0.12 mmol), se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente, el sólido precipitó, se succionó el filtrado para dar (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato compuesto 8 (60 mg, 53 %) como un sólido blanco. MS *m/z* (ESI): 416.4 (*M*+1), 438.2 (*M*+Na). ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 1.62 (m, 6H), 1.96 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.78-2.91 (m, 2H), 3.05-3.30 (m, 3H), 3.42-3.83 (m, 6H), 3.96 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.35 (m, 1H).

Ejemplo 9

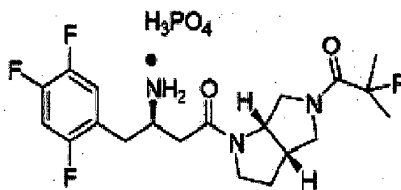
(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona hidrocloreuro



La base libre (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona compuesto 7 (100 mg, 0.24 mmol) obtenido del ejemplo 7 se disolvió en etanol (0.5 ml), se añadió solución saturada de hidrógeno cloruro de dietil éter en forma de gotas (5 ml), precipitó el sólido blanco por agitación, se mantuvo por 4 horas en un baño de hielo, se filtró para dar (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona hidrocloreuro compuesto 9 (68 mg, 0.63 %) como un polvo blanco. MS *m/z* (ESI): 416.4 (*M*+1), 438.2 (*M*+Na). ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 1.62 (m, 6H), 1.96 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.78-2.91 (m, 2H), 3.05-3.30 (m, 3H), 3.42-3.83 (m, 6H), 3.96 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.35 (m, 1H).

Ejemplo 10

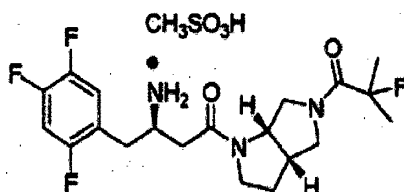
(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fosfato



La base libre (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona compuesto 7 (100 mg, 0.24 mmol) obtenido del ejemplo 7 se disolvió en etanol (0.5 ml), se añadió en forma de gotas en ácido fosfórico (24 mg, 0.24 mmol) en solución de etanol (1 ml), se agitó hasta la precipitación del sólido blanco, se filtró para dar (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fosfato compuesto 10 (84 mg, 84 %) como un polvo blanco. MS *m/z* (ESI): 416.4(*M*+1), 438.2 (*M*+Na). ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 1.62 (m, 6H), 1.96 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.78-2.91 (m, 2H), 3.05-3.30 (m, 3H), 3.42-3.83 (m, 6H), 3.96 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.35 (m, 1H).

Ejemplo 11

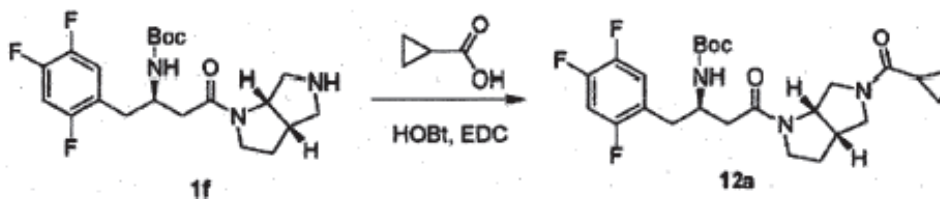
(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona metano sulfonato



La base libre (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona compuesto 7 (100 mg, 0.24 mmol) obtenido del ejemplo 7 se disolvió en isopropanol (0.5 ml), se añadió en forma de gotas en mesilato (23 mg, 0.24 mmol) en solución de isopropanol (1 ml), se agitó hasta la precipitación del sólido blanco, se filtró para dar (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(4-cianopirrol-2-il)hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona mesilato compuesto 11 (68 mg, 69 %) como un polvo blanco. MS *m/z* (ESI): 416.4 (*M*+1), 438.2 (*M*+Na). ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 1.62 (m, 6H), 1.96 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.78-2.91 (m, 2H), 3.05-3.30 (m, 3H), 3.42-3.83 (m, 6H), 3.96 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.35 (m, 1H).

Ejemplo 12

Etapa 1: Preparación de tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-(ciclopropilformil)-pirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 12a



Tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) y ácido ciclopropilfórmico (40 mg, 0.46 mmol) se disolvieron en diclorometano (10 ml), se añadió secuencialmente HOBT (88 mg, 0.65 mmol), EDC (125 mg, 0.65 mmol) y trietilamina (71 mg, 0.70 mmol), se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua en la solución de reacción (10 ml), se separó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró, el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto del título 7a (205 mg, 90 %) como un sólido blanco. MS *m/z* (ESI): 496.2 (*M*+1).

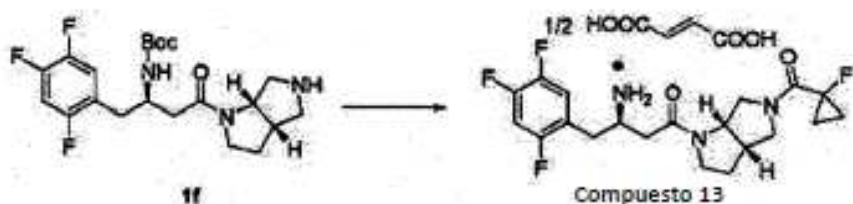
Etapa 2: (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(ciclopropilcarbonil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 12



De acuerdo con una manipulación similar a la Etapa 6 del Ejemplo 1, tertbutil(R)-1-(2,4,5-fluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-(ciclopropilformil)-pirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 12a (205 mg, 0.41 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadió en forma de gotas ácido trifluoroacético (TFA) (1 ml), después que se completó la reacción, se añadió ácido fumárico (23 mg, 0.20 mmol) para dar el compuesto del título 12 (132 mg, 74 %) como un sólido blanco. MS *m/z* (ESI): 396.2 (*M*+1). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 0.87-0.95 (m, 4H), 1.71-1.95 (m, 2H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.71-2.83 (m, 1H), 2.95-3.13 (m, 2H), 3.55-3.75 (m, 5H), 3.82 (m, 2H), 3.90-4.13 (m, 1H), 4.30-4.54 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.35 (m, 1H).

Ejemplo 13

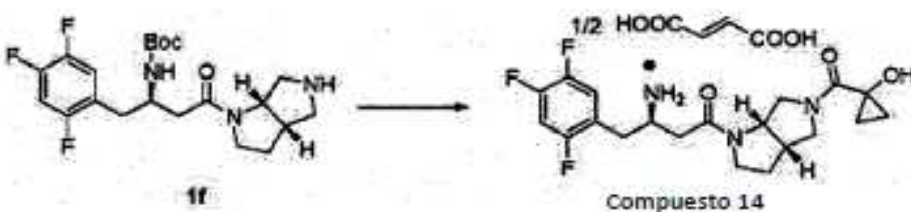
(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(1-fluorociclopropilcarbonil)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 13



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 12, tertbutil(R)-1-(2,4,5-fluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con ácido 1-fluorociclopropilfórmico (48 mg, 0.46 mmol) (vendido por Alfa Aesar (Tianjin) Co. Ltd), el intermedio se recogió después de la cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (28 mg, 0.24 mmol) para dar el compuesto objetivo 13 (76 mg, 35 %). MS *m/z* (ESI): 414.4 (*M*+1), 436.4 (*M*+Na). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 7.35 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.96 (m, 3H), 3.42-3.83 (m, 6H), 3.05-3.30 (m, 3H), 2.78-2.91 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.95 (m, 2H).

Ejemplo 14

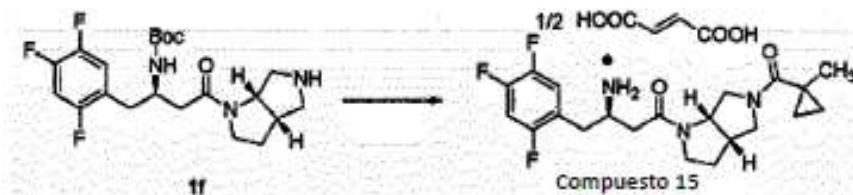
Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(1-hidroxilciclopropil carbonil)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 14



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 12, tertbutil(R)-1-(2,4,5-fluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con 1-ácido hidroxilciclopropilfórmico (47 mg, 0.46 mmol) (vendido por Alfa Aesar (Tianjin) Co. Ltd), el intermedio se recogió después de la cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (28 mg, 0.24 mmol) para dar el compuesto objetivo 14 (95 mg, 44 %). MS *m/z* (ESI): 412.4(*M*+1), 434.4 (*M*+Na). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 7.35 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 3.40-3.81 (m, 6H), 3.15-3.32 (m, 3H), 2.75-2.92 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.95 (m, 2H).

Ejemplo 15

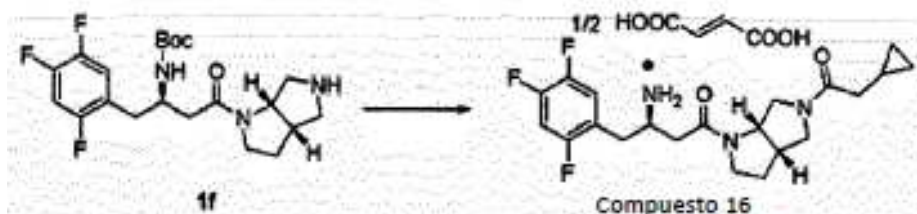
Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(1-metilciclopropil carbonil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 15



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 12, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) (vendido por Sigma-Aldrich (Shanghai) Trading Co., Ltd) reaccionó con ácido 1-metilciclopropilformico (46 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (28 mg, 0.24 mmol) para dar el compuesto objetivo 15 (111 mg, 51 %). MS m/z (ESI): 410.4 (M+1), 432.4 (M+Na). ^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz): δ 7.34 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 3.41-3.80 (m, 6H), 3.11-3.30 (m, 3H), 2.71-2.90 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 1.01 (m, 2H), 0.91 (m, 2H).

Ejemplo 16

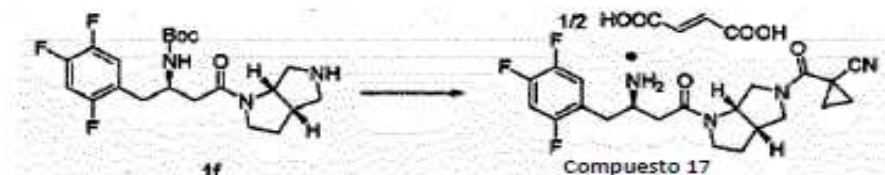
Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(ciclopropil metilidenocarbonil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 16



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 12, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con ácido 2-ciclopropilacético (46 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (28 mg, 0.24 mmol) para dar el compuesto objetivo 16 (50 mg, 23 %). MS m/z (ESI): 410.4 (M+1), 432.4 (M+Na). ^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz): δ 7.33 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.93 (m, 3H), 3.41-3.76 (m, 6H), 3.11-3.26 (m, 3H), 2.70-2.88 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.11 (m, 1H), 0.95 (m, 2H), 0.83 (m, 2H).

Ejemplo 17

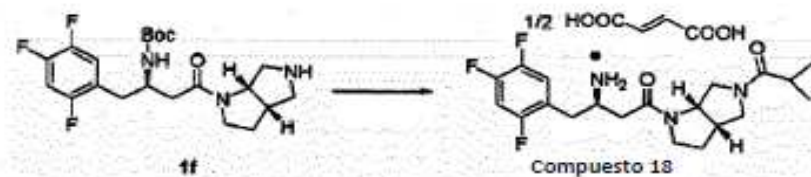
Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(1-cianociclopropil carbonil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 17



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 12, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con ácido 1-cianociclopropilfórmico (51 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (28 mg, 0.24 mmol) para dar el compuesto objetivo 17 (85 mg, 39 %). MS *m/z* (ESI): 421.4 (*M*+1). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 1.57 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.63-2.82 (m, 2H), 2.90-3.25 (m, 4H), 3.52-3.69 (m, 4H), 4.04 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.29 (m, 1H).

Ejemplo 18

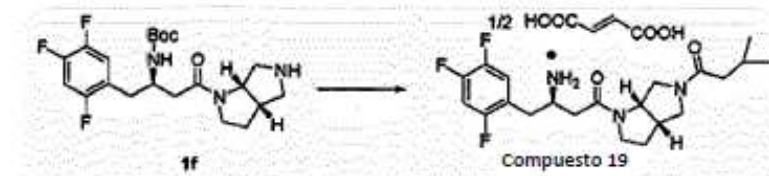
Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(isopropilcarbonil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 18



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 12, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con ácido isobutírico (41 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (28 mg, 0.24 mmol) para dar el compuesto objetivo 18 (92 mg, 42 %). MS *m/z* (ESI): 398.4 (*M*+1). ¹H NMR (CD₃OD, 600MHz): δ 1.08 (m, 6H), 1.90 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.68 (m, 5H), 3.88 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.34 (m, 1H).

Ejemplo 19

Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-metilbutiril)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 19

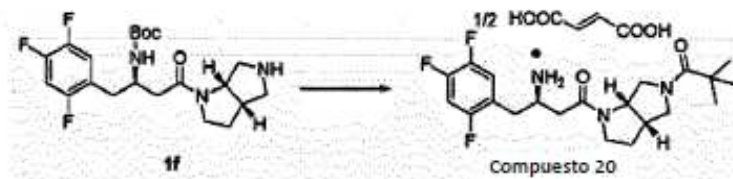


De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 12, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con ácido 3-metilbutírico (51 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (28 mg, 0.24 mmol) para dar el compuesto objetivo 19 (97 mg, 45 %). MS *m/z* (ESI): 412.4 (*M*+1). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 0.88-0.99 (m, 6H), 1.82-

1.91 (m, 1H), 1.94-2.22 (m, 4H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.93-3.09 (m, 4H), 3.31-3.45 (m, 2H), 3.47-3.69 (m, 3H), 3.70-3.83 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.18-7.40 (m, 2H).

Ejemplo 20

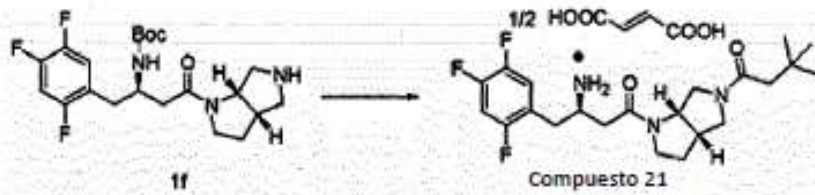
Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(tertvaleril)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 20



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 12, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con ácido tertbútico (47 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (28 mg, 0.24 mmol) para dar el compuesto objetivo 20 (82 mg, 38 %). MS *m/z* (ESI): 412.4 (*M*+1). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 1.19 (s, 9H), 1.84 (m, 1H), 2.04-2.17 (m, 1H), 2.87 (m, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.53 (m, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.83-3.94 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.17 (m, 1H)

Ejemplo 21

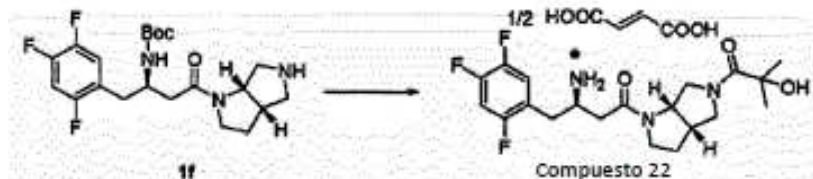
Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-(3,3-dimetilbutiril)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 21



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 12, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con ácido 3,3-dimetilbutírico (47 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (27 mg, 0.245 mmol) para dar el compuesto objetivo 21 (111 mg, 50 %). MS *m/z* (ESI): 426.4 (*M*+1), 448.4 (*M*+Na). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 1.06 (s, 9H), 1.84 (m, 1H), 2.04-2.17 (m, 3H), 2.88 (m, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.54 (m, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.83-3.94 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.17 (m, 1H).

Ejemplo 22

Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-hidroxil-2-metilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 22



5

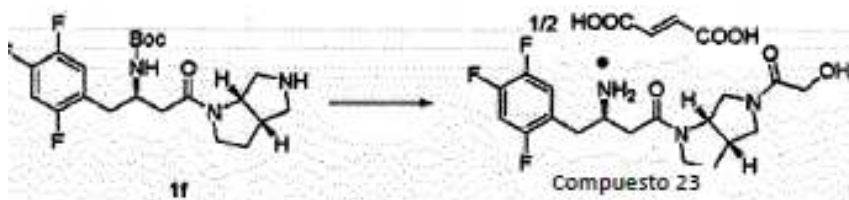
De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 12, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato **1f** (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con ácido 2-hidroxil-2-metilpropiónico (49 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (27 mg, 0.24 mmol) para dar el compuesto objetivo **22** (56 mg, 26 %). MS *m/z* (ESI): 414.4 (*M*+1). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 1.26 (m, 6H), 1.91 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.15 (m, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.69 (m, 5H), 3.89 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.34 (m, 1H).

15

Ejemplo 23

Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(hidroxilacetil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto **23**

20



25

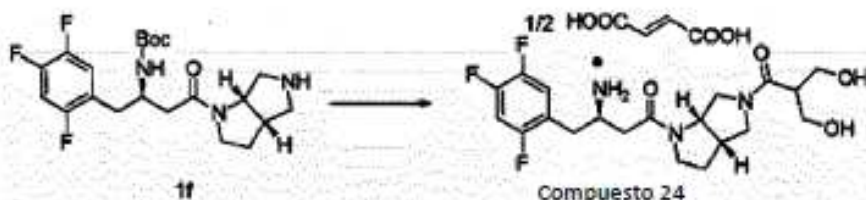
De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 12, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato **1f** (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con ácido 2-hidroxilacético (35 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (27 mg, 0.245 mmol) para dar el compuesto objetivo **23** (74 mg, 36 %). MS *m/z* (ESI): 386.3 (*M*+1). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 1.72-1.94 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.93-3.10 (m, 4H), 3.33-3.50 (m, 1H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.70-3.87 (m, 2H), 4.36-4.55 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.35 (m, 1H).

30

Ejemplo 24

Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(1-hidroximetil 2-hidroxilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto **24**

35



40

45

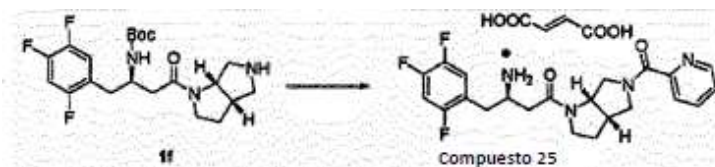
De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 12, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato **1f** (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con ácido 3-hidroxil-2-(hidroximetil) propiónico (55 mg, 0.46 mmol) (vendido por, J&K scientific Co. Ltd.), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (27 mg, 0.24 mmol) para dar el compuesto objetivo **24** (33 mg, 15 %). MS *m/z* (ESI): 430.3 (*M*+1).

50

^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz): δ 1.78-1.94 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.94-3.11 (m, 4H), 3.31-3.51 (m, 1H), 3.50-3.64 (m, 4H), 3.71-3.87 (m, 6H), 4.35-4.54 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.35 (m, 1H).

Ejemplo 25

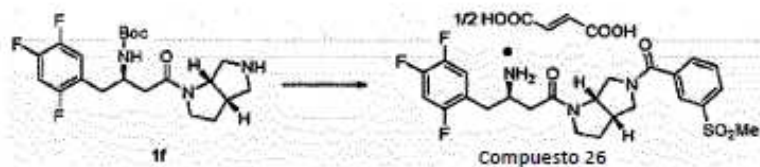
Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(pirrol-2-il)-hexahidropirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 25



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 12, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con picolina (56 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (53 mg, 0.46 mmol) para dar el compuesto objetivo 25 (42 mg, 17 %). MS m/z (ESI): 433.4 ($M+1$). ^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz): δ 1.96 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.97-3.43 (m, 3H), 3.44-3.85 (m, 5H), 3.90 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.09-8.32 (m, 3H).

Ejemplo 26

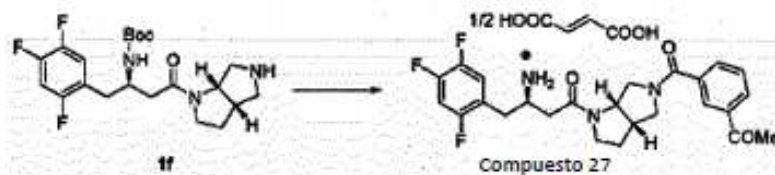
Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-mesilbenzoil)-hexahidropirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 26



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 12, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con ácido 3-mesilbenzoico (92 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (27 mg, 0.23 mmol) para dar el compuesto objetivo 26 (23 mg, 9 %). MS m/z (ESI): 510.5 ($M+1$), 532.5 ($M+\text{Na}$). ^1H NMR (CD_3OD , 600 MHz): δ 2.75-3.05 (m, 5H), 3.07-3.42 (m, 5H), 3.55-4.18 (m, 7H), 4.42 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.16-7.36 (m, 2H), 7.72-8.14 (m, 4H).

Ejemplo 27

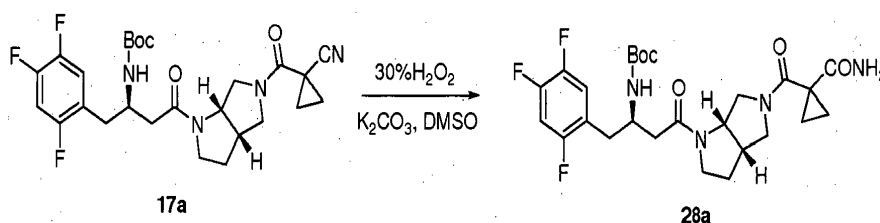
Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-acetilbenzoil)-hexahidropirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 27



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 12, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con ácido 3-acetilbenzoico (75 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (27 mg, 0.23 mmol) para dar el compuesto objetivo 27 (37 mg, 15 %). MS *m/z* (ESI): 474.5 (*M*+1). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 1.74-2.76 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.53-3.64 (m, 4H), 3.65-3.86 (m, 3H), 4.40 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.08-7.33 (m, 2H), 7.55-7.75 (m, 2H), 7.92-8.12 (m, 2H).

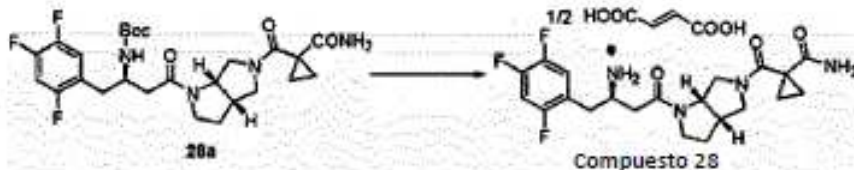
Ejemplo 28

Etapa 1: Preparación de (R)-4-((3aS,6aS)-5-(1-aminocarbonil ciclopropilcarbonil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-carbonil-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-iltertbutil carbamato 28a



(R)-4-((3aS,6aS)-5-(1-cianociclopropilcarbonil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-carbonil-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-iltertbutil carbamato 17a (300 mg, 0.58 mmol) se disolvió en DMSO (5 ml), se añadió 30 % de peróxido de hidrógeno (0.5 ml) y carbonato potásico (160 mg, 1.16 mmol) a 0 °C, la temperatura de la solución de reacción se elevó hasta la temperatura ambiente y se agitó por 5 minutos, se añadió agua (20 ml), se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró, el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar (R)-4-((3aS,6aS)-5-(1-aminocarbonil ciclopropilcarbonil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-carbonil-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-iltertbutil carbamato 28a (265 mg, 85 %) como un sólido espumoso blanco. MS *m/z* (ESI): 539.2 (*M*+1).

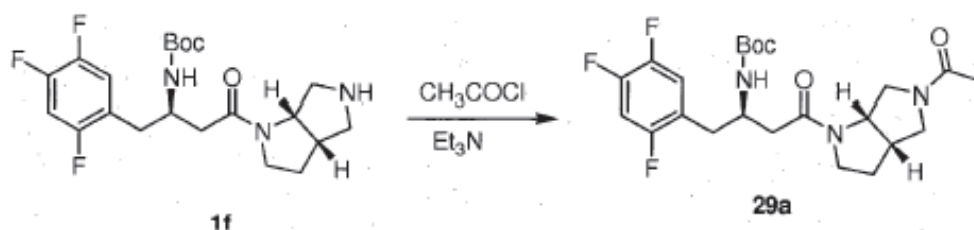
Etapa 2: Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(1-aminocarbonilciclopropilcarbonil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 28



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 12, (R)-4-((3aS,6aS)-5-(1-aminocarbonilciclopropilcarbonil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-carbonil-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-iltertbutil carbamato 28a (265 mg, 0.49 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (5 ml), el compuesto resultante formó una sal con ácido fumárico (29 mg, 0.25 mmol) para dar el compuesto del título 28 (136 mg, 56 %) como un sólido blanco. MS *m/z* (ESI): 497.2 (*M*+1). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 1.58 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.63-2.81 (m, 2H), 2.91-3.26 (m, 4H), 3.53-3.65 (m, 4H), 4.05 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.29 (m, 1H).

Ejemplo 29

Etapa 1: Preparación de tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-(acetil)-pirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 29a



Tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), se añadió secuencialmente trietilamina (46 mg, 0.46 mmol) y acetyl cloruro (36 mg, 0.46 mmol), se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) en la solución de reacción, se separó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró, el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto del título 29a (207 mg, 96 %) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 470.2 (M+1).

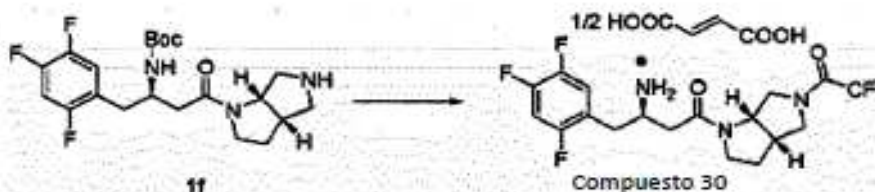
Etapa 2: Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(acetil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 29



El tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-(acetil)-pirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 29a (207 mg, 0.44 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadió ácido trifluoroacético en forma de gotas (TFA) (1 ml), se agitó por 1 hora a temperatura ambiente, después de monitorear por TLC que la reacción terminó, se concentró, se añadió diclorometano (15 ml), se lavó con solución acuosa de carbonato sódico saturada (15 ml), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró, los residuos se disolvieron en etanol, se añadió ácido fumárico (23 mg, 0.22 mmol), se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente, se precipitó el sólido, se succionó el filtrado para dar el compuesto del título 29 (118 mg, 63 %) como un sólido blanco. MS m/z (ESI): 370.4 (M+1). ^1H NMR (D_2O , 400 MHz): δ 1.72-1.94 (m, 1H), 2.03 (d, 3H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.93-3.10 (m, 4H), 3.33-3.50 (m, 1H), 3.50-3.64 (m, 2H), 3.70-3.87 (m, 2H), 4.36-4.55 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.18-7.28 (m, 1H), 7.28-7.40 (m, 1H).

Ejemplo 30

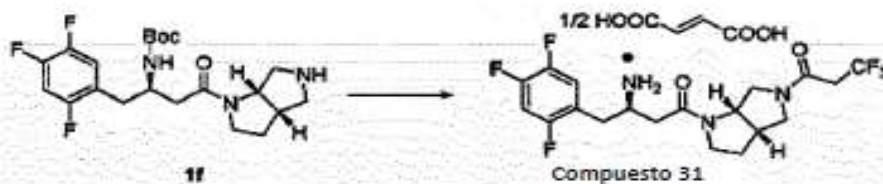
Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(trifluoroacetil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 30



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 29, el tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrollo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con anhídrido trifluoroacético (97 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (27 mg, 0.23 mmol) para dar el compuesto objetivo 30 (91 mg, 41 %). MS m/z (ESI): 424.4(M+1), 446.4 (M+Na). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 1.80-2.22 (m, 2H), 2.72-2.90 (m, 2H), 3.00-3.25 (m, 3H), 3.47-3.70 (m, 4H), 3.85 (m, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 4.19-4.41 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.15-7.34 (m, 2H).

Ejemplo 31

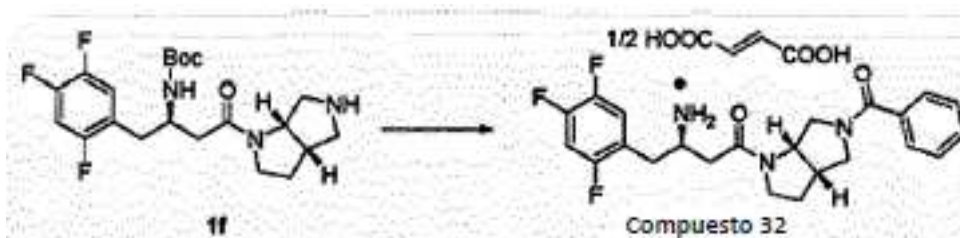
Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3,3,3-trifluoropropionil)-hexahidropirrollo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 31



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 12, el tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrollo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con ácido trifluoropropiónico (59 mg, 0.46 mmol) (vendido por Alfa Aesar (Tianjin) Co. Ltd), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (27 mg, 0.23 mmol) para dar el compuesto objetivo 31 (50 mg, 22 %). MS m/z (ESI): 438.4 (M+1). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 1.85-2.21 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.75-2.94 (m, 2H), 3.05-3.29 (m, 3H), 3.47-3.74 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 3.96-4.07 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.15-7.34 (m, 2H).

Ejemplo 32

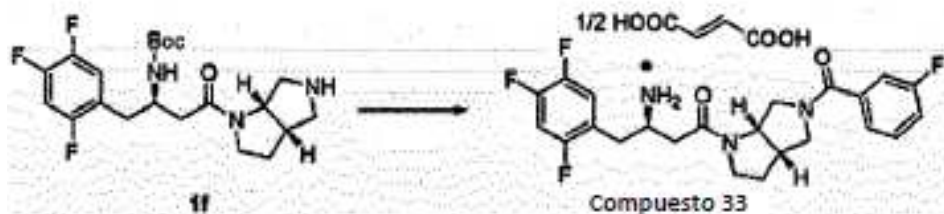
Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(benzoil)-hexahidropirrollo [3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 32



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 29, el tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrollo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con benzoil cloruro (65 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (27 mg, 0.23 mmol) para dar el compuesto objetivo 32 (81 mg, 36 %). MS m/z (ESI): 432.5(M+1), 454.4 (M+Na). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 1.80-2.22 (m, 2H), 2.76-3.24 (m, 4H), 3.45-4.18 (m, 8H), 4.46 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.19-7.55 (m, 7H).

Ejemplo 33

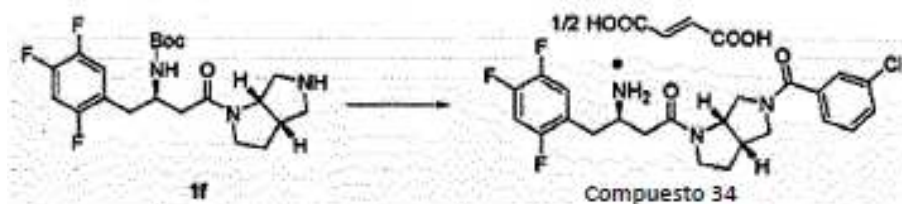
Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-fluorobenzoyl)-hexahidropirrollo[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 33



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 29, el tertbutil(R)-1-(2,4,5-fluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato **1f** (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con 3-fluorobenzoyl cloruro (73 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (27 mg, 0.23 mmol) para dar el compuesto objetivo **33** (84 mg, 36 %). MS *m/z* (ESI): 450.4 (*M*+1), 472.4 (*M*+Na). ¹H NMR(CD₃OD, 600 MHz): δ 1.78-1.98 (m, 1H), 2.02-2.20 (m, 1H), 2.59-2.66 (m, 2H), 2.89-3.11 (m, 4H), 3.53-3.69 (m, 4H), 3.71-3.87 (m, 2H), 4.40-4.12 (dd, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.19-7.34 (m, 5H), 7.45 (m, 1H).

Ejemplo 34

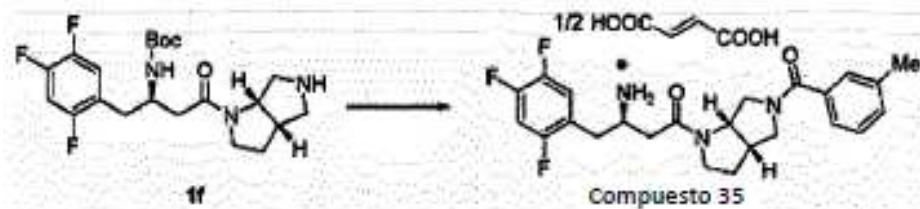
Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-clorobenzoyl)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto **34**



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 29, tertbutil(R)-1-(2,4,5-fluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato **1f** (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con 3-clorobenzoyl cloruro (80 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (27 mg, 0.23 mmol) para dar el compuesto objetivo **34** (89 mg, 37 %). MS *m/z* (ESI): 466.4 (*M*+1). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 1.61-1.92 (m, 1H), 1.94-2.19 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 2H), 3.04-3.24 (m, 2H), 3.36-3.40 (m, 2H), 3.73-3.99 (m, 2H), 4.38 (br, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.00-7.16 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H).

Ejemplo 35

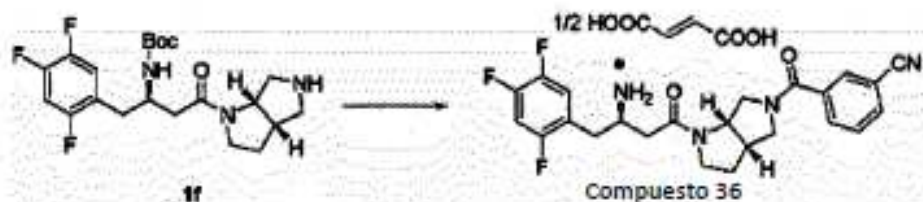
Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-metilbenzoyl)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto **35**



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 29, *tert*butil(R)-1-(2,4,5-fluorofenil)-4-((3a*S*,6a*S*)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato **1f** (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con 3-metilbenzoil cloruro (62 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (27 mg, 0.23 mmol) para dar el compuesto objetivo **35** (116 mg, 50 %). MS *m/z* (ESI): 446.4 (*M*+1). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 1.78-1.95 (m, 1H), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.33-2.38 (d, 3H), 2.58-2.70 (m, 2H), 2.88-2.91 (m, 1H), 2.97-3.08 (m, 2H), 3.56-3.69 (m, 1H), 3.76-3.85 (m, 2H), 4.39-4.49 (dd, 1H), 6.66(s, 1H), 7.20-7.35 (m, 6H).

Ejemplo 36

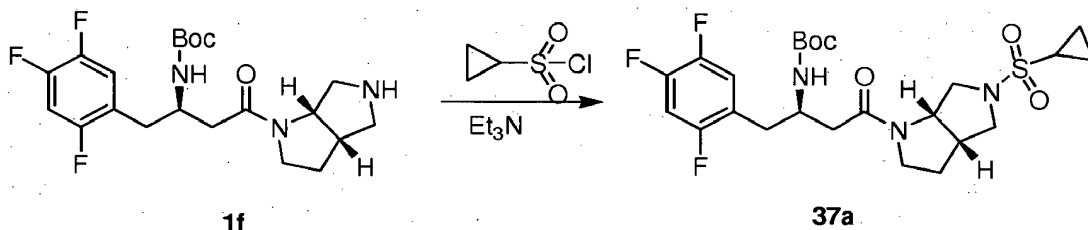
Preparación de (R)-3-amino-1-((3a*S*,6a*S*)-5-(3-cianobenzoil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto **36**



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 29, *tert*butil(R)-1-(2,4,5-fluorofenil)-4-((3a*S*,6a*S*)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato **1f** (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con 3-cianobenzoil cloruro (76 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (27 mg, 0.23 mmol) para dar el compuesto objetivo **36** (78 mg, 33 %). MS *m/z* (ESI): 457.4 (*M*+1), 479.5 (*M*+23). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 2.00-2.17 (m, 1H), 2.71-3.10 (m, 4H), 3.16 (m, 1H), 3.56-3.69 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.52-3.74 (m, 5H), 3.80-3.88 (m, 2H), 4.07-4.42 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.15-7.36 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.73-7.84 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 2H).

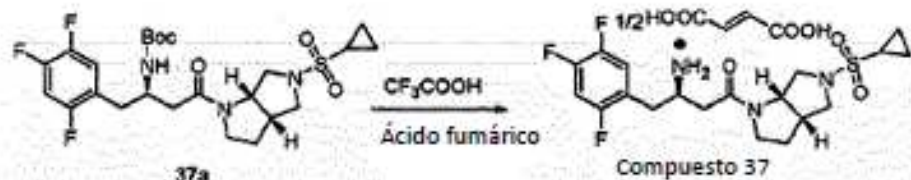
Ejemplo 37

Etapla 1: Preparación de *tert*butil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3a*S*,6a*S*)-hexahidro-5-(ciclopropilsulfuril)-pirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato **37a**



El *tert*butil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3a*S*,6a*S*)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato **1f** (200 mg, 0.46 mmol) se disolvió en diclorometano (20 ml), se añadió secuencialmente trietilamina (46 mg, 0.46 mmol) y ciclopropilsulfonil cloruro (64 mg, 0.46 mmol), se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 ml) a la solución de reacción, se separó la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró, el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto del título **37a** (260 mg, 70 %) como un sólido blanco. MS *m/z* (ESI): 532.2 (*M*+1).

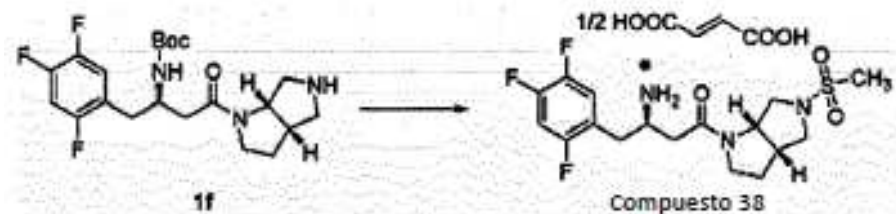
Etapla 2: Preparación de (R)-3-amino-1-((3a*S*, 6a*S*)-5-(ciclopropilsulfonil)-hexahidropirrol[3,4-*b*]pirrol-1(2*H*)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato **37**



Tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidro-5-(ciclopropilbenzonil)-pirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 37a (260 mg, 0.48 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (1 ml), se agitó por 1 hora a temperatura ambiente, después de terminado el monitoreo por TLC, se concentró, se añadió diclorometano (15 ml), se lavó con solución acuosa de carbonato sódico saturada (15 ml), la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró, el residuo se disolvió en etanol, se añadió ácido fumárico (28 mg, 0.24 mmol), se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente, el sólido precipitó, se succionó el filtrado para dar el compuesto del título 37 (82 mg, 35 %) como un sólido blanco. MS *m/z* (ESI): 432.4 (*M*+1). ¹H NMR (D₂O, 400 MHz): δ 1.35 (m, 4H), 1.94 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.15 (m, 4H), 3.29 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.62 (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.34 (m, 1H).

Ejemplo 38

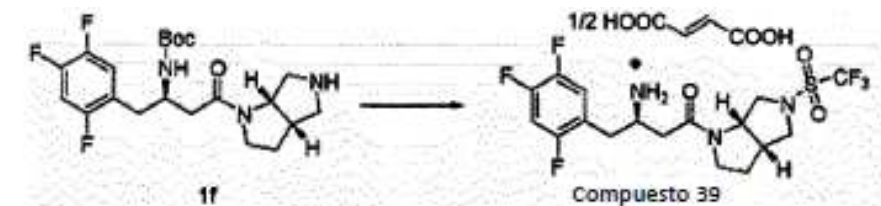
Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(mesil)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato compuesto 38



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 37, tertbutil(R)-1-(2,4,5-fluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-*b*]pirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con metanosulfonil cloruro (52 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (27 mg, 0.23 mmol) para dar el compuesto objetivo 38 (55 mg, 26 %). MS *m/z* (ESI): 406.3 (*M*+1). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 1.92 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.71-2.85 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 5H), 3.26 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.16-7.32 (m, 2H).

Ejemplo 39

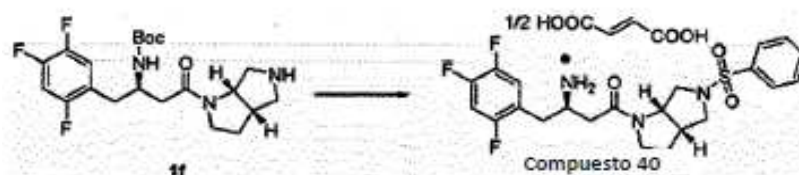
Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(trifluoromesil)-hexahidropirrolo [3,4-*b*]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 39



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 37, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con trifluorometanosulfonil cloruro (67 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (27 mg, 0.23 mmol) para dar el compuesto objetivo 39 (107 mg, 45 %). MS m/z (ESI): 460.4 (M+1). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 1.94 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 3.04-3.19 (m, 3H), 3.45-3.72 (m, 4H), 3.84 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.17-7.28 (m, 2H)

Ejemplo 40

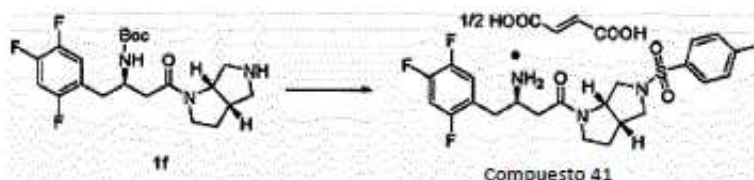
Preparación del ácido (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(bencenosulfonil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumárico compuesto 40



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 37, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con bencenosulfonil cloruro (81 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (27 mg, 0.23 mmol) para dar el compuesto objetivo 40 (123 mg, 51 %). MS m/z (ESI): 468.4 (M+1). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz) δ 1.87 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 3.03-3.16 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.89 (m, 2H).

Ejemplo 41

Preparación de (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(p-tosil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butan-1-ona fumarato, compuesto 41



De acuerdo con una manipulación similar al ejemplo 37, tertbutil(R)-1-(2,4,5-trifluorofenil)-4-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-oxibutan-2-ilcarbamato 1f (200 mg, 0.46 mmol) reaccionó con p-tosil cloruro (87 mg, 0.46 mmol), el intermedio se recogió por cromatografía en columna, se añadió de nuevo ácido fumárico (27 mg, 0.23 mmol) para dar el compuesto objetivo 41 (131 mg, 53 %). MS m/z (ESI): 482.4 (M+1), 504.4 (M+Na). ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 1.86 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.44 (d, 3H), 3.18 (m, 3H), 3.39-3.51 (m, 5H), 3.54 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.20-7.33 (m, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.76 (d, 2H).

Ejemplo 42: Actividad inhibitoria sobre DPP-IV del compuesto

La determinación de la actividad inhibitoria sobre DPP-IV se puede realizar por métodos comunes. DPP-IV fue enzima pura expresada por medio del uso del sistema de expresión en baculovirus y purificada. Ambas K_m y K_{cat} de la enzima pura fueron consistentes con las referencias, lo que sugirió que la enzima pura DPP-IV obtenida por expresión y purificación era totalmente normal en sus propiedades enzimáticas. El sistema de reacción se llevó a cabo en amortiguador de pH 7.5 y el sustrato fue alanina-prolina-7-amino-4-metilcumarina (Ala-Pro-AMC).

La DPP-IV pudo degradar el sustrato Ala-Pro-AMC para dar el producto AMC. El AMC, excitado por 355 nm de luz ultravioleta, pudo generar luz emitida a 460 nm. La actividad de la DPP-IV pudo determinarse por la detección dinámica de la velocidad de incremento del valor de la fluorescencia a 460 nm.

Se mezclaron completamente los compuestos de prueba, la enzima y el amortiguador de reacción, se preincubó la mezcla por 15 minutos a 37 °C y después se inició la reacción por medio de la adición del sustrato, se detectó exitosamente el valor de fluorescencia a 460 nm por 5 minutos. Al mismo tiempo, se estableció el grupo control blanco sin sustrato y grupo control de disolvente con DMSO en sustitución del compuesto de prueba, así como un grupo control positivo de Vildagliptina (LAF-237) y Sitagliptina (MK-0431) [Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15, 4770-4773]. Todos los volúmenes finales de reacción fueron 100 µL. Cada concentración de cada muestra consistió de pozos paralelos en triplicado.

Primeramente, se calculó el incremento de la intensidad de fluorescencia por unidad de tiempo durante la velocidad inicial de la enzima (unidad: RFU/seg) que se puede usar para expresar la velocidad inicial, después se calculó el porcentaje de actividad de la muestra en cada grupo de concentraciones como sigue:

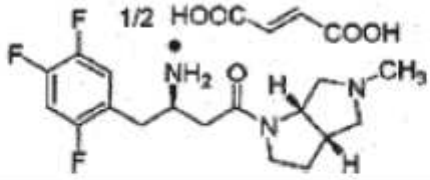
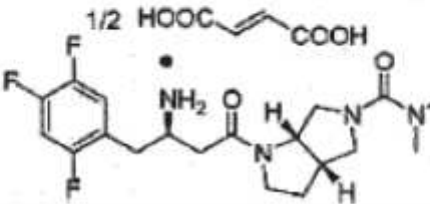
$$\% \text{ Actividad} = V_{\text{muestra}} / V_{\text{DMSO}} * 100\%$$

en donde, V_{muestra} representa la velocidad inicial de la muestra en cada grupo de concentraciones, V_{DMSO} representa la velocidad inicial del grupo de DMSO.

El logaritmo de las concentraciones se graficó contra el porcentaje de actividad, y después se calculó la curva de ajuste por regresión no lineal a partir de la cual se calculó el valor de IC_{50} .

Las fórmulas de la estructura molecular de los compuestos representativos de la presente invención y los resultados de la prueba de bioactividad de los compuestos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Actividad inhibitoria sobre DPP-IV de los compuestos de la presente invención

compuesto	Fórmula estructural	IC_{50} (nM)
Compuesto 1		22.83 ± 1.99
Compuesto 3		17.7 ± 3.77

compuesto	Structural formula	IC ₅₀ (nM)
Compuesto 8		11.20 ± 3.76
Compuesto 12		25.85 ± 3.91
Compuesto 17		11.48 ± 0
Compuesto 20		23.22 ± 2.24
Compuesto 26		2.61 ± 0.46
Vildagliptina		80.10 ± 0.58
Sitagliptina		26.01 ± 3.96

Los datos de la tabla 2 mostraron que la actividad inhibitoria contra DPP-IV de los compuestos de la presente invención fue significativamente más fuerte que la de Vildagliptina, en la que la actividad inhibitoria de algunos compuestos fue superior que la de Sitagliptina. En particular, la actividad inhibitoria de DPP-IV del compuesto 26 fue 30 veces más alta que la de Vildagliptina, 8 veces más alta que la de Sitagliptina. Estos resultados sugirieron que los compuestos de la presente invención tenían una mejor bioactividad en comparación con los fármacos existentes.

Ejemplo 43: Selectividad del compuesto por DPP-IV

Estudios recientes encontraron que había algunas proteínas (DASH) que tenían actividad y/o estructura similares a DPP-IV, lo que incluye DPP8, DPP9, FAP y similares. Estudios preclínicos mostraron que la inhibición de la actividad de estos miembros DASH podría conducir a toxicidad, incluso la muerte. Por lo tanto, para el tratamiento de la diabetes, es muy importante tamizar el inhibidor de DPP-IV con alta selectividad y eficacia.

Las proteínas recombinantes de DPP-IV, DPP8, DPP9 y FAP se expresaron por medio del uso del sistema de expresión en insectos (vendido por Shanghai Jinmai Biotechnology Co. Ltd). Las actividades de estas 5 enzimas se detectaron por medio del uso de un sustrato fluorescente. El efecto inhibitorio del compuesto se observó mediante la detección de la inhibición de diferentes compuestos contra la actividad enzimática. El fármaco empleado como referencia positiva fue Vildagliptina (LAF237). El método experimental estuvo de acuerdo con el método descrito en la referencia. J. Med. Chem. 2006, 49, 3520-3535. Los resultados se mostraron en las tablas 3 y 4.

Tabla 3: Valores de IC_{50} del compuesto de prueba y el control positivo contra 5 tipos de dipeptidasas (μM)

Compuesto	DPP-IV	DPP8	DPP9	FAP
compuesto8	0.011 ± 0.00	17.63 ± 3.61	3.55 ± 1.02	13.48 ± 0.28
compuesto20	0.023 ± 0.00	20.87 ± 5.63	5.55 ± 2.52	15.87 ± 4.72
compuesto26	0.0026 ± 0.00	15.75 ± 7.65	3.45 ± 3.47	11.34 ± 4.02
Vildagliptin	0.080 ± 0.006	2.94 ± 0.39	0.18 ± 0.10	5.00 ± 0.17

Tabla 4: Intervalos selectivos de los compuestos de prueba y el control positivo para la actividad inhibitoria sobre dipeptidasa.

Compuesto	DPP8/DPP-IV	DPP9/DPP-IV	FAP/DPP-IV
Compuesto 8	1602	322	1224
Compuesto 20	907	241	690
Compuesto 26	6057	1311	4361
Vildagliptin	37	2	63

Los datos en las tablas 3 y 4 mostraron que los intervalos selectivos de los compuestos 8, 20 y 26 para DPP8, DPP9 y FAP fueron todos más altos que aquellos del fármaco positivo Vildagliptin, lo que sugirió que los compuestos de la presente invención tenían mejor seguridad que los fármacos controles positivos existentes, y fueron más adecuados para usarse para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la dipeptidil peptidasa IV que los fármacos existentes, tales como la diabetes.

Ejemplo 44: Estudio farmacocinético *in vivo* de los compuestos 8 y 20 en ratas *Métodos experimentales*

12 ratas SD machos, sanas con 200-220 g de peso corporal se asignaron aleatoriamente a 3 grupos (4 en cada grupo), la asignación particular se mostró en la tabla más abajo:

Las ratas ayunaron durante 12 h antes de la prueba con acceso libre al agua y se alimentaron uniformemente 2 h después de la administración.

Puntos de tiempo de la extracción de sangre y tratamiento de las muestras: 0.3 ml de sangre se extrajeron a través del plexo venoso post-glómico de los ratones a las 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 7.0, 9.0 y 24 horas después de la administración, se colocaron en tubos de prueba heparinizados, se centrifugaron a 3000 rpm/min por 10 minutos, se separó el plasma, se congeló en el refrigerador a -20 °C. La concentración invariable de fármaco en el plasma se determinó por el método de cromatografía en líquido- espectrometría de masa en tándem.

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos de los compuestos 8 y 20 después de la administración de 20 mg/kg de alimentación forzada en ratas

Compuesto	T _{máx} (h)	C _{máx} (ng/ml)	AUC _{0-t} (ng·h/ml)	t _{1/2} (h)
Compuesto 8	1.00	933	2921	2.29
Compuesto 20	0.81	917	2076	2.45
Sitagliptina	0.44	477	1655	2.11

La Tabla 5 mostró que los compuestos 8 y 20 tienen una mayor exposición *in vivo* (AUC) y mayor tiempo de vida media *in vivo* (t_{1/2}) que el fármaco control positivo Sitagliptina después de la administración de alimentación forzada de dosis de 20 mg/kg en ratas, lo que sugirió que el compuesto de la presente invención tenía mejores propiedades farmacocinéticas *in vivo* que el fármaco comercializado actualmente Sitagliptina.

Ejemplo 45: Actividad de disminución de la glucosa *In vivo* del compuesto *Animal experimental*:

70 ratones machos asépticos ICR con 20.0-24.0 g de peso corporal se proporcionaron por el Centro de Animales Experimentales de la Universidad de Zhejiang. Número de licencia de producción de los animales experimentales: SCXK[zhe]2007-0039; número de licencia de uso de los animales experimentales: SYXK(zhe)2007-0098.

Condiciones de alimentación para los animales: cumplieron los requerimientos para instalaciones experimentales para animales de grado SFP, temperatura a 20-25 °C, humedad de 0-70 %, las condiciones de iluminación fueron alternativamente 12 horas de claridad y 12 horas de oscuridad, la tasa de ventilación fue 10-20 veces por hora, acceso libre al agua (agua potable de la ciudad), la iluminación fue 12 h/12 h de luz y oscuridad alternadas por el día y la noche respectivamente.

Métodos Experimentales:

50 ratones machos asépticos que pasaron cuarentena con 20.0-24.0 g de peso corporal se dividieron aleatoriamente en 5 grupos que incluían grupo control de disolvente, grupo modelo, grupo de dosis del compuesto (3.0 mg/kg) respectivamente, 10 por grupo.

Los ratones en cada grupo ayunaron por 12 horas y después se extrajeron 0.08 ml de sangre mediante un corte en la cola. El suero se recogió y se usó para determinar el valor de la glucosa en sangre en ayunas. Después de extraer la sangre, los ratones de cada grupo de dosis se administraron por alimentación forzada con diferentes disoluciones de fármacos de las dosis correspondientes y los ratones en los grupos de control de disolución y modelo se administraron con igual volumen de agua destilada, en donde el volumen de administración fue 0.2 ml/10 g. Se extrajeron 0.08 ml de sangre de cada grupo a los 60 minutos después de la administración para determinar el valor de glucosa en sangre a los 60 minutos después de la administración. Después de extraer la sangre, se administraron 5.0 mg/kg de glucosa por alimentación forzada a cada grupo con la excepción del grupo control de disolvente, en donde el volumen de administración fue de 0.2 ml/10 g, y después se extrajo sangre a los 20 min, 40 min, 60 min, 120 min después de la administración de glucosa respectivamente, la sangre se centrifugó a 6000 rpm por 10 min para separar el suero para determinar el valor de glucosa en sangre a cada punto de tiempo, el área bajo la curva de glucosa en sangre se calculó sobre la bases de la concentración de glucosa.

Tabla 6 Influencia de los compuestos 13 y 20 sobre el área bajo la curva de glucosa en sangre en ratones normales ($\bar{x} \pm s$)

Grupo	Dosis (mg/kg)	Número de animales	AUC (mmol · min/l)	Tasa de inhibición (%)
Control	-	10	349 ± 65	-
Modelo	-	10	1047 ± 51	-
Compuesto 8	3.0	10	129 ± 41***	63.0
Compuesto 20	3.0	10	215 ± 44**	38.3
Sitagliptina	3.0	10	240 ± 24**	31.1
Prueba t, comparado con el grupo control de disolvente CMC-Na,* P < 0.05, ** P < 0.01, ***P<0.001				

La tabla 6 muestra la tasa de inhibición de los compuestos 8 y 20 para AUC de la glucosa en sangre de ratas ICR normales a dosis de 3 mg/kg fueron 63.0 % y 38.3 % respectivamente, significativamente superior al Sitagliptina, lo que sugirió que los compuestos de la presente invención tienen una actividad de disminución de la glucosa *in vivo* más fuerte que los fármacos comercializados actualmente.

Ejemplo 46: Composición farmacéutica

Compuesto 8	20 g
Almidón	140 g
Celulosa microcristalina	60 g

De acuerdo con los métodos tradicionales, varios ingredientes de la composición farmacéutica descrita anteriormente, después de mezclados, se cargaron en una cápsula de gelatina convencional para dar 1000 cápsulas.

De acuerdo con un método similar, las cápsulas del compuesto 8 se produjeron respectivamente.

Ejemplo 47: Preparación de cápsulas

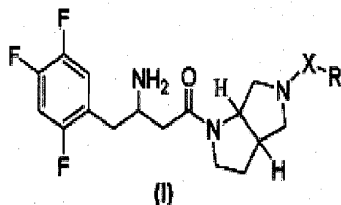
Compuesto 20	50 g
Almidón	400 g
Celulosa microcristalina	200 g

De acuerdo con el método tradicional, varios ingredientes de la composición farmacéutica descrita anteriormente, después de mezclados, se cargaron en cápsulas de gelatina convencionales para dar 1000 cápsulas.

De acuerdo con un método similar, las cápsulas del compuesto 20 se produjeron respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) o isómeros ópticos, formas cristalinas, sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos del mismo:



en donde

X se selecciona de los siguientes grupos:

- (1) alquilideno de $-C_1-C_3$;
- (2) $-C(O)-$;
- (3) $-S(O)_2-$;
- (4) $-C(O)O-$;
- (5) $-C(O)NR^1-$;

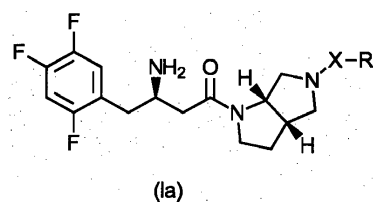
R se selecciona de los siguientes grupos:

- (1) H;
- (2) alquilo de C_1-C_6 , el cual es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del siguiente grupo: flúor, cloro o hidroxilo;
- (3) cicloalquilo de C_3-C_6 , el cual es insustituido o sustituido por uno a dos sustituyentes seleccionados del siguiente grupo: alquilo de C_1-C_3 , flúor, cloro, hidroxilo, ciano, $C(O)NH_2$;
- (4) fenilo, el cual es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de los siguientes: alquilo de C_1-C_3 , flúor, cloro, ciano, $S(O)_2R^2$;
- (5) heterociclo de 6 miembros que contiene de uno a dos átomos independientemente seleccionados del átomo de N, el heterociclo de 6 miembros antes mencionado es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de los siguientes: alquilo de C_1-C_3 , flúor, cloro, ciano, $S(O)_2R^2$;

en donde, R^1 es H o alquilo de C_1-C_3 ;

R^2 es alquilo de C_1-C_3 .

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde, dicho compuesto es el compuesto de la Fórmula (Ia):



en donde

X se selecciona de los siguientes grupos:

- (1) alquilideno de $-C_1-C_3$;
- (2) $-C(O)-$;
- (3) $-S(O)_2-$;

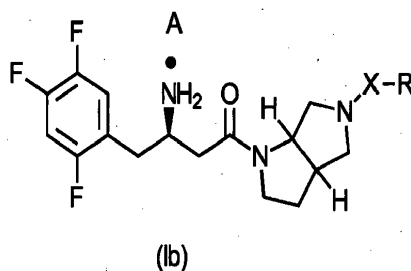
- (4) $-C(O)O-$;
(5) $-C(O)NR^1-$;

R se selecciona de los siguientes grupos:

- (1) H;
(2) alquilo de C_1-C_6 , el cual es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del siguiente grupo: flúor, cloro o hidroxilo;
(3) cicloalquilo de C_3-C_6 , el cual es insustituido o sustituido por uno a dos sustituyentes seleccionados del siguiente grupo: alquilo de C_1-C_3 , flúor, cloro, hidroxilo, ciano, $C(O)NH_2$;
(4) fenilo, el cual es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de los siguientes: alquilo de C_1-C_3 , flúor, cloro, ciano, $S(O)_2R^2$;
(5) heterociclo de 6 miembros que contiene uno a dos átomos de N, dicho heterociclo de 6 miembros es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de los siguientes: alquilo de C_1-C_3 , flúor, cloro, ciano, $S(O)_2R^2$;

en donde, R^1 es H o alquilo de C_1-C_3 ;
 R^2 es alquilo de C_1-C_3 .

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde, dicho compuesto es la sal formada por el compuesto de la fórmula (Ia) tal como la fórmula general (Ib):



en donde, A se selecciona del radical ácido de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido forfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde, X se selecciona de $-C(O)-$.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde, dicho R se selecciona de: alquilo de C_1-C_6 , el cual es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del siguiente grupo que consiste de flúor, cloro o hidroxilo; y C_3-C_6 cicloalcalilo, el que es insustituido o sustituido por uno a dos sustituyentes seleccionados del siguiente grupo que consiste de alquilo de C_1-C_3 , flúor, cloro, hidroxilo, ciano, $C(O)NH_2$.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde, dicho compuesto se selecciona del siguiente grupo, o sales de los mismos:

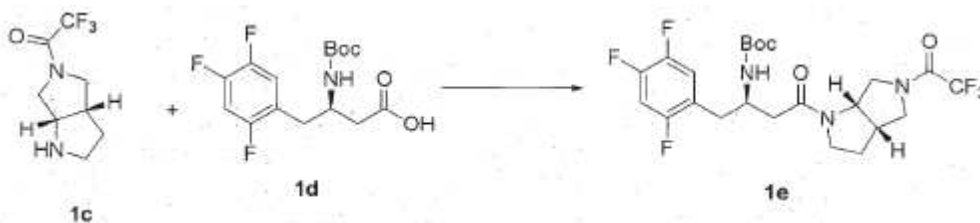
- (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-hexahidro-5-metilpirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)but-1-anona fumarato;
(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-metoxycarbonilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)but-1-anona fumarato;
(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(N,N-dimetilaminoformil)-hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
(R)-3-amino-1-((3aS, 6aS)-5-(N-metilaminoformil)-hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;

- (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(metilaminoformil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- (R)-3-amino-1-((3aS, 6aS)-5-(cicloproppcarbonil)-hexahidropirrol [3, 4-b] pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- 5 (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- 10 (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexapirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona hidrocioruro;
- (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fosfato;
- (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-fluoro-2-metilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona metano sulfonato;
- 15 3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(cicloproppcarbonil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(1-fluorociclopropilcarbonil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(1-idroxilciclopropilcarbonil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- 20 (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(1-metilciclopropilctrbonil)-hexahidropirrol [3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(ciclopropilmetilidenocarbonil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- 25 (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(1-cianociclopropilcarbonil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(isopropilcarbonil)-hexahidropirrol [3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-metilbutiril)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- 30 (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(tertvaleril)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3,3-dimetilbutiril)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- 35 (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(2-idroxil-2-metilpropionil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(idroxilacetil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(1-idroximetil2-idroxipropionil)-hexahidropirrol [3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- 40 (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(pirrol-2-il)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-mesilbenzoi)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- 45 (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-acetilbenzoi)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(1-aminocarbonilciclopropilcarbonil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(acetil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- 50 (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(trifluoroacetil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3,3,3-trifluoropropionil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- 55 (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(benzoi)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
- (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-fluorobenzoil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;

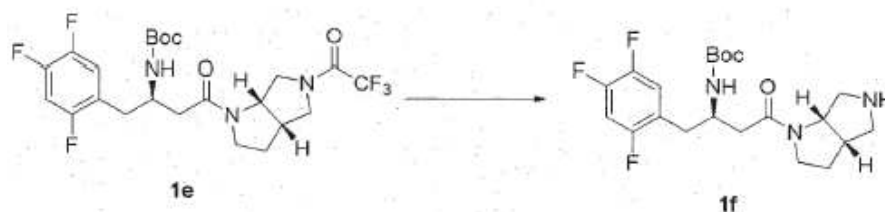
(R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-clorobenzoil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
 (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-metilbenzoil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
 (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(3-cianobenzoil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
 (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(ciclopropilsulfonil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
 (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(mesil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
 (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(trifluoromesil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato
 (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(benzenesulfonil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato;
 (R)-3-amino-1-((3aS,6aS)-5-(p-tosil)-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-1(2H)-il)-4-(2,4,5-trifluorofenil)butano-1-ona fumarato.

7. Una composición farmacéutica, en donde, comprende excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables y compuestos de la reivindicación 1, o varios isómeros ópticos, varias formas cristalinas, sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos.
8. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o varios isómeros ópticos, varias formas cristalinas, sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, para la fabricación de un inhibidor de DPP-IV.
9. Uso *in vitro* de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o varios isómeros ópticos, varias formas cristalinas, sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, como inhibidor de DPP-IV
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o varios isómeros ópticos, varias formas cristalinas, sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, para usar como medicamento.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o varios isómeros ópticos, varias formas cristalinas, sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención o alivio de enfermedades asociadas con DPP-IV.
12. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 11, en donde, dichas enfermedades asociadas con DPP-IV se seleccionan de diabetes, obesidad, hiperlipemia.
13. Un método para preparar el compuesto de acuerdo a la fórmula (Ia), en donde, el método comprende las etapas como sigue:

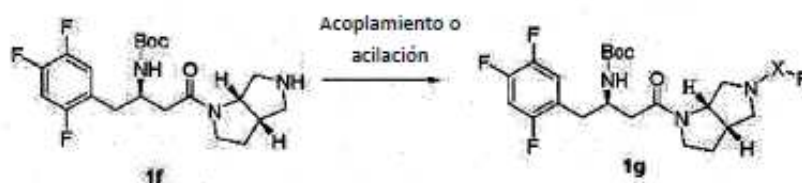
- (a) en los disolventes inertes, el compuesto de la fórmula 1c reacciona con el compuesto de la fórmula 1d bajo las condiciones de acoplamiento del péptido para producir el compuesto de la fórmula 1e,



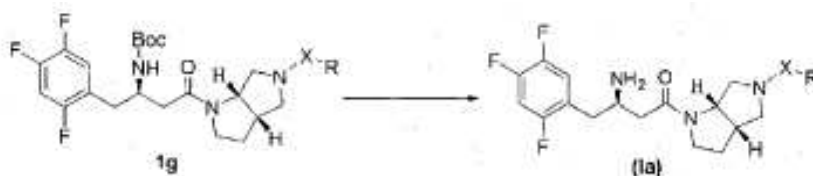
- (b) en los disolventes inertes, el compuesto de la fórmula 1e se separa del grupo de protección trifluoracetil bajo condiciones básicas para producir el compuesto de la fórmula 1f,



- (c) en los solventes inertes, hacer el compuesto de la fórmula 1f produciendo el compuesto de la fórmula (1g) por reacción de acoplamiento o reacción de acilación,



- (d) en los solventes inertes, el compuesto de la fórmula (1a) se produce al separar el grupo de protección en presencia de ácido.



en donde

X se selecciona de los siguientes grupos:

- (1) alquilideno de -C₁-C₃;
- (2) -C(O)-;
- (3) -S(O)₂-;
- (4) -C(O)O-;
- (5) -C(O)NR¹-;

R se selecciona de los siguientes grupos:

- (1) H;
- (2) alquilo de C₁-C₆, el cual es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados del siguiente grupo: flúor, cloro o hidroxilo;
- (3) cicloalcano de C₃-C₆, el cual es insustituido o sustituido por uno a dos sustituyentes seleccionados del siguiente grupo: alquilo de C₁-C₃, flúor, cloro, hidroxilo, ciano, C(O)NH₂;

(4) fenilo, el cual es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de los siguientes: alquilo de C₁-C₃, flúor, cloro, ciano, S(O)₂R²;

(5) heterociclo de 6 miembros que contiene uno a dos átomos independientemente seleccionados del átomo de N, el heterociclo de 6 miembros antes mencionado es insustituido o sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados de los siguientes: alquilo de C₁-C₃, flúor, cloro, ciano, S(O)₂R²;

5

en donde, R¹ es H o alquilo de C₁-C₃;

R² es alquilo de C₁-C₃.