



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0921375-9 B1



(22) Data do Depósito: 11/11/2009

(45) Data de Concessão: 03/11/2020

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; A61K 31/4162; A61P 3/10.

(30) Prioridade Unionista: 13/11/2008 US 61/199179.

(73) Titular(es): MERCK SHARP & DOHME CORP..

(72) Inventor(es): TESFAYE BIFTU; PING CHEN; JASON M. COX; ANN E. WEBER.

(86) Pedido PCT: PCT US2009063976 de 11/11/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/056708 de 20/05/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 12/05/2011

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO A presente invenção é direcionada aos novos amino-tetra-hidro-piranos substituídos de fórmula estrutural I que são inibidores da enzima dipeptidil-peptidase-IV e que são úteis no tratamento ou na prevenção de doenças nas quais a enzima dipeptidil-peptidase-IV está envolvida, tal como diabetes e particularmente diabetes de Tipo 2. A invenção também é direcionada às composições farmacêuticas compreendendo estes compostos e ao uso destes compostos e destas composições na prevenção ou no tratamento de tais doenças nas quais a enzima dipeptidil-peptidase-IV está envolvida.

“COMPOSTO AMINOTETRA-HIDROPIRANO INIBIDOR DA ENZIMA Dipeptidil-Peptidase-IV, E, USO DE UM COMPOSTO”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se aos novos amino-tetra-hidropiranos substituídos que são inibidores da enzima dipeptidil-peptidase-IV ("inibidores de DPP-4") e que são úteis no tratamento ou na prevenção de doenças nas quais a enzima dipeptidil-peptidase-IV está envolvida, tal como diabetes e particularmente diabetes do Tipo 2. A invenção também é direcionada às composições farmacêuticas compreendendo estes compostos e ao uso destes compostos e destas composições na prevenção ou no tratamento de tais doenças nas quais a enzima dipeptidil-peptidase-IV está envolvida.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] Diabetes refere-se a um processo doentio de múltiplos fatores causativos e caracterizado por níveis elevados de glicose plasmática ou por hiperglicemia no estado de jejum ou após a administração de glicose durante um teste de tolerância à glicose oral. Hiperglicemia persistente ou descontrolada está associada com morbidez e mortalidade aumentadas ou prematuras. Frequentemente homeostase de glicose anormal está associada direta ou indiretamente às alterações do metabolismo de lipídeos, lipoproteínas e apolipoproteínas e de outros metabólitos e à doença hemodinâmica. Portanto pacientes com diabetes melito de Tipo 2 estão sob risco especialmente aumentado de complicações macrovasculares e microvasculares, incluindo doença cardíaca coronariana, derrame cerebral, doença vascular periférica, hipertensão, nefropatia, neuropatia, e retinopatia. Por conseguinte, controles terapêuticos de homeostase de glicose, metabolismo de lipídeos e hipertensão são criticamente importantes no tratamento clínico e na gestão clínica de diabetes melito.

[003] Há duas formas geralmente reconhecidas de diabetes. Em diabetes de Tipo 1, ou diabetes melito dependente de insulina (IDDM), os

pacientes produzem pouca ou nenhuma insulina, o hormônio que regula a utilização de glicose. Em diabete de Tipo 2, ou diabete melito não-dependente de insulina (NIDDM), os pacientes frequentemente têm níveis plasmáticos de insulina que são iguais ou estão mesmo elevados em comparação com os dos sujeitos não-diabéticos; contudo, estes pacientes têm desenvolvido uma resistência ao efeito estimulador de insulina sobre o metabolismo de lipídeos e de glicose nos principais tecidos sensíveis à insulina, que são o músculo, o fígado e os tecidos adiposos, e os níveis plasmáticos de insulina, embora elevados, são insuficientes para suplantarem a resistência pronunciada à insulina.

[004] A resistência à insulina não é principalmente devido a um número diminuído de receptores de insulina mas a um defeito de ligação de pós-receptor de insulina que ainda não é entendido. Esta resistência à responsividade à insulina resulta em insuficiente ativação por insulina da absorção de glicose, oxidação e armazenagem em músculo e repressão inadequada por insulina da lipólise em tecidos adiposos e de produção e secreção de glicose no fígado.

[005] Os tratamentos disponíveis para diabete de Tipo 2, que não têm mudado substancialmente durante muitos anos, têm reconhecido limitações. Embora exercício físico e reduções em ingestão dietética de calorias melhorarão dramaticamente a condição diabética, aquiescência a este tratamento é muito insatisfatória por causa dos estilos de vida sedentários bem arraigados e do consumo excessivo de alimentos, especialmente de alimentos contendo quantidades altas de gordura saturada. O aumento do nível plasmático de insulina pela administração de sulfonil-uréias (e.g. tolbutamida e glipizida) ou meglitinida, que estimulam as células β pancreáticas para secretarem mais insulina, e/ou por injeção de insulina quando sulfonil-uréias ou meglitinida se tornam, pode resultar em concentrações de insulina suficientemente altas para estimular os tecidos muito resistentes à insulina.

Contudo, níveis perigosamente baixos de glicose plasmática podem resultar da administração de insulina ou de secretagogos de insulina (sulfonil-uréias ou meglitinida), e um nível aumentado de resistência à insulina devido à possibilidade de ocorrência de níveis ainda mais elevados de insulina plasmática. As biguanidas aumentam a sensibilidade à insulina resultando em alguma correção de hiperglicemia. Contudo, as duas biguanidas, fenformina e metformina, podem induzir acidose láctica e náusea / diarreia. Metformina tem menos efeitos colaterais do que a fenformina e é frequentemente prescrita para o tratamento de diabetes de Tipo 2.

[006] As glitazonas (i.e. 5-benzil-tiazolidina-2,4-dionas) constituem uma classe adicional de compostos com potencial para melhorar muitos sintomas de diabetes de Tipo 2. Estes agentes substancialmente aumentam a sensibilidade à insulina em músculo, fígado e tecido adiposo em vários modelos animais de diabetes de Tipo 2 resultando em correção parcial ou completa dos níveis plasmáticos elevados de glicose sem a ocorrência de hipoglicemia. As glitazonas que são correntemente comercializadas são agonistas do receptor ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR), principalmente o subtipo PPAR-gama. Acredita-se geralmente que o agonismo de PPAR-gama é responsável pela sensibilização à insulina melhorada que é observada com as glitazonas. Novos agonistas de PPAR que estão sendo testados para o tratamento de diabetes de Tipo 2 são agonistas do subtipo alfa, gama ou delta, ou uma combinação destes, e em muitos casos são quimicamente diferentes das glitazonas (i.e., não têm a estrutura das tiazolidinadionas). Sérios efeitos colaterais (e.g. toxicidade hepática) têm ocorrido com algumas das glitazonas, tal como a troglitazona.

[007] Métodos adicionais de tratamento de doença ainda estão sob investigação. Novas abordagens bioquímicas que têm sido recentemente introduzidas ou ainda estão sob desenvolvimento incluem inibidores de alfa-glicosidase (e.g. acarbose), miméticos de GLP-1 (e.g., exenatida e liraglutida),

antagonistas de receptor de glucagon, ativadores de glicocinase, e agonistas de GPR-119.

[008] Também tem sido verificado que os compostos que são inibidores da enzima dipeptidil-peptidase-IV ("DPP-4") são úteis para o tratamento de diabetes, particularmente de diabetes de Tipo 2 [veja WO 97/40832; WO 98/19998; Patente U.S. de Nº 5.939.560; Patente U.S. de Nº 6.303.661; Patente U.S. de Nº 6.699.871; Patente U.S. de Nº 6.166.063: Bioorg. Med. Chem. Lett., 6: 1163-1166 (1996); Bioorg. Med. Chem. Lett., 6: 2745-2748 (1996); D.J. Drucker em Exp. Opin. Invest. Drugs, 12: 87-100 (2003); K. Augustyns, *et al.*, Exp. Opin. Ther. Patents, 13: 499-510 (2003); Ann E. Weber, J. Med. Chem., 47: 4135-4141 (2004); J.J. Hoist, Exp. Opin. Emerg. Drugs, 9: 155-166 (2004); D. Kim, *et al.*, J. Med. Chem., 48: 141-151 (2005); K. Augustyns, Exp. Opin. Ther. Patents, 15: 1387-1407 (2005); H.-U. Demuth em Biochim. Biophys. Acta, 1751: 33-44 (2005); e R. Mentlein, Exp. Opin. Invest. Drugs, 14: 57-64 (2005).

[009] Publicações de patentes adicionais que revelam inibidores de DPP-4 úteis para o tratamento de diabetes são as seguintes: WO 2006/009886 (26 de Janeiro de 2006); WO 2006/039325 (13 de Abril de 2006); WO 2006/058064 (1 de Junho de 2006); WO 2006/127530 (30 de Novembro de 2006); WO 2007/024993 (1 de Março de 2007); WO 2007/070434 (21 de Junho de 2007); WO 2007/087231 (2 de Agosto de 2007); WO 07/097931 (30 de Agosto de 2007); WO 07/126745 (8 de Novembro de 2007); WO 07/136603 (29 de Novembro de 2007); e WO 08/060488 (22 de Maio de 2008).

[0010] A utilidade dos inibidores de DPP-4 no tratamento de diabetes de Tipo 2 é baseada no fato de que DPP-4 *in vivo* prontamente inativa o peptídeo-1 semelhante a glucagon (GLP-1) e o peptídeo inibitório gástrico (GIP). GLP-1 e GIP são incretinas e são produzidas quando alimento é consumido. As incretinas estimulam a produção de insulina. Inibição de DPP-

4 acarreta a inativação diminuída das incretinas, e isto por sua vez resulta em eficácia aumentada das incretinas na estimulação da produção de insulina pelo pâncreas. Inibição de DPP-4 portanto resulta em um nível aumentado de insulina sérica. Vantajosamente, visto que as incretinas são produzidas pelo corpo apenas quando alimento é consumido, não é esperado que a inibição de DPP-4 aumente o nível de insulina em momentos inapropriados, tais como entre as refeições, que podem acarretar açúcar sanguíneo excessivamente baixo (hipoglicemia). É esperado, por conseguinte, que a inibição de DPP-4 aumente a insulina sem elevar o risco de hipoglicemia, que é um efeito colateral perigoso associado com o uso de secretagogos de insulina.

[0011] Inibidores de DPP-4 também têm outras utilidades terapêuticas, como aqui discutidas. São necessários compostos novos de modo que inibidores de DPP-4 aperfeiçoados possam ser encontrados para o tratamento de diabetes e potencialmente outras doenças e condições. Em particular, há uma necessidade de inibidores de DPP-4 que sejam seletivos sobre outros membros da família de serina-peptidases que inclui prolina-dipeptidase de célula quiescente (QPP), DPP8, e DPP9 [veja G. Lankas, *et al.*, "Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibition for the Tratamento de Type 2 Diabetes: Potential Importance of Selectivity Over Dipeptidyl Peptidases 8 and 9", Diabetes, 54: 2988-2994 (2005); N.S. Kang, *et al.*, "Docking-based 3D-QSAR study for selectivity of DPP4, DPP8, and DPP9 inhibitors", Bioorg. Med. Chem. Lett., 17: 3716-3721 (2007).

[0012] O potencial terapêutico de inibidores de DPP-4 para o tratamento de diabetes de Tipo 2 é discutido por (i) D.J. Drucker, Exp. Opin. Invest. Drugs, 12: 87-100 (2003); (ii) K. Augustyns, *et al.*, Exp. Opin. Ther. Patents, 13: 499-510 (2003); (iii) J.J. Hoist, Exp. Opin. Emerg. Drugs, 9: 155-166 (2004); (iv) H.-U. Demuth, *et al.*, Biochim. Biophys. Acta, 1751: 33-44 (2005); (v) R. Mentlein, Exp. Opin. Invest. Drugs, 14: 57-64 (2005); (vi) K. Augustyns, "Inhibitors of proline-specific dipeptidyl peptidases: DPP IV

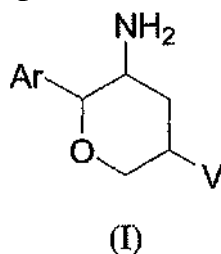
inhibitors as a novel approach for the tratamento de Type 2 diabetes ", Exp. Opin. Ther. Patents, 15: 1387-1407 (2005); (vii) D.J. Drucker e M.A. Nauck, "The incretin system: GLP-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in Type 2 diabetes", The Lancet, 368: 1696-1705 (2006); (viii) T.W. von Geldern e J.M. Trevilyan, «"The Next Big Thing" in Diabetes: Clinical Progress on DPP-IV Inhibitors"», Drug Dev. Res., 67: 627-642 (2006); (ix) B.D. Green *et al.*, "Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity as a therapy of Type 2 diabetes", Exp. Opin. Emerging Drugs, 11: 525-539 (2006); (x) J.J. Hoist e C.F. Deacon, "New Horizons in Diabetes Therapy", Immun. Endoc. & Metab. Agents in Med. Chem., 7: 49-55 (2007); (xi) R.K. Campbell, "Rationale for Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: a New Class of Oral Agents for the Tratamento de Type 2 Diabetes Mellitus", Ann. Pharmacother., 41: 51-60 (2007); (xii) Z. Pei, "From the bench to the bedside: Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a new class of oral antihyperglycemic agents", Curr. Opin. Drug Discovery Development, 11: 512-532 (2008); and (xiii) J.J. Hoist, *et al.*, "Glucagon-like peptide-1, glucose homeostase, and diabetes". Trends in Molecular Medicine, 14: 161-168(2008). Inibidores específicos de DPP-4 quer já aprovados quer sob investigação clínica para o tratamento de diabete de Tipo 2 incluem sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, carmegliptina, melogliptina, e dutogliptina.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

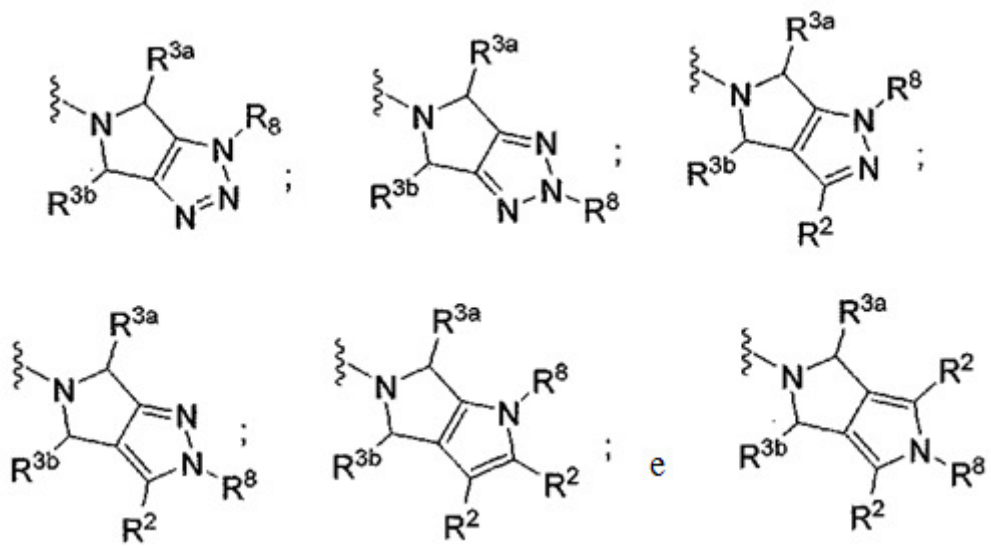
[0013] A presente invenção é direcionada aos novos 3-amino-tetra-hidro-piranos substituídos que são inibidores da enzima dipeptidil-peptidase-IV ("inibidores de DPP-4") e que são úteis no tratamento ou na prevenção de doenças nas quais a enzima dipeptidil-peptidase-IV está envolvida, tal como diabete e particularmente diabete de Tipo 2. A invenção também é direcionada às composições farmacêuticas compreendendo estes compostos e ao uso destes compostos e destas composições na prevenção ou no tratamento de tais doenças nas quais a enzima dipeptidil-peptidase-IV está envolvida.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0014] A presente invenção refere-se aos novos 3-amino-tetra-hidro-piranos substituídos que são úteis como inibidores de dipeptidil-peptidase-IV. Compostos da pro são descritos pela fórmula estrutural I:



e seus sais farmacologicamente aceitáveis; na qual V é selecionado do grupo consistindo de:



Ar é fenila opcionalmente substituída com um a cinco substituintes R^1 ; cada R^1 é independentemente selecionado do grupo consistindo de:

halogênio,

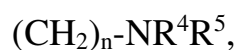
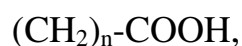
ciano,

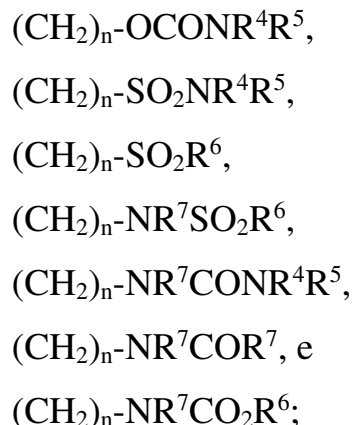
hidroxila,

C_{1-6} alquila, opcionalmente substituída com um a cinco flúores, e

C_{1-6} alcóxila, opcionalmente substituída com um a cinco flúores;

cada R^2 é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, ciano, C_{1-10} alcoila, sendo que alcoila está opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de flúor e hidroxila, C_{1-10} alquila, sendo que alquila está opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de flúor e hidroxila, C_{2-10} alquênica, sendo que alquênica está opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de flúor e hidroxila, $(CH_2)_n$ -arila sendo que arila está opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de hidroxila, halogênio, ciano, nitro, CO_2H , C_{1-6} alquil-óxi-carbonila, C_{1-6} alquila, e C_{1-6} alcoila, sendo que alquila e alcoila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores, $(CH_2)_n$ -heteroarila, sendo que heteroarila está opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados de hidroxila, halogênio, ciano, nitro, CO_2H , C_{1-6} alquil-óxi-carbonila, C_{1-6} alquila, e C_{1-6} alcoila, sendo que alquila e alcoila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores, $(CH_2)_n$ heterociclila, sendo que heterociclila está opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados de oxo, hidroxila, halogênio, ciano, nitro, CO_2H , C_{1-6} alquil-óxi-carbonila, C_{1-6} alquila, e C_{1-6} alcoila, sendo que alquila e alcoila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores, $(CH_2)_n$ - C_{3-6} ciclo-alquila, sendo que ciclo-alquila está opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidroxila, ciano, nitro, CO_2H , C_{1-6} alquil-óxi-carbonila, C_{1-6} alquila, e C_{1-6} alcoila, sendo que alquila e alcoila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores,

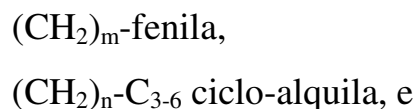




sendo que qualquer átomo de carbono de metileno (CH_2) individual em $(\text{CH}_2)_n$ está opcionalmente substituído com um a dois substituintes independentemente selecionados de flúor, hidroxila, C_{1-4} alquila, e C_{1-4} alcoxila, sendo que alquila e alcoxila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores;

R^{3a} e R^{3b} são cada um independentemente hidrogênio ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída com um a cinco flúores;

R^4 e R^5 são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio,



C_{1-6} alquila, sendo que alquila está opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de flúor e hidroxila e sendo que fenila e ciclo-alquila estão opcionalmente substituídas com um a cinco substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidroxila, C_{1-6} alquila, e C_{1-6} alcoxila, sendo que alquila e alcoxila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores;

ou R^4 e R^5 juntos com o átomo de nitrogênio no qual estão ligados formam um anel heterocíclico selecionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, e morfolina sendo que dito anel heterocíclico está opcionalmente substituído com um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidroxila, C_{1-6} alquila, e C_{1-6} alcoxila, sendo que

alquila e alcoxila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores;

cada R^6 é independentemente C_{1-6} alquila, sendo que alquila está opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de flúor e hidroxila;

R^7 é hidrogênio ou R^6 ;

R^8 é selecionado do grupo consistindo de:

- SO₂C₁₋₆ alquila,
- SO₂C₃₋₆ ciclo-alquila,
- SO₂-arila,
- SO₂-heteroarila,
- C(O)-c₁₋₆ alquila,
- C(O)-c₃₋₆ ciclo-alquila,
- C(O)-arila,
- C(O)-heteroarila,
- C(O)OC₁₋₆ alquila,
- C(O)OC₃₋₆ ciclo-alquila,
- C(O)O-arila,
- C(O)O-heteroarila,
- C(O)NHC₁₋₆ alquila,
- C(O)NHC₃₋₆ ciclo-alquila,
- C(O)NH-arila, e

-C(O)NH-heteroarila; sendo que alquila e ciclo-alquila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores e sendo que arila e heteroarila estão opcionalmente substituídas com um a cinco substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidroxila, halogênio, ciano, nitro, CO₂H, C₁₋₆ alquil-óxi-carbonila, C₁₋₆ alquila, e C₁₋₆ alcoxila, sendo que alquila e alcoxila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores;

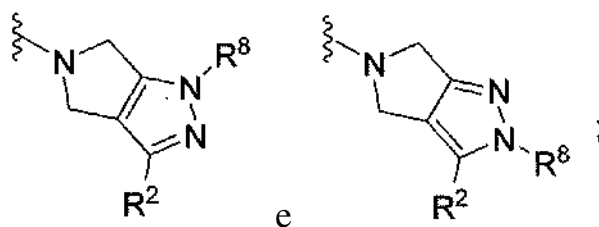
cada n é independentemente 0, 1, 2 ou 3; e

cada m é independentemente 0, 1, ou 2.

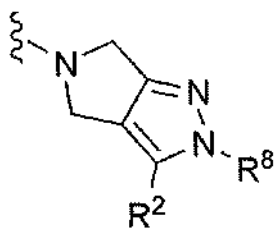
[0015] Em uma modalidade dos compostos da presente invenção, Ar está opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor, cloro, bromo, metila, trifluoro-metila, e trifluoro-metoxila. Em uma classe desta modalidade, Ar é 2,5-difluoro-fenila ou 2,4,5-trifluoro-fenila.

[0016] Em uma segunda modalidade dos compostos da presente invenção, R^{3a} e R^{3b} são ambos hidrogênio.

[0017] Em uma terceira modalidade dos compostos da presente invenção, V é selecionado do grupo consistindo de:



sendo que R^2 e R^8 são como definidos acima. Em uma classe desta modalidade, R^2 é hidrogênio. Em outra classe desta terceira modalidade, V é:



[0018] Em uma subclasse desta classe, R^2 é hidrogênio.

[0019] Em uma quarta modalidade dos compostos da presente invenção, R^8 é selecionado do grupo consistindo de:

-SO₂C₁₋₆alquila,

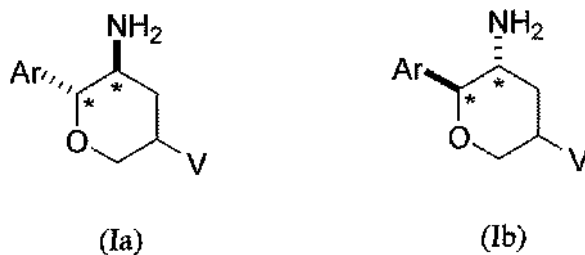
-SO₂C₃₋₆ ciclo-alquila,

-SO₂-arila, e

-SO₂-heteroarila; sendo que alquila e ciclo-alquila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores e sendo que arila e

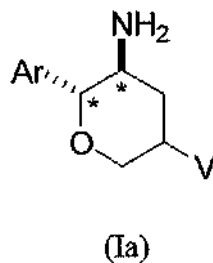
heteroarila estão opcionalmente substituídas com um a cinco substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidroxila, halogênio, ciano, nitro, CO₂H, C₁₋₆ alquil-óxi-carbonila, C₁₋₆ alquila, e C₁₋₆ alcoila, sendo que alquila e alcoila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores. Em uma classe desta quarta modalidade, R⁸ é -SO₂C₁₋₆ alquila ou -SO₂C₃₋₆ ciclo-alquila, sendo que alquila e ciclo-alquila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores.

[0020] Em uma quinta modalidade dos compostos da presente invenção, são obtidos compostos de fórmulas estruturais Ia e Ib de configuração estereoquímica indicada tendo uma orientação *trans* dos substituintes Ar e NH₂ nos dois átomos de carbono de tetra-hidro-pirano marcados com um *:



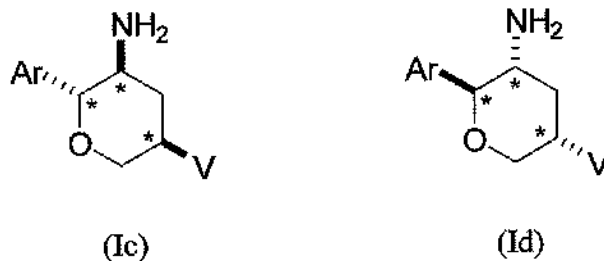
sendo que Ar e V são como descritos acima.

[0021] Em uma classe desta quinta modalidade, são obtidos compostos de fórmula estrutural Ia de configuração estereoquímica absoluta indicada tendo uma orientação *trans* dos substituintes Ar e NH₂ nos dois átomos de carbono de tetra-hidro-pirano estereogênicos marcados com um *:

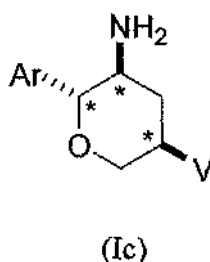


[0022] Em uma segunda classe desta quinta modalidade, são obtidos compostos de fórmulas estruturais Ic e Id de configuração estereoquímica indicada tendo uma orientação *trans* dos substituintes Ar e NH₂, uma

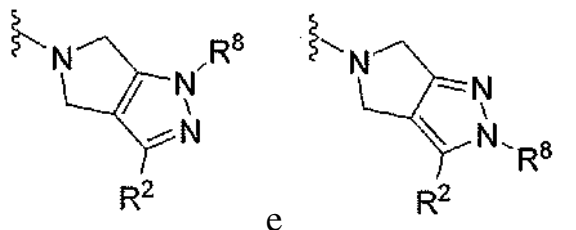
orientação *trans* dos substituintes Ar e V e uma orientação *cis* dos substituintes NH₂ e V nos três átomos de carbono de tetra-hidro-pirano estereogênicos marcados com um *:



[0023] Em uma subclasse desta classe, são obtidos compostos de fórmula estrutural Ic de configuração estereoquímica absoluta indicada tendo uma orientação *trans* dos substituintes Ar e NH₂, uma orientação *trans* dos substituintes Ar e V e uma orientação *cis* dos substituintes NH₂ e V nos três átomos de carbono de tetra-hidro-pirano estereogênicos marcados com um *:



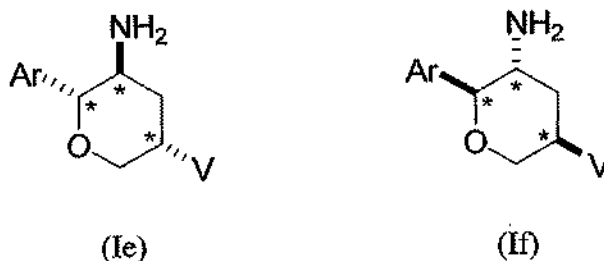
[0024] Em uma subclasse desta subclasse, V é selecionado do grupo consistindo de:



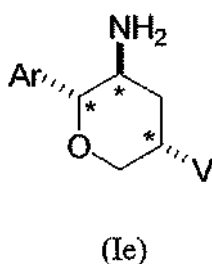
sendo que R² e R⁸ são como definidos acima. Em uma subclasse desta subclasse, R² é hidrogênio, e R⁸ é -SO₂C₁₋₆ alquila ou -SO₂C₃₋₆ ciclo-alquila, sendo que alquila e ciclo-alquila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores.

[0025] Em uma terceira classe desta quinta modalidade, são obtidos compostos de fórmulas estruturais Ie e If de configuração estereoquímica

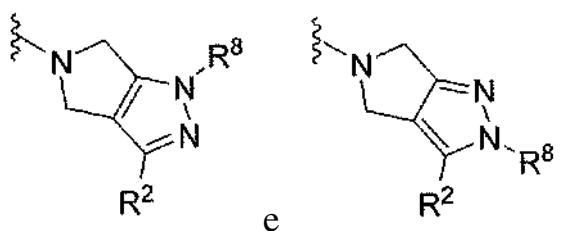
indicada tendo uma orientação *trans* dos substituintes Ar e NH₂, uma orientação *cis* dos substituintes Ar e V e uma orientação *trans* dos substituintes NH₂ e V nos três átomos de carbono de tetra-hidro-pirano estereogênicos marcados com um *:



[0026] Em uma subclasse desta classe, são obtidos compostos de fórmula estrutural Ie de configuração estereoquímica absoluta indicada tendo uma orientação *trans* dos substituintes Ar e NH₂, uma orientação *cis* dos substituintes Ar e V e uma orientação *trans* dos substituintes NH₂ e V nos três átomos de carbono de tetra-hidro-pirano estereogênicos marcados com um *:



[0027] Em uma subclasse desta subclasse, V é selecionado do grupo consistindo de:



sendo que R² e R⁸ são como definidos acima. Em uma subclasse desta subclasse, R² é hidrogênio, e R⁸ é -SO₂C₁₋₆ alquila ou -SO₂C₃₋₆ ciclo-alquila, sendo que alquila e ciclo-alquila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores.

[0028] Em uma sexta modalidade dos compostos da presente

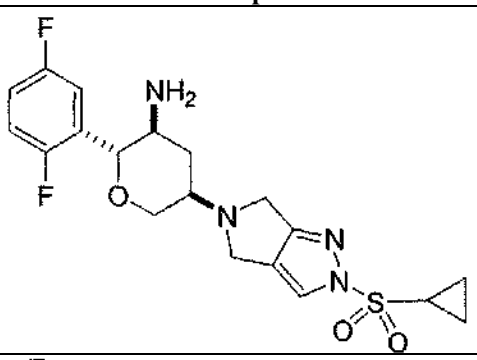
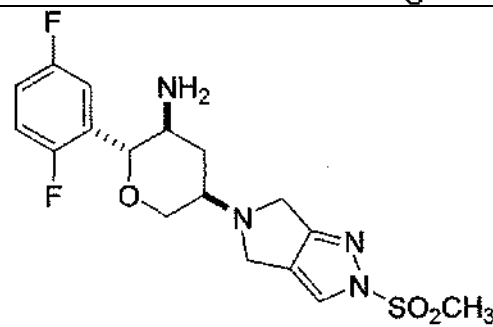
invenção, cada R^2 é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio;

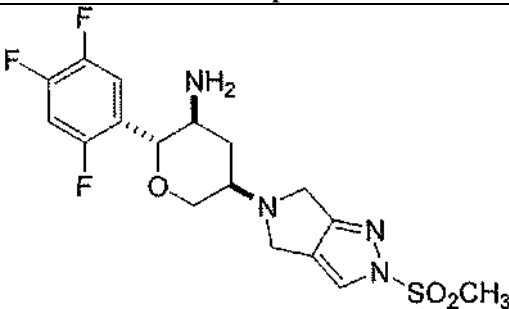
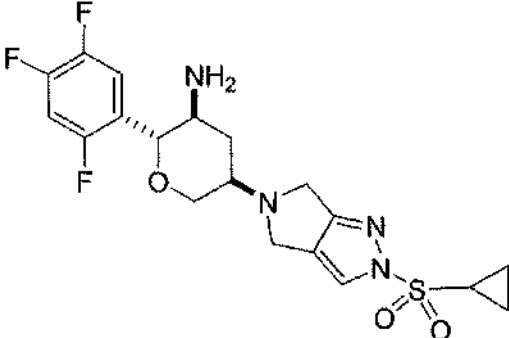
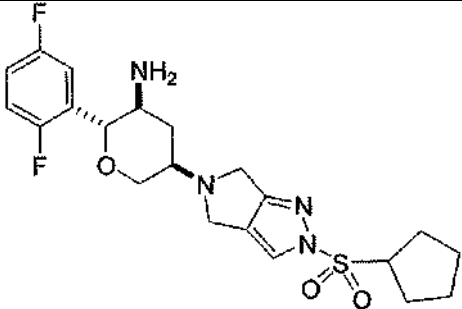
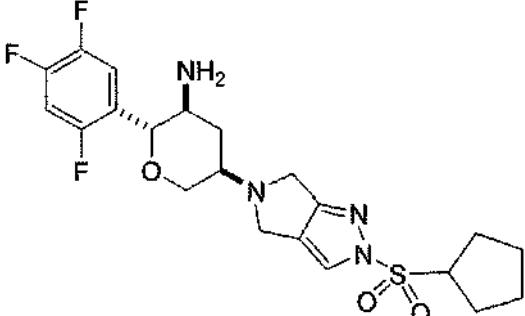
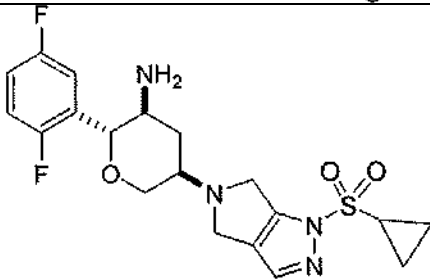
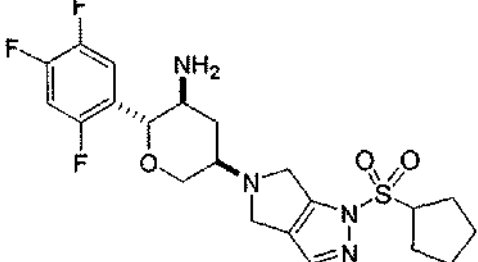
C_{1-6} alquila, sendo que alquila está opcionalmente substituída com um a cinco flúores; e

C_{3-6} ciclo-alquila, sendo que ciclo-alquila está opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidroxila, C_{1-4} alquila, e C_{1-4} alcoxila, sendo que alquila e alcoxila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores.

[0029] Em uma classe desta sexta modalidade dos compostos da presente invenção, cada R^2 é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, C_{1-3} alquila, trifluoro-metila, 2,2,2-trifluoro-etila, e ciclo-propila. Em uma subclasse desta classe, cada R^2 é hidrogênio.

Exemplos não-limitantes de compostos da presente invenção que são úteis como inibidores de dipeptidil-peptidase-IV são as seguintes estruturas tendo as configurações estereoquímicas absolutas indicadas nos três átomos de carbono de tetra-hidro-pirano estereogênicos:

Exemplo	IC ₅₀ Inibição de DPP-4
	1,0 nM
	2,5 nM

Exemplo	IC ₅₀ Inibição de DPP-4
	2,2 nM
	1,9 nM
	1,6 nM
	1,3 nM
	1,6 nM
	2,6 nM

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0030] Como aqui usadas são aplicáveis as seguintes definições.

[0031] "Alquila", bem como outros grupos tendo o prefixo "alqu ou alc", tais como alcoxila e alcanóila, significa cadeias de carbonos que podem ser lineares ou ramificadas, e suas combinações, a não ser que a cadeia de carbonos seja definida de outro modo. Exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, sec- e terc-butila, pentila, hexila, heptila, octila, nonila, e semelhantes. Se o número específico de átomos de carbono permite, e.g., de C₃₋₁₀, o termo alquila também inclui grupos ciclo-alquila, e combinações de cadeias alquila lineares ou ramificadas combinadas com estruturas de ciclo-alquila. Quando nenhum número de átomos de carbono é especificado, C₁₋₆ é intencionado.

[0032] "Ciclo-alquila" é um subconjunto de alquila e significa um anel carbocíclico saturado tendo um número específico de átomos de. Exemplos de ciclo-alquila incluem ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclo-octila, e semelhantes. Um grupo ciclo-alquila geralmente é monocíclico salvo indicação em contrário. Grupos ciclo-alquila estão saturados salvo definição em contrário.

[0033] O termo "alcóxila" refere-se aos alcóxidos de cadeia linear ou ramificada de número de átomos de carbono especificados (e.g., C₁₋₁₀ alcóxila), ou qualquer número dentro desta faixa [i.e., metóxila (MeO), etóxila, isopropóxila, etc.].

[0034] O termo "alquil-tio" refere-se aos sulfetos de alquila de cadeia linear ou ramificada do número de átomos de carbono (e.g., C₁₋₁₀ alquil-tio), ou qualquer número dentro desta faixa [i.e., metil-tio (MeS-), etil-tio, isopropil-tio, etc.].

[0035] O termo "alquil-amino" refere-se às alquil-aminas lineares ou ramificadas de número de átomos de carbono especificado (e.g., C₁₋₆ alquil-amino), ou qualquer número dentro desta faixa [i.e., metil-amino, etil-amino,

isopropil-amino, t-butil-amino, etc.].

[0036] O termo "alquil-sulfonila" refere-se às alquil-sulfonas de cadeia linear ou ramificada de número de átomos de carbono especificado (e.g., C₁₋₆ alquil-sulfonil), ou qualquer número dentro desta faixa [i.e., metil-sulfonila (MeSO₂-), etil-sulfonila, isopropil-sulfonila, etc.].

[0037] O termo "alquil-óxi-carbonila" refere-se aos ésteres de cadeia linear ou ramificada de um derivado de ácido carboxílico da presente invenção de número de átomos de carbono especificado (e.g., C₁₋₆ alquil-óxi-carbonil), ou qualquer número dentro desta faixa [i.e., metil-óxi-carbonila (MeOCO-), etil-óxi-carbonila, ou butil-óxi-carbonila].

[0038] "Arla" significa um sistema de anel aromático mono- ou policíclico contendo átomos de carbono no anel. As arilas preferidas são sistemas de anel aromático de 6-10 membros monocíclicos ou bicíclicos. Fenila e naftila são arilas preferidas. A arila mais preferida é fenila.

[0039] O termo "heterociclila" refere-se aos sistemas de anéis ou aos anéis não-aromáticos saturados ou insaturados contendo pelo menos um heteroátomo selecionado de O, S e N, adicionalmente incluindo as formas oxidadas de enxofre, a saber SO e SO₂. Exemplos de heterociclos incluem tetra-hidro-furano (THF), di-hidro-furano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetra-hidro-pirano, di-hidro-pirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, pirrolidinona, oxazolidin-2-ona, imidazolidina-2-ona, piridona, e semelhantes.

[0040] "Heteroarila" significa um heterociclo aromático ou parcialmente aromático que contém pelo menos um heteroátomo de anel selecionado de O, S e N. Heteroarilas também incluem heteroarilas fusionadas em outros tipos de anéis, tais como arilas, ciclo-alquilas e heterociclos que não são aromáticos. Exemplos de grupos heteroarila incluem pirrolila, isoxazolila, isotiazolila, pirazolila, piridinila, 2-oxo-(1*H*)-piridinila (2-hidróxi-

piridinil), oxazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, tiadiazolila, tiazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, furila, triazinila, tienila, pirimidinila, pirazinila, benzisoxazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, di-hidro-benzofuranila, indolinila, piridazinila, indazolila, isoindolila, di-hidro-benzotienila, indolizinila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, naftiridinila, carbazolila, benzodioxolila, quinoxalinila, purinila, furazanila, isobenzil-furanila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotienila, quinolila, indolila, isoquinolila, dibenzofuranila, imidazo[1,2-*a*]piridinila, [1,2,4-triazolo][4,3-*a*]piridinila, pirazolo[1,5-*a*]piridinila, [1,2,4-triazolo][1,5-*a*]piridinila, 2-oxo-1,3-benzoxazolila, 4-oxo-3*H*-quinazolinila, 3-oxo-[1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]piridinila, 5-oxo-[1,2,4]-4*H*-oxadiazolila, 2-oxo-[1,3,4]-3*H*-oxadiazolila, 2-oxo-1,3-di-hidro-2*H*-imidazolila, 3-oxo-2,4-di-hidro-3*H*-1,2,4-triazolila, e semelhantes. Para os grupos heterociclila e heteroarila, anéis e sistemas de anéis contendo 3-15 átomos estão incluídos, formando 1-3 anéis.

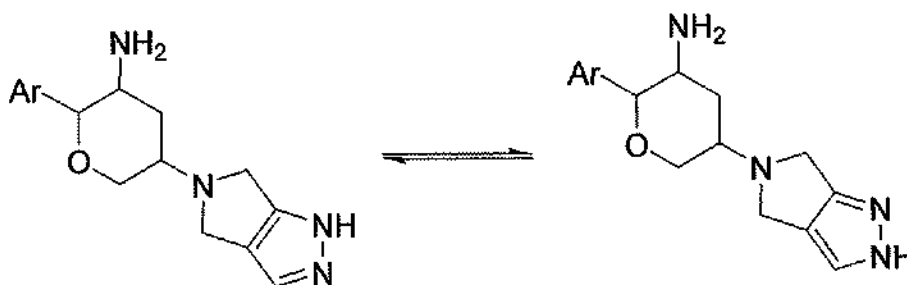
[0041] "Halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo. Cloro e flúor são geralmente preferidos. Flúor é mais preferido quando os halogênicos estiverem como substituintes em um grupo alquila ou alcoxila (e.g. CF₃O e CF₃CH₂O).

[0042] Os compostos da presente invenção contêm um ou mais centros assimétricos e portanto podem ocorrer como racematos, misturas racêmicas, enantiômeros individuais, misturas diastereoméricas, e diastereômeros individuais. Em particular os compostos da presente invenção têm um centro assimétrico nos átomos de carbono estereogênicos marcados com um * em fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie, e If. Centros assimétricos adicionais podem estar presentes dependendo da natureza dos vários substituintes na molécula. Cada tal centro assimétrico independentemente produzirá dois isômeros ópticos e é intencionado que todos os possíveis isômeros e diastereômeros ópticos em misturas e como compostos puros ou parcialmente

purificados estejam incluídos no âmbito desta invenção. A presente invenção destina-se a compreender todas tais formas isoméricas destes compostos.

[0043] Alguns dos compostos aqui descritos contêm ligações duplas olefínicas, salvo indicação em contrário, são destinados a incluírem ambos os isômeros geométricos E e Z.

[0044] Alguns dos compostos aqui descritos podem existir como tautômeros, que têm posições diferentes de ligação de hidrogênio acompanhadas por um ou mais deslocamentos de ligação dupla. Por exemplo, uma cetona e sua forma de enol são tautômeros ceto-enol. Os tautômeros individuais bem como suas misturas estão incluídos nos compostos da presente invenção. Um exemplo de tautômeros que são intencionados para estarem incluídos nos compostos da presente invenção é ilustrado abaixo:



[0045] Fórmula I mostra a estrutura da classe de compostos sem estereoquímica definida. Fórmulas Ia e Ib mostram a estereoquímica preferida nos átomos de carbono estereogênicos nos quais estão ligados os grupos NH_2 e Ar no anel tetra-hidro-pirano.

[0046] Fórmulas Ic e Id mostram a estereoquímica preferida nos átomos de carbono estereogênicos nos quais estão ligados os grupos NH_2 , Ar, e V no anel tetra-hidro-pirano.

[0047] As sínteses independentes destes estereoisômeros ou suas separações cromatográficas podem ser realizadas como conhecido na arte pela modificação apropriada da metodologia aqui revelada. Sua estereoquímica absoluta pode ser determinada por cristalografia de raios-X dos produtos cristalinos ou dos intermediários cristalinos que são derivados, se necessário,

com um reagente contendo um centro assimétrico de configuração absoluta conhecida.

[0048] Se desejado, as misturas racêmicas dos compostos podem ser separadas de modo que os enantiômeros individuais sejam isolados. A separação pode ser realizada por métodos bem conhecidos na arte, tais como a copulação de uma mistura racêmica de compostos em um composto enantiomericamente puro para formar uma mistura diastereomérica, seguida por separação dos diastereômeros individuais por métodos padrão, tais como cristalização fracionada ou cromatografia. A reação de copulação é frequentemente a formação de sais usando um ácido ou uma base enantiomericamente puro(a). Os derivados diastereoméricos podem então ser convertidos nos enantiômeros puros por clivagem do resíduo quiral adicionado. A mistura racêmica dos compostos também pode ser separada diretamente por métodos cromatográficos utilizando fases estacionárias quirais, cujos métodos são bem conhecidos na arte.

[0049] Alternativamente, qualquer enantiômero de um composto pode ser obtido por síntese estereosseletiva usando reagentes ou materiais iniciais opticamente puros de configuração conhecida por métodos bem conhecidos na arte.

[0050] Nos compostos de fórmula geral I, os átomos podem exibir suas abundâncias isotópicas, ou um ou mais dos átomos podem estar artificialmente enriquecidos em um isótopo específico tendo o mesmo número atômico, mas uma massa atômica ou um número de massa diferente da massa atômica ou do número de massa predominantemente encontrado(a) na natureza. A presente invenção destina-se a incluir todas as variações isotópicas adequadas dos compostos de fórmula geral I. Por exemplo, formas isotópicas diferentes de hidrogênio (H) incluem prótio (^1H) e deutério (^2H). Prótio é o isótopo de hidrogênio predominante encontrado na natureza. Enriquecimento de deutério pode conceder certas vantagens terapêuticas, tal

como aumento da meia-vida *in vivo* ou redução de exigências de dosagem, ou pode dar um composto útil como um padrão para caracterização de amostras biológicas. Compostos isotopicamente enriquecidos dentro de fórmula geral I podem ser preparados sem experimentação indevida por técnicas convencionais bem conhecidas por aquelas pessoas experientes na arte ou por processos análogos àqueles descritos aqui nos Esquemas e Exemplos usando intermediários e/ou reagentes isotopicamente enriquecidos apropriados.

[0051] Será entendido que, como aqui usadas, as referências aos compostos de fórmula estrutural I são destinadas também a incluírem os sais farmaceuticamente aceitáveis, e também os sais que não são farmaceuticamente aceitáveis quando são utilizados como precursores para os compostos livres ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou em outras manipulações de síntese.

[0052] Os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma de um sal farmaceuticamente aceitável. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se aos sais preparados a partir de ácidos ou bases não-tóxicos(as) farmaceuticamente aceitáveis incluindo ácidos inorgânicos ou orgânicos ou bases inorgânicas ou orgânicas. Sais de compostos básicos incluídos dentro do termo "sal farmaceuticamente aceitável" referem-se aos sais não-tóxicos dos compostos desta invenção que são geralmente preparados pela reação da base livre com um ácido inorgânico ou orgânico adequado. Sais representativos de compostos básicos da presente invenção incluem, mas não são limitados aos seguintes: acetato, benzeno-sulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, cansilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, dicloridrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gliconato, glutamato, glicolil-arsanilato, hexil-resorcinato, hidrabamina, bromidrato, cloridrato, hidróxi-naftoato, iodeto, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, brometo de metila, nitrato de metila, metil-sulfato,

mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metil-glucamina-amônio, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiodeto e valerato.

[0053] Ademais, se os compostos da invenção trazem um grupo ácido, seus sais farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem, mas não se limitam a, sais derivados de bases inorgânicas incluindo sais de alumínio, de amônio, de cálcio, de cobre, férrico, ferroso, de lítio, de magnésio, mangânico, manganoso, de potássio, de sódio, de zinco, e semelhantes. Particularmente preferidos são os sais de amônio, de cálcio, de magnésio, de potássio e de sódio. Sais derivados de bases orgânicas não-tóxicas farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, de aminas cíclicas, e de resinas básicas trocadoras de íons, tais como de arginina, de betaína, de cafeína, de colina, de N,N-dibenzil-etileno-diamina, de dietil-amina, de 2-dietil-amino-etanol, de 2-dimetil-amino-etanol, de etanol-amina, de etileno-diamina, de N-etil-morfolina, de N-etil-piperidina, de glucamina, de glicosamina, de histidina, de hidrabamina, de isopropil-amina, de lisina, de metil-glicamina, de morfolina, de piperazina, de piperidina, de resinas de poliamina, de procaína, de purinas, de teobromo, de trietil-amina, de trimetil-amina, tripropil-amina, de trometamina, e semelhantes.

[0054] Também, no caso de um grupo ácido carboxílico (-COOH) ou grupo álcool estando presente nos compostos da presente invenção, ésteres farmaceuticamente aceitáveis de derivados de ácido carboxílico, tais como metil-, etil-, ou pivaloil-óxi-metil- ou acil-derivados de alcoóis, tais como O-acetil-, O-pivaloil-, O-benzoil-, e O-amino-acil-álcool, podem ser utilizados. Estão incluídos aqueles grupos ésteres e acila conhecidos na arte para modificar as características de hidrólise ou de solubilidade para uso como formulações de pró-droga ou de liberação prolongada.

[0055] Solvatos, e em particular, os hidratos dos compostos de fórmula estrutural I também estão incluídos na presente invenção.

[0056] Exemplificação da invenção é o uso dos compostos revelados nos Exemplos e aqui.

[0057] Os presentes compostos são úteis em um método de inibir a enzima dipeptidil-peptidase-IV em um paciente tal como um mamífero em necessidade de tal inibição compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do composto. A presente invenção é direcionada ao uso dos compostos aqui revelados como inibidores da atividade da enzima dipeptidil-peptidase-IV.

[0058] Em adição aos primatas, tais como humanos, uma variedade de outros mamíferos pode ser tratada de acordo com o método da presente invenção. Por exemplo, mamíferos incluindo, mas não limitados a, vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, porquinhos-da-índia, ratos ou outras espécies de bovino, ovino, equino, canino, felino, roedor ou murino podem ser tratados. Contudo, o método também pode ser aplicado em outras espécies, tal como espécies aviárias (e.g., galinhas).

[0059] A presente invenção é adicionalmente direcionada a um método para a manufatura de um medicamento para inibir a atividade da enzima dipeptidil-peptidase-IV em humanos e animais compreendendo um composto da presente invenção com um diluente ou veículo farmacologicamente aceitável. Mais particularmente, a presente invenção é direcionada ao uso de um composto de Fórmula estrutural I na manufatura de um medicamento para uso no tratamento de uma condição selecionada do grupo consistindo de hiperglicemia, diabetes de Tipo 2, obesidade, e um distúrbio lipídico em um mamífero, sendo que o distúrbio lipídico é selecionado do grupo consistindo de dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL baixa, e LDL alta.

[0060] O sujeito tratado nos presente métodos é geralmente um

mamífero, preferivelmente um ser humano, masculino ou feminino, no qual é desejada a inibição da atividade da enzima dipeptidil-peptidase-IV. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade do presente composto que produzirá a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano que está sendo procurada pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico.

[0061] O termo "composição" como aqui usado é intencionado para incluir um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. Tal termo em relação à composição farmacêutica, é intencionada para incluir um produto compreendendo o(s) ingrediente(s) ativo(s), o(s) ingrediente(s) inerte(s) que compõem o veículo, bem como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, da combinação, complexação ou agregação de quaisquer dois ou mais dos ingredientes, ou da dissociação de um ou mais dos ingredientes, ou de outros tipos de reações ou interações de um ou mais dos ingredientes. Consequentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem qualquer composição preparada pela mistura de um composto da presente invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável. "Farmaceuticamente aceitável" significa que o veículo, diluente ou excipiente precisa ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial para o seu paciente recipiente.

[0062] Os termos "administração de e/ou "administrar um" compostos devem ser entendidos para significarem o fornecimento de um composto da invenção ou de uma pró-droga de um composto da invenção ao indivíduo em necessidade de tratamento.

[0063] A utilidade dos compostos de acordo com a presente invenção como inibidores da atividade da enzima dipeptidil-peptidase-IV pode ser

demonstrada pela metodologia conhecida na arte. Constantes de inibição são determinadas como segue. Um ensaio fluorométrico contínuo é utilizado com o substrato Gly-Pro-AMC, que é clivado por DPP-4 para liberar o grupo de saída AMC fluorescente. Os parâmetros cinéticos que descrevem esta reação são os seguintes: $K_m = 50 \mu\text{M}$; $k_{\text{cat}} = 75 \text{ s}^{-1}$; $k_{\text{cat}}/K_m = 1,5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Uma reação típica contém enzima a aproximadamente 50 pM, Gly-Pro-AMC a 50 μM , e tampão (HEPES 100 mM, pH 7,5, BSA 0,1 mg/mL) em um volume de reação total de 100 μL . Liberação de AMC é monitorada continuamente em um fluorômetro de placa de 96 cavidades usando um comprimento de onda de excitação de 360 nm e um comprimento de onda de emissão de 460 nm. Sob estas condições, é produzido AMC a aproximadamente 0,8 μM em 30 minutos a 25 graus C. A enzima usada nestes estudos foi proteína solúvel de humano (domínio de transmembrana e extensão citoplásmica excluídos)-produzida em um sistema de expressão em um baculovírus (Bac-To-Bac, Gibco BRL). Foi verificado que as constantes cinéticas para a hidrólise de Gly-Pro-AMC e GLP-1 estão de acordo com os valores da literatura para a enzima nativa. Para medir as constantes de dissociação para os compostos, soluções de inibidor em DMSO foram adicionadas em reações contendo a enzima e o substrato (concentração final de DMSO de 1%). Todos os experimentos foram conduzidos na temperatura ambiente usando as condições de reação padrão descritas acima. Para determinar as constantes de dissociação (K_i), as velocidades de reação foram ajustadas por regressão não-linear da equação de Michaelis-Menten para inibição competitiva. Os erros em reprodução das constantes de dissociação são tipicamente menores do que o dobro.

[0064] Os compostos de fórmula estrutural (I), particularmente os compostos de Exemplos 1-17 mostrados abaixo, tiveram atividade de inibição da enzima dipeptidil-peptidase-IV nos ensaios acima citados, geralmente com uma IC_{50} menor do que 1 μM , e mais tipicamente menor do que 0,1 μM . Tais

resultados são indicativos da atividade intrínseca dos compostos da presente invenção para uso como inibidores da atividade da enzima dipeptidil-peptidase-IV.

[0065] A enzima dipeptidil-peptidase-IV (DPP-4) é uma proteína de superfície celular que tem estado implicada em uma ampla variedade de funções biológicas. Ela tem uma ampla distribuição em tecidos (intestino, rins, fígado, pâncreas, placenta, timo, baço, células epiteliais, endotélio vascular, células linfóides e mielóides, soro), e níveis de expressão distintos em tipo de célula e de tecido. DPP-4 é idêntica ao marcador de ativação de célula T, CD26, e pode clivar *in vitro* numerosos peptídeos imunorregulatórios, endócrinos, e neurológicos. Isto tem sugerido um papel potencial para esta peptidase em uma variedade de processos doentes em humanos e outras espécies.

[0066] Consequentemente, os presentes compostos são úteis em um método para a prevenção e o tratamento das seguintes doenças, distúrbios e condições.

[0067] Diabete de Tipo II e Distúrbios Relacionados: Está bem estabelecido que as incretinas GLP-1 e GIP são rapidamente inativadas *in vivo* pela DPP-4. Estudos com camundongos deficientes em DPP4^(-/-) e testes clínicos preliminares indicam que a inibição de DPP-4 aumenta as concentrações no estado de equilíbrio de GLP-1 e de GIP, resultando em tolerância aumentada à glicose. Analogamente a GLP-1 e GIP, é provável que outros peptídeos da família de glucagon envolvidos em regulação de glicose também são inativados pela DPP-4 (e.g. PACAP). Inativação destes peptídeos por DPP-4 também pode desempenhar um papel na homeostase de glicose. Os inibidores de DPP-4 da presente invenção portanto têm utilidade no tratamento de diabete de Tipo II e no tratamento e na prevenção de numerosas condições que frequentemente acompanham diabete de Tipo II, incluindo Síndrome X (também conhecida como Síndrome Metabólica), hipoglicemia

reativa, e dislipidemia dietética. Obesidade, discutida abaixo, é outra condição que é frequentemente encontrada em diabetes de Tipo II que pode responder ao tratamento com os compostos desta invenção.

[0068] As seguintes doenças, distúrbios e condições estão relacionadas(os) à diabetes de Tipo 2, e portanto podem ser tratadas(os), controladas(os) ou em alguns casos prevenidas(os), pelo tratamento com os compostos desta invenção: (1) hiperglicemia, (2) tolerância baixa à glicose, (3) resistência à insulina, (4) obesidade, (5) distúrbios lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) Níveis de HDL baixos, (11) Níveis de HDL altos, (12) aterosclerose e suas sequelas, (13) restenose vascular, (14) síndrome do intestino irritável, (15) síndrome do intestino inflamado, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, (16) outras condições inflamatórias, (17)-pancreatite, (18) obesidade abdominal, (19) doença neurodegenerativa, (20) retinopatia, (21) nefropatia, (22) neuropatia, (23) Síndrome X, (24) hiperandrogenismo ovariano (síndrome do ovário policístico), e outros distúrbios nos quais resistência à insulina é um componente. Em Síndrome X, também conhecida como Síndrome Metabólica, acredita-se que obesidade promove resistência à insulina, diabetes, dislipidemia, hipertensão, e risco cardiovascular aumentado. Portanto, inibidores de DPP-4 também podem ser úteis para tratar hipertensão associada com esta condição.

[0069] Obesidade: inibidores de DPP-4 podem ser úteis para o tratamento de obesidade. Esta é baseada nos efeitos inibitórios de GLP-1 e GLP-2 observados sobre ingestão de alimentos e esvaziamento gástrico. Administração exógena de GLP-1 em humanos decresce significativamente a ingestão de alimentos e torna mais lento o esvaziamento gástrico (Am. J. Physiol., 277: R910-R916 (1999)). administração ICV de GLP-1 em ratos e camundongos também tem efeitos profundos sobre a ingestão de alimentos (Nature Medicine, 2: 1254-1258 (1996)). Esta inibição de alimentação não é

observada em camundongos GLP-1 R^(-/-), indicando que estes efeitos são mediados por meio de receptores de GLP-1 no cérebro. Analogamente a GLP-1, é provável que GLP-2 também seja regulado por DPP-4. administração ICV de GLP-2 também inibe a ingestão de alimentos, analogamente aos efeitos observados com GLP-1 (Nature Medicine, 6: 802-807 (2000)). Em adição, estudos com camundongos deficientes em DPP-4 sugerem que estes animais são resistentes à obesidade induzida por dieta e à patologia associada (e.g. hiperinsulinonemia).

[0070] Doença Cardiovascular: Tem sido mostrado que GLP-1 é benéfico quando administrado a pacientes após infarto agudo do miocárdio, levando à função ventricular esquerda melhorada e mortalidade reduzida após angioplastia primária (Circulation, 109: 962-965 (2004)). Administração de GLP-1 também é útil para o tratamento de disfunção sistólica ventricular em cães com cardiomiopatia dilatada e disfunção ventricular esquerda induzida isquêmica, e assim pode mostrar-se útil para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca (US2004/0097411). Espera-se que inibidores de DPP-4 mostrem efeitos similares por intermédio de sua capacidade para estabilizar GLP-1 endógeno.

[0071] Deficiência de Hormônio de Crescimento: Inibição de DPP-4 pode ser útil para o tratamento de deficiência de hormônio de crescimento, baseado na hipótese de que o fator liberador de hormônio de crescimento (GRF), um peptídeo que estimula a liberação de hormônio de crescimento da glândula pituitária anterior, é clivado pela enzima DPP-4 *in vivo* (WO 00/56297). Os seguintes dados proporcionam evidência de que GRF é um substrato endógeno: (1) GRF é eficazmente clivado *in vitro* para gerar o produto inativo GRF[3-44] (BBA 1122: 147-153 (1992)); (2) GRF é rapidamente degradado em plasma para GRF[3-44]; isto é evitado pelo inibidor de DPP-4, diprotina A; e (3) GRF[3-44] é encontrado no plasma de um porco transgênico com GRF de humano (J. Clin. Invest., 83: 1533-1540

(1989)). Assim inibidores de DPP-4 podem ser úteis para o mesmo espectro de indicações que têm sido consideradas para os secretagogos de hormônio de crescimento.

[0072] Lesão Intestinal: O potencial para uso de inibidores de DPP-4 para o tratamento de lesão intestinal é sugerido pelos resultados de estudos indicando que peptídeo-2 semelhante a glucagon (GLP-2), um substrato provavelmente endógeno para DPP-4, pode exibir efeitos trópicos sobre o epitélio intestinal (Regulatory Peptides, 90: 27-32 (2000)). Administração de GLP-2 resulta em massa de intestino delgado aumentada em roedores e atenua a lesão intestinal em modelos de colite e de enterite em roedores.

[0073] Imunossupressão: Inibição de DPP-4 pode ser útil para modulação da resposta imune, baseado nos estudos implicando a enzima DPP-4 em ativação de célula T e em processamento de quimiocina, e eficácia de inibidores de DPP-4 em modelos *in vivo* de doença. Tem sido mostrado que DPP-4 é idêntica à CD26, um marcador de superfície celular para células imunes ativadas. A expressão de CD26 é regulada pela diferenciação e estado de ativação de células imunes. É geralmente aceito que CD26 funciona como uma molécula co-estimuladora em modelos *in vitro* de ativação de célula T. Numerosas quimiocinas contêm prolina na penúltima posição, presumivelmente para protegê-las contra a degradação por amino-peptidases não-específicas. Tem sido mostrado que muitas destas são processadas *in vitro* por DPP-4. Em vários casos (RANTES, LD78-beta, MDC, eotaxina, SDF-1 alfa), clivagem resulta em uma atividade alterada em quimiotaxia e ensaios de sinalização. Seletividade de receptor também parece ser modificada em alguns casos (RANTES). Múltiplas formas N-terminalmente truncadas de numerosas quimiocinas têm sido identificadas em sistemas de cultura celular *in vitro*, incluindo os produtos preditos da hidrólise de DPP-4. Tem sido mostrado que inibidores de DPP-4 são imunossupressores eficazes em modelos animais de transplante e artrite. Foi mostrado que prodipina (Pro-

Pro-difenil-fosfonato), um inibidor irreversível de DPP-4, dobra a sobrevivência de aloenxerto cardíaco em ratos desde o dia 7 até o dia 14 (Transplantation, 63: 1495-1500 (1997)). Inibidores de DPP-4 têm sido testados em artrite induzida por colágeno e por alquil-diamina em ratos e mostraram uma atenuação estatisticamente significativa de inchamento da pata traseira neste modelo [Int. J. Immunopharmacology, 19:15-24 (1997) e Immunopharmacology, 40: 21-26 (1998)]. DPP-4 é supra-regulada em numerosas doenças autoimunes incluindo artrite reumatóide, esclerose múltipla, doença de Graves, e tireoidite de Hashimoto (Immunology Today, 20: 367-375 (1999)).

[0074] Infeção por HIV: Inibição de DPP-4 pode ser útil para o tratamento ou a prevenção de infecção por HIV ou AIDS porque numerosas quimiocinas que inibem a entrada de HIV nas células são substratos potentes para DPP-4 (Immunology Today 20: 367-375 (1999)). No caso de SDF-1-alfa, clivagem decresce a atividade antiviral (PNAS, 95: 6331-6 (1998)). Assim, seria esperado que a estabilização de SDF-1alfa por intermédio da inibição de DPP-4 decresceria a infectividade por HIV.

[0075] Hematopoiese: Inibição de DPP-4 pode ser útil para o tratamento ou a prevenção de hematopoiese porque DPP-4 pode estar envolvida em hematopoiese. Um inibidor de DPP-4, Val-Boro-Pro, estimulou hematopoiese em um modelo em camundongo de neutropenia induzida por ciclofosfamida (WO 99/56753).

[0076] Distúrbios Neurais: Inibição de DPP-4 pode ser útil para o tratamento ou a prevenção de vários distúrbios neurais ou psiquiátricos porque numerosos peptídeos implicados em uma variedade de processos neurais são clivados *in vitro* por DPP-4. Um inibidor de DPP-4 assim pode ter um benefício terapêutico no tratamento de distúrbios neurais. Tem sido mostrado que endomorfina-2, beta-casomorfina, e substância P são todas substratos *in vitro* para DPP-4. Em todos os casos, clivagem *in vitro* é

elevadamente eficaz, com k_{cat}/K_m de cerca de $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ou maior. Em um modelo de teste de salto por choque elétrico para analgesia em ratos, um inibidor de DPP-4 mostrou um efeito significativo que foi independente da presença de endomorfina-2 exógena (Brain Research, 815: 278-286 (1999)). Efeitos neuroprotetores e neuroregenerativos de inibidores de DPP-4 também foram evidenciados pela capacidade do inibidor em proteger os neurônios motores da morte celular excitotóxica, em proteger inervação estriatal de neurônios dopaminérgicos quando administrados concorrentemente com MPTP, e em promover recuperação de densidade de inervação estriatal quando dados em uma maneira terapêutica após tratamento com MPTP [veja Yong-Q. Wu, *et al.*, "Neuroprotective Effects of Inhibitors of Dipeptidyl peptidase-IV In Vitro e In Vivo", Int. Conf. On Dipeptidyl Aminopeptidases: Basic Science and Clinical Applications. September 26-29, 2002 (Berlin, Alemanha)].

[0077] Ansiedade: Ratos naturalmente deficientes em DPP-4 têm um fenótipo ansiolítico (WO 02/34243; Karl *et al.*, Physiol. Behav. 2003). Camundongos deficientes em DPP-4 também têm um fenótipo ansiolítico usando os modelos de Porsolt e de claro/escuro. Assim os inibidores de DPP-4 podem se mostrar úteis para o tratamento de ansiedade e de distúrbios relacionados.

[0078] Memória e Cognição: Agonistas de GLP-1 são ativos em modelos de aprendizado (evitação passiva, labirinto aquático de Morris) e lesão neuronal (apoptose neuronal induzida por cainato) como demonstrado por During *et al.* (Nature Med. 9: 1173-1179 (2003)). Os resultados sugerem um papel fisiológico para GLP-1 em aprendizado e neuroproteção. É esperado que estabilização de GLP-1 por inibidores de DPP-4 mostre efeitos similares.

[0079] Infarto Miocardial: Tem sido mostrado que GLP-1 é benéfico quando administrado a pacientes após infarto miocardial agudo (Circulation, 109: 962-965 (2004)). É esperado que inibidores de DPP-4 mostrem efeitos

similares por intermédio de sua capacidade para estabilizar GLP-1 endógeno.

[0080] Invasão de Tumor e Metástase: Inibição de DPP-4 pode ser útil para o tratamento ou a prevenção de invasão de tumor e metástase porque um aumento ou um decréscimo em expressão de várias ectopeptidases incluindo DPP-4 tem sido observado durante a transformação de células normais em um fenótipo maligno (J. Exp. Med., 190: 301-305 (1999)). Supra- ou infra-regulação destas proteínas parece ser específica para tipo de célula e de tecido. For exemplo, expressão aumentada de CD26/DPP-4 tem sido observada em linfoma de célula T, leucemia linfoblástica de célula T, carcinomas de tireóide derivados de célula, carcinomas de célula basal, e carcinomas de mama. Assim, inibidores de DPP-4 podem ter utilidade no tratamento de tais carcinomas.

[0081] Hipertrofia Prostática Benigna: Inibição de DPP-4 pode ser útil para o tratamento de hipertrofia prostática benigna porque atividade aumentada de DPP-4 foi observada em tecido de próstata de pacientes com BPH (Hipertrofia Prostática Benigna) (Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 30: 333-338 (1992)).

[0082] Contracepção masculina / mobilidade de espermatozoides: Inibição de DPP-4 pode ser útil para a alteração da mobilidade de espermatozoides e para contracepção masculina porque em fluido seminal, prostatosomos, organelas derivadas de próstata importantes para a mobilidade de espermatozoides, possuem níveis altos de atividade de DPP-4 (Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 30: 333-338 (1992)).

[0083] Gengivite: Inibição de DPP-4 pode ser útil para o tratamento de gengivite porque a atividade de DPP-4 foi verificada em fluido crevicular gengival e em alguns estudos correlacionados com severidade de doença periodontal (Arch. Oral Biol., 37: 167-173 (1992)).

[0084] Osteoporose: Inibição de DPP-4 pode ser útil para o tratamento ou a prevenção de osteoporose porque receptores de GIP estão

presentes em osteoblastos.

[0085] Transplante de Célula-Tronco: Tem sido mostrado que inibição de DPP-4 sobre células-tronco doadoras acarreta uma intensificação de seus enxerto e eficiência de alojamento em medula óssea, e um aumento em sobrevivência em camundongos (Christopherson, *et al.*, Science, 305:1000-1003 (2004)). Assim inibidores de DPP-4 podem ser úteis em transplante de medula óssea.

[0086] Os compostos da presente invenção têm utilidade no tratamento ou na prevenção de uma ou mais das seguintes condições ou doenças: (1) hiperglicemia, (2) tolerância baixa à glicose, (3) resistência à insulina, (4) obesidade, (5) distúrbios lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) níveis de HDL baixos, (11) níveis de HDL altos, (12) aterosclerose e suas sequelas, (13) restenose vascular, (14) síndrome do intestino irritável, (15) síndrome do intestino inflamado, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, (16) outras condições inflamatórias, (17)-pancreatite, (18) obesidade abdominal, (19) doença neurodegenerativa, (20) retinopatia, (21) nefropatia, (22) neuropatia, (23) Síndrome X, (24) hiperandrogenismo ovariano (síndrome do ovário policístico), (25) diabetes de Tipo 2, (26) deficiência de hormônio de crescimento, (27) neutropenia, (28) distúrbios neuronais, (29) metástase de tumor, (30) hipertrofia prostática benigna, (31) gengivite, (32) hipertensão, (33) osteoporose, (34) ansiedade, (35) déficit de memória, (36) déficit de cognição, (37) derrame cerebral, (38) mal de Alzheimer, e outras condições que podem ser tratadas ou prevenidas pela inibição de DPP-4.

[0087] Os compostos da presente invenção são adicionalmente úteis em métodos para a prevenção ou o tratamento das doenças, dos distúrbios e das condições mencionadas(os) acima em combinação com outros agentes terapêuticos.

[0088] Os compostos da presente invenção podem ser usados em

combinação com uma ou mais outras drogas no tratamento, na prevenção, na supressão ou na melhoria de doenças ou condições para as quais os compostos de fórmula I ou as outras drogas podem ter utilidade, sendo que as combinações das drogas juntas são seguras mais eficazes do que qualquer uma droga sozinha. Tal(ais) outra(s) droga(s)-pode(m) ser administrada(s), por uma rota e em uma quantidade comumente usada para a mesma, contemporaneamente ou sequencialmente com um composto de Fórmula I. Quando um composto de Fórmula I é usado contemporaneamente com uma ou mais outras drogas, uma composição farmacêutica em forma de dosagem unitária contendo tais outras drogas e o composto de Fórmula I é preferida, particularmente em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável. Contudo, a terapia de combinação também pode incluir terapias nas quais o composto de Fórmula I e uma ou mais outras drogas são administrados em horários diferentes parcialmente coincidentes. Também é contemplado que quando usados em combinação com um ou mais outros ingredientes ativos, os compostos da presente invenção e os outros ingredientes ativos podem ser usados em doses menores do que quando cada um é utilizado sozinho. Consequentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem aquelas que contêm um ou mais outros ingredientes ativos, em adição a um composto de Fórmula I.

[0089] Quando um composto da presente invenção é usado contemporaneamente com uma ou mais outras drogas, é preferida uma composição farmacêutica contendo tais outras drogas em adição ao composto da presente invenção. Consequentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem aquelas que também contêm um ou mais outros ingredientes ativos, em adição a um composto da presente invenção.

[0090] A proporção em massa do composto da presente invenção para o segundo ingrediente ativo pode ser variada e dependerá da dose eficaz de cada ingrediente. Geralmente, uma dose eficaz de cada será utilizada. Assim,

por exemplo, quando um composto da presente invenção é combinado com outro agente, a proporção em massa do composto da presente invenção para o outro agente geralmente variará de cerca de 1.000:1 a cerca de 1:1000, preferivelmente de cerca de 200:1 a cerca de 1:200. Combinações de um composto da presente invenção e outros ingredientes ativos geralmente estarão dentro da faixa acima citada, mas em cada caso, uma dose eficaz de cada ingrediente ativo deve ser usada.

[0091] Em tais combinações o composto da presente invenção e outros agentes ativos podem ser administrados separadamente ou conjuntamente. Em adição, a administração de um elemento pode ser antes da, concorrente com a, ou subsequente à administração de outro(s) agente(s).

[0092] Exemplos de outros ingredientes ativos que podem ser administrados em combinação com um composto de Fórmula I, e administrados quer separadamente quer na mesma composição farmacêutica, incluem, mas não são limitados a:

- (1) sensibilizadores à insulina, incluindo (i) agonistas de $\text{PPAR}\gamma$, tais como as glitazonas (e.g. pioglitazona, rosiglitazona, netoglitazona, rivoglitazona, e balaglitazona) e outros ligantes de PPAR , incluindo (1)- $\text{pPPAR}\alpha/\gamma$, agonistas duais, tais como muraglitazar, aleglitazar, sodelglitazar, e naveglitazar, (2) agonistas de $\text{PPAR}\alpha$, tais como os derivados de ácido fenofíbrico (genfibrozil, clofibrato, ciprofibrato, fenofibrato e bezafibrato), (3) moduladores seletivos de $\text{PPAR}\gamma$ ($\text{SPPAR}\gamma\text{M's}$), tais como aqueles revelados em WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408, e WO 2004/066963, e (4) agonistas parciais de $\text{PPAR}\gamma$; (ii) biguanidas, tal como metformina e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em particular, cloridrato de metformina, e suas formulações de liberação prolongada, tais como Glumetza®, Fortamet®, e GlucophageXR®; (iii) inibidores de proteína-tirosina-fosfatase-1B (PTP-1B);
- (2) insulina e análogos e derivados de insulina, tais como

insulina lispro, insulina detemir, insulina glargina, insulina glulisina, e formulações inaláveis de cada uma delas;

(3) leptina e derivados, agonistas, e análogos de leptina, tal como metreleptina;

(4) amilina; análogos de amilina, tal como davalintide; e agonistas de amilina, tal como pramlintide;

(5) sulfonil-uréia e secretagogos de insulina não-sulfonil-uréia, tais como tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida, mitiglinida, e meglitinidas, tais como nateglinida e repaglinida;

(6) inibidores de α -glicosidase (tais como acarbose, voglibose e miglitol);

(7) antagonistas de receptor de glucagon, tais como aqueles revelados em WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088, e WO 00/69810;

(8) miméticos de incretina, tais como GLP-1, análogos, derivados e miméticos de GLP-1 (veja por exemplo, WO 2008/011446, US5545618, US6191102, e US56583111); e agonistas de receptor de GLP-1, tal como oxintomodulina e seus análogos e derivados (veja por exemplo, WO 2003/022304, WO 2006/134340, WO 2007/100535), glucagon e seus análogos e derivados (veja por exemplo, WO 2008/101017), exenatida, liraglutida, taspoglutida, albiglutida, AVE0010, CJC4134-PC, NN9535, LY2189265, LY2428757, e BIM-51077, incluindo suas formulações intranasal, transdermal, e de uma vez por semana, tal como exenatida QW;

(9) agente abaixadores de colesterol LDL tais como (i) inibidores de HMG-CoA-redutase (lovastatina, sinvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, e rosuvastatina), (ii) agentes sequestradores de ácido biliar (tais como colestiramina, colestimida, cloridrato decolesevelam, colestipol, e dialquil-amino-alquil-derivados de um dextrano reticulado, (iii) inibidores de absorção de colesterol, tal como ezetimibe, e (iv) inibidores de acil-CoA:colesterol-acil-transferase, tal como

avasimibe;

(10) drogas elevadoras de HDL, tal como niacina ou um seu sal e suas versões de liberação prolongada; MK-524A, que é uma combinação de liberação prolongada de niacina e o antagonista de DP-1, MK-524; e agonistas de ácido nicotínico;

(11) compostos de antiobesidade;

(12) agentes intencionados para uso em condições inflamatórias, tais como aspirina, drogas antiinflamatórias não-estereoidais (NSAIDs), glicocorticóides, e inibidores seletivos de ciclooxigenase-2 (COX-2);

(13) agentes anti-hipertensivos, tais como inibidores de ACE (tais como enalapril, lisinopril, ramipril, captopril, quinapril, e tandolapril), bloqueadores de receptor A-II (tais como losartan, candesartan, irbesartan, olmesartan, medoxomil, valsartan, telmisartan, e eprosartan), inibidores de renina (tal como aliskiren), beta-bloqueadores (tais como bloqueadores de canal de cálcio);

(14) ativadores de glicoquinase (GKAs), tal como LY2599506;

(15) inibidores de 11 β -hidróxi-esteróide-desidrogenase de tipo 1, tais como aqueles revelados em Patente U.S. de N° 6.730.690; WO 03/104207; e WO 04/058741;

(16) inibidores de proteína transferidora de colesteril-éster (CETP), tais como torcetrapib e MK-0859;

(17) inibidores de frutose-1,6-bisfosfatase, tais como aqueles revelados em Patentes U.S. de N°s 6.054.587; 6.110.903; 6.284.748; 6.399.782; e 6.489.476;

(18) inibidores de acetil-Co A-carboxilase-1 ou 2 (ACC1 ou ACC2);

(19) ativadores de Proteína-Kinase Ativada por AMP

(AMPK);

(20) agonistas dos receptores acoplados em proteína-G: GPR-109, GPR-116, GPR-119, e GPR-40;

(21) antagonistas de SSTR3, tais como aqueles revelados em WO 2009/011836;

(22) agonistas de receptor 1 de neuromedina U (NMUR1) e/ou de receptor 2 de neuromedina U (NMUR2), tais como aqueles revelados em WO2007/109135 e WO2009/042053, incluindo, mas não limitados a, neuromedina U (NMU) e neuromedina S (NMS) e seus análogos e derivados;

(23) inibidores de estearoil-coenzima A-delta-9 dessaturase (SCD);

(24) antagonistas de GPR-105 (P2YR14), tais como aqueles revelados em WO 2009/000087;

(25) inibidores de absorção de glicose, tais como inibidores de transportador de sódio-glicose (SGLT) e suas várias isoformas, tais como SGLT-1; SGLT-2, tais como dapagliflozina e remogliflozina; e SGLT-3;

(26) inibidores de acil-coenzima A: diacil-glicerol-acil-transferases 1 e 2 (DGAT-1 e DGAT-2);

(27) inibidores de ácido-graxo-sintase;

(28) inibidores de acil-coenzima A: monoacil-glicerol-acil-transferases 1 e 2 (MGAT-1 e MGAT-2);

(29) agonistas de receptor de TGR5 (também conhecidos como GPBAR1, BG37, GPCR19, GPR131, e M-BAR);

(30) mesilato de bromocriptina e suas formulações de liberação rápida;

(31) agonistas de receptor de histamina H3; e

(32) agonistas de receptor α 2-adrenérgico ou β 3-adrenérgico.

[0093] Compostos de antiobesidade que podem ser combinados com compostos de Fórmula I incluem topiramato; zonisamida; naltrexona;

fentermina; bupropiona; a combinação de bupropiona e naltrexona; a combinação de bupropiona e zonisamida; a combinação de topiramato e fentermina; fenfluramina; dexfenfluramina; sibutramina; inibidores de lipase, tais como orlistat e cetilistat; agonistas de receptor de melanocortina, em particular, agonistas de receptor de melanocortina-4; agonistas de CCK-1; antagonistas de receptor de hormônio concentrador de melanina (MCH); agonistas de neuropeptídeo Y₁ ou Y₅ (tal como MK-0557); antagonistas e agonistas inversos de receptor CB1 (tais como rimonabant e taranabant); agonistas de receptor adrenérgico β_3 ; agonistas de ghrelina; agonistas de receptor de bombesina (tais como agonistas de subtipo-3 de receptor de bombesina); agonistas inversos de receptor de histamina H₃; agonistas de 5-hidróxi-triptamina-2c (5-HT_{2c}), tal como lorcaserina; e inibidores de ácido-graxo-sintase (FAS). Para uma revisão de compostos antiobesidade que podem ser combinados com compostos da presente invenção, veja S. Chaki *et al.*, "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the tratamento de obesity", Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001); D. Spanswick e K. Lee, "Emerging antiobesity drugs", Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217-237 (2003); J.A. Fernandez-lopez, *et al.*, "Pharmacological approaches for the tratamento de obesity", Drugs, 62: 915-944 (2002); e K.M. Gadde, *et al.*, "Combination pharmaceutically therapies for obesity", Exp. Opin. Pharmacother., 10: 921-925 (2009).

[0094] Antagonistas de receptor de glucagon que podem ser usados em combinação com os compostos de Fórmula I incluem, mas não são limitados a:

N-[4-((1S)-1-{3-(3,5-dicloro-fenil)-5-[6-(trifluoro-metóxi)-2-naftil]-1*H*-pirazol-1-il-etil]-benzoil]- β -alanina;

N-[4-((1R)-1-{3-(3,5-dicloro-fenil)-5-[6-(trifluoro-metóxi)-2-naftil]-1*H*-pirazol-1-yl}-etil)-benzoil]- β -alanina;

N-(4-{1-[3-(2,5-dicloro-fenil)-5-(6-metóxi-2-naftil)-1*H*-

pirazol-1-il]-etil}-benzoil)- β -alanina;

N-(4-{(1S)-1-[3-(3,5-dicloro-fenil)-5-(6-metóxi-2-naftil)-1*H*-pirazol-1-il]-etil}-benzoil)- β -alanina;

N-(4-{(1S)-1-[(R)-(4-cloro-fenil)-(7-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)-metil]-butil}-benzoil)- β -alanina; e

N-(4-{(1S)-1-[(4-cloro-fenil)-(6-cloro-8-metil-quinolin-4-il)-metil]-butil}-benzoil)- β -alanina; e

seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0095] Inibidores de estearoil-coenzima A delta-9 dessaturase (SCD) que podem ser usados em combinação com os compostos de Fórmula I incluem, mas não são limitados a:

ácido [5-(5-{4-[2-(trifluoro-metil)-fenóxi]-piperidin-1-il}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2*H*-tetrazol-2-il]-acético;

ácido (2'-{4-[2-(trifluoro-metil)-fenóxi]-piperidin-1-il}-2,5'-bi-1,3-tiazol-4-il)-acético;

ácido (5-{3-[4-(2-bromo-5-fluoro-fenóxi)-piperidin-1-il]-isoxazol-5-il}-2*H*-tetrazol-2-il)-acético;

ácido (3-{3-[4-(2-bromo-5-fluoro-fenóxi)-piperidin-1-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1*H*-pirrol-1-il)-acético;

ácido (5-{5-[4-(2-bromo-5-fluoro-fenóxi)-piperidin-1-il]-pirazin-2-il}-2*H*-tetrazol-2-il)-acético; e

ácido (5-{2-[4-(5 -bromo-2-cloro-fenóxi)-piperidin-1-il]-pirimidin- 5 -il}-2*H*-tetrazol-2-il)-acético; e

seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0096] Ativadores de glicoquinase que podem ser usados em combinação com os compostos de Fórmula I incluem, mas não são limitados a:

3-(6-etano-sulfonil-piridin-3-il-óxi)-5-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-benzamida;

5-(2-hidróxi-1-metil-etóxi)-3-(6-metano-sulfonil-piridin-3-il-óxi)-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-benzamida;

5-(1-hidróxi-metil-propóxi)-3-(6-metano-sulfonil-piridin-3-il-óxi)-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-benzamida;

3-(6-metano-sulfonil-piridin-3-il-óxi)-5-(1-metóxi-metil-propóxi)-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-benzamida;

5-isopropóxi-3-(6-metano-sulfonil-piridin-3-il-óxi)-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-benzamida;

5-(2-fluoro-1-fluoro-metil-etóxi)-3-(6-metano-sulfonil-piridin-3-il-óxi)-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-benzamida;

3-({4-[2-(dimetil-amino)-etóxi]-fenil}-tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-tio]-piridina-2-carboxamida;

3-({4-[(1-metil-azetidín-3-il)-óxi]-fenil}-tio)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-tio]-piridina-2-carboxamida;

N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-tio]-3-{[4-(2-pirrolidin-1-il-etóxi)-fenil]-tio}-piridina-2-carboxamida; e

3-[(4-{2-[(2*R*)-2-metil-pirrolidin-1-il]-etóxi}-fenil)-tio]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-6-[(4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)-tio]-piridina-2-carboxamida;

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

[0097] Agonistas do receptor GPR-119 que podem ser usados em combinação com os compostos de Fórmula I incluem, mas não são limitados a:

rac-cis-5-cloro-2-{4-[2-(2-{[5-(metil-sulfonil)-piridin-2-il]-óxi}-etil)-ciclo-propil]-piperidin-1-il}-pirimidina;

5-cloro-2-{4-[(1*R*,2*S*)-2-(2-{[5-(metil-sulfonil)-piridin-2-il]-óxi}-etil)-ciclo-propil]-piperidin-1-il}-pirimidina;

rac cis-5-cloro-2-[4-(2-{2-[4-(metil-sulfonil)-fenóxi]-etil}-ciclo-propil)-piperidin-1-il]-pirimidina;

5-cloro-2-[4-((1*S*,2*R*)-2-{2-[4-(metil-sulfonil)-fenóxi]-etil}-ciclo-propil)-piperidin-1-il]-pirimidina;

5-cloro-2-[4-((1*R*,2*S*)-2-{2-[4-(metil-sulfonil)-fenóxi]-etil}-ciclo-propil)-piperidin-1-il]-pirimidina;

rac *cis*-5-cloro-2-[4-(2-{2-[3-(metil-sulfonil)-fenóxi]-etil}-ciclo-propil)-piperidin-1-il]-pirimidina; e

rac *cis*-5-cloro-2-[4-(2-{2-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-fenóxi]-etil}-ciclo-propil)-piperidin-1-il]-pirimidina; e

seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0098] Moduladores seletivos de PPAR γ (SPPAR γ M's) que podem ser usados em combinação com os compostos de Fórmula I incluem, mas não são limitados a:

ácido (2*S*)-2-({6-cloro-3-[6-(4-cloro-fenóxi)-2-propil-piridin-3-il]-1,2-benzisoxazol-5-il}-óxi)-propanóico;

ácido (2*S*)-2-({6-cloro-3-[6-(4-fluoro-fenóxi)-2-propil-piridin-3-il]-1,2-benzisoxazol-5-il}-óxi)-propanóico;

ácido (2*S*)-2-{[6-cloro-3-(6-fenóxi-2-propil-piridin-3-il)-1,2-benzisoxazol-5-il]-óxi}-propanóico;

ácido (2*R*)-2-({6-cloro-3-[6-(4-cloro-fenóxi)-2-propil-piridin-3-il]-1,2-benzisoxazol-5-il}-óxi)-propanóico;

ácido (2*R*)-2-{3-[3-(4-metóxi)-benzoil-2-metil-6-(trifluoro-metóxi)-1*H*-indol-1-il]-fenóxi}-butanóico;

ácido (2*S*)-2-{3-[3-(4-metóxi)-benzoil-2-metil-6-(trifluoro-metóxi)-1*H*-indol-1-il]-fenóxi}-butanóico;

ácido 2-{3-[3-(4-metóxi)-benzoil-2-metil-6-(trifluoro-metóxi)-1*H*-indol-1-il]-fenóxi}-2-metil-propanóico; e

ácido (2*R*)-2-{3-[3-(4-cloro)-benzoil-2-metil-6-(trifluoro-metóxi)-1*H*-indol-1-il]-fenóxi}-propanóico; e

seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0099] Inibidores de 11 β -hidróxi-esteróide-desidrogenase de tipo 1 que podem ser usados em combinação com os compostos de Fórmula I incluem, mas não são limitados a:

3-[1-(4-clclore-fenil)-*trans*-3-fluoro-ciclo-butil]-4,5-diciclo-propil-*r*-4*H*-1,2,4-triazol;

3-[1-(4-cloro-fenil)-*trans*-3-fluoro-ciclo-butil]-4-ciclo-propil-5-(1-metil-ciclo-propil)-*r*-4*H*-1,2,4-triazol;

3-[1-(4-cloro-fenil)-*trans*-3-fluoro-ciclo-butil]-4-metil-5-[2-(trifluoro-metóxi)-fenil]-*r*-4*H*-1,2,4-triazol;

3-[1-(4-cloro-fenil)-ciclo-butil]-4-metil-5-[2-(trifluoro-metil)-fenil]-4*H*-1,2,4-triazol;

3-{4-[3-(etil-sulfonil)-propil]-biciclo[2.2.2]oct-1-il}-4-metil-5-[2-(trifluoro-metil)-fenil]-4*H*-1,2,4-triazol;

4-metil-3-{4-[4-(metil-sulfonil)-fenil]-biciclo[2.2.2] oct-1-il}-5-[2-(trifluoro-metil)-fenil]-4*H*-1,2,4-triazol;

3-(4-{4-metil-5-[2-(trifluoro-metil)-fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-5-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2,4-oxadiazol;

3-(4-{4-metil-5-[2-(trifluoro-metil)-fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-5-(3,3,3-trifluoro-etil)-1,2,4-oxadiazol;

5-(3,3-difluoro-ciclo-butil)-3-(4-{4-metil-5-[2-(trifluoro-metil)-fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(1-fluoro-1-metil-etil)-3-(4-{4-metil-5-[2-(trifluoro-metil)-fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1,2,4-oxadiazol;

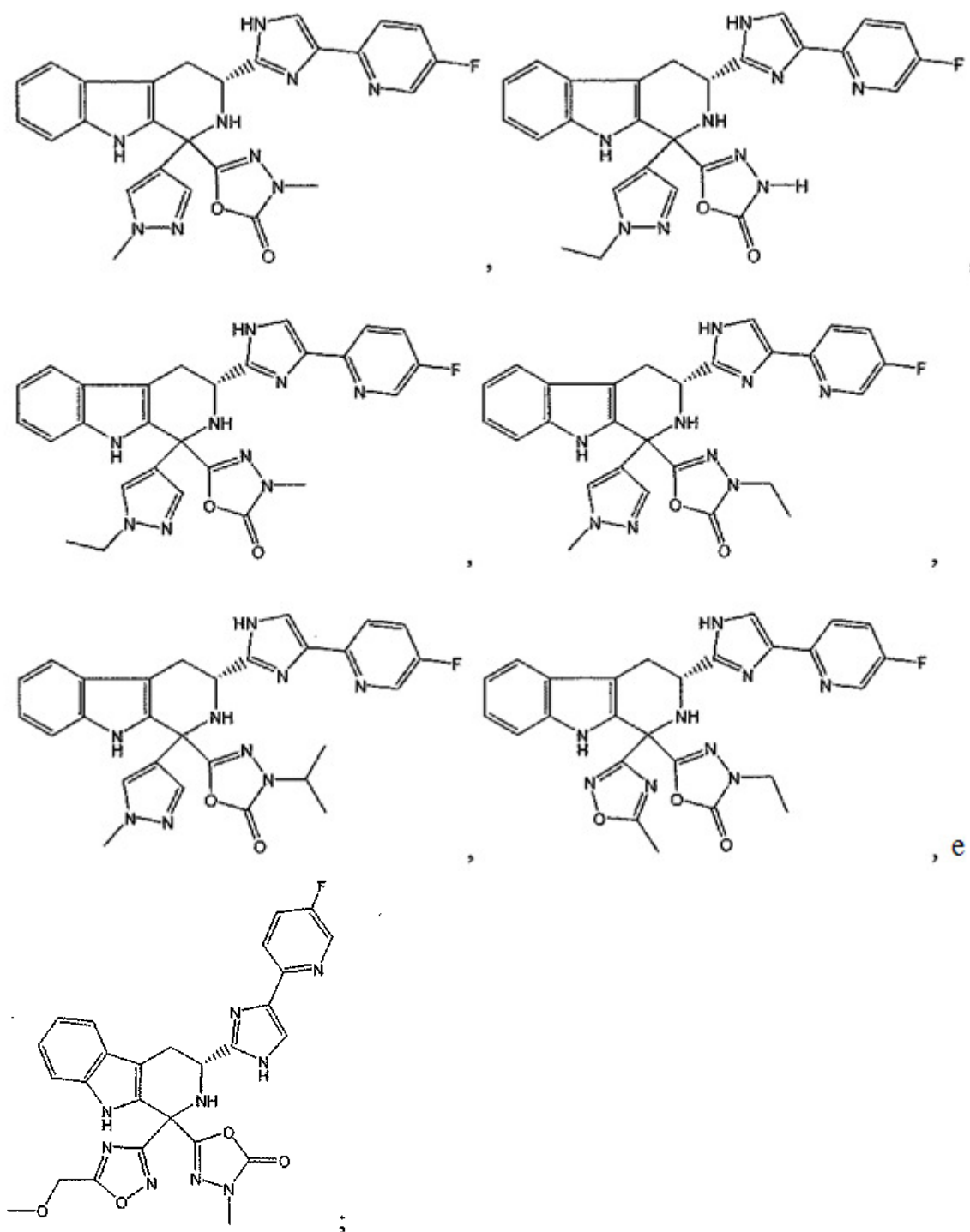
2-(1,1-difluoro-etil)-5-(4-{4-metil-5-[2-(trifluoro-metil)-fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-(3,3-difluoro-ciclo-butil)-5-(4-{4-metil-5-[2-(trifluoro-metil)-fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1,3,4-oxadiazol; e

5-(1,1-difluoro-etil)-3-(4-{4-metil-5-[2-(trifluoro-metil)-fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-biciclo[2.2,2]oct-1-il)-1,2,4-oxadiazol; e

seus sais farmacologicamente aceitáveis.

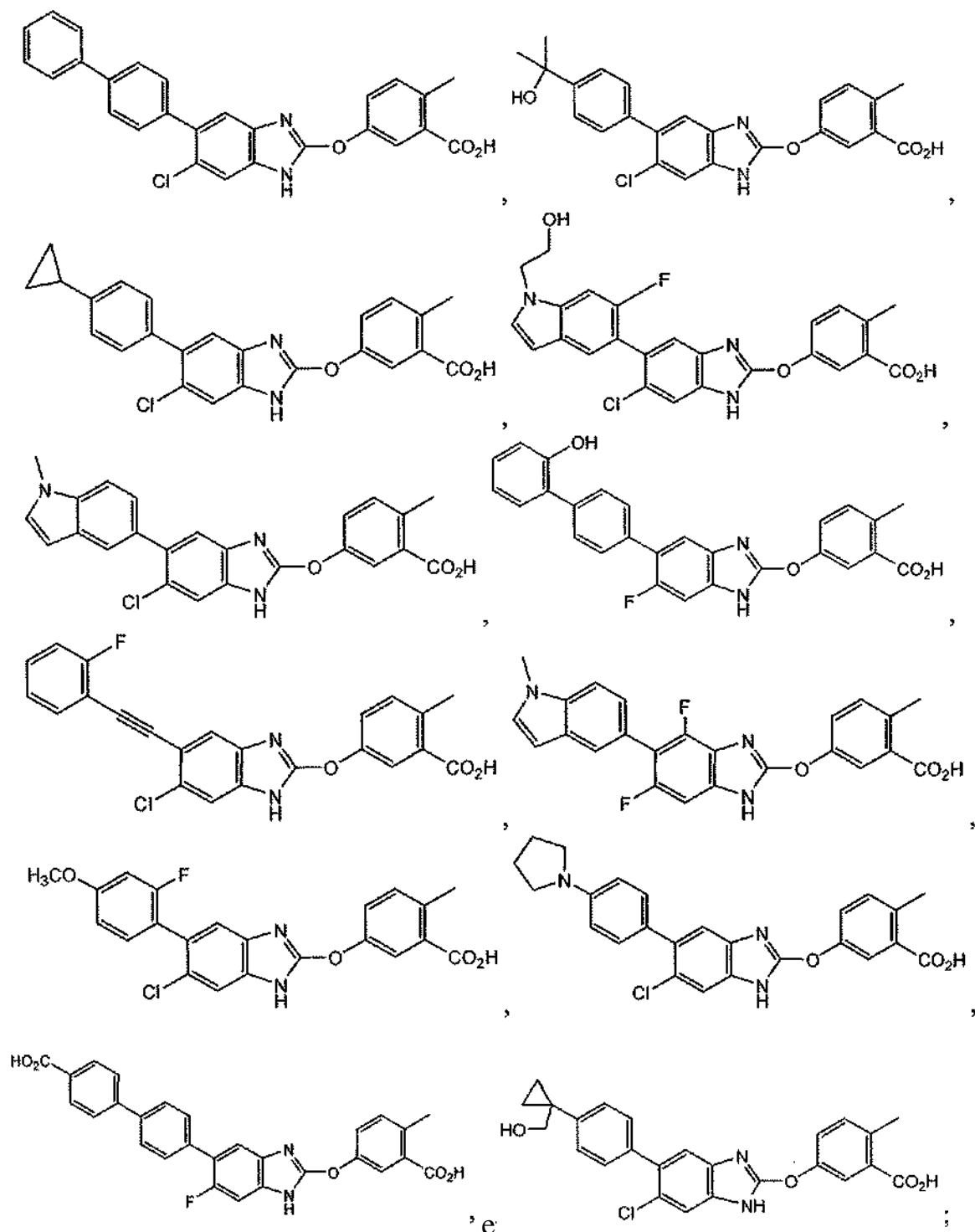
[00100] Antagonistas de receptor 3 de subtipo de somatostatina (SSTR3) que podem ser usados em combinação com os compostos de Fórmula I incluem, mas não são limitados a:



e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

[00101] Ativadores de Proteína-Kinase ativada por AMP (AMPK) que podem ser usados em combinação com os compostos de Fórmula I

incluem, mas não são limitados a:



e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

[00102] Inibidores de acetil-CoA carboxilases-1 e 2 (ACC-1 e ACC-2) que podem ser usados em combinação com os compostos de Fórmula I incluem, mas não são limitados a:

ácido 3-{1'-[(1-ciclo-propil-4-metóxi-1*H*-indol-6-il)-

carbonil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-benzóico;

ácido 5-{1'-[(1-ciclo-propil-4-metóxi-1*H*-indol-6-il)-carbonil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-nicotínico;

1'-[(1-ciclo-propil-4-metóxi-1*H*-indol-6-il)-carbonil]-6-(1*H*-tetrazol-5-il)-espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona;

1'-[(1-ciclo-propil-4-etóxi-3-metil-1*H*-indol-6-il)-carbonil]-6-(1*H*-tetrazol-5-il)-espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona;

ácido 5-{1'-[(1-ciclo-propil-4-metóxi-3-metil-1*H*-indol-6-il)-carbonil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-nicotínico;

ácido 4'-({6-(5-carbamoil-piridin-2-il)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-il}-carbonil)-2',6'-dietóxi-bifenil-4-carboxílico;

ácido 2',6'-dietóxi-4'-{[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-il]-carbonil}-bifenil-4-carboxílico;

ácido 2',6'-dietóxi-3-fluoro-4'-{[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-1-il]-carbonil}-bifenil-4-carboxílico;

ácido 5-[4-({6-(3-carbamoil-fenil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-il}-carbonil)-2,6-dietóxi-fenil]-nicotínico;

4'-({6-(5-carbamoil-piridin-2-il)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-il}-carbonil)-2',6'-dietóxi-bifenil-4-carboxilato de sódio;

4'-({6-(5-carbamoil-piridin-2-il)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-il}-carbonil)-2',6'-dietóxi-bifenil-4-carboxilato de metila;

1'-[(4,8-dimetóxi-quinolin-2-il)-carbonil]-6-(1*H*-tetrazol-5-il)-espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona;

(5-{1'-[(4,8-dimetóxi-quinolin-2-il)-carbonil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-2*H*-tetrazol-2-il)-metil-pivalato;

ácido 5-{1'-[(8-ciclo-propil-4-metóxi-quinolin-2-il)-carbonil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-nicotínico;

1'-(8-metóxi-4-morpholin-4-il-2-naftoil)-6-(1*H*-tetrazol-5-il)-espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; e

1'-[(4-etóxi-8-etil-quinolin-2-il)-carbonil]-6-(1*H*-tetrazol-5-il)-espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; e

seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

[00103] Os compostos da presente invenção podem ser administrados por administração oral, parenteral (e.g., injeção intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal ou infusão, injeção subcutânea, ou implante), por borrifo de inalação, administração nasal, vaginal, retal, sublingual, ou rotas de administração tópicas e podem ser formulados, sozinhos ou juntos, em formulações de dosagem unitária adequadas contendo veículos, agentes de transporte, e adjuvantes não-tóxicos farmacêuticamente aceitáveis apropriados para cada rota de administração. Em adição ao tratamento de animais de sangue quente tais como camundongos, ratos, cavalos, gado bovino, ovelhas, cães, gatos, macacos etc., os compostos da invenção são eficazes para uso em humanos.

[00104] As composições farmacêuticas para a administração dos compostos desta invenção podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na arte da farmácia. Todos os métodos incluem a etapa de associar o ingrediente ativo com o veículo que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as composições farmacêuticas são preparadas por associação uniforme e íntima do ingrediente ativo com um veículo líquido ou um veículo finamente dividido ou ambos, e então, se necessário, moldagem do produto na formulação desejada. Na composição farmacêutica o composto objeto ativo está incluído em uma quantidade suficiente para produzir o efeito desejado sobre o processo ou a condição de doenças. Como aqui usado, o termo "composição" é intencionado para incluir um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, da combinação dos ingredientes específicos nas quantidades

especificadas.

[00105] As composições farmacêuticas contendo o ingrediente ativo podem estar em uma forma adequada para uso oral, por exemplo, como tabletes, trociscos, pastilhas rômbricas, dispersões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersáveis, emulsões, cápsulas moles ou duras, ou xaropes ou elixires. Composições intencionadas para uso oral podem ser preparadas por qualquer método conhecido na arte para a manufatura de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo consistindo de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes e agentes conservantes com o propósito de se obterem preparações farmacêuticamente elegantes e palatáveis. Tabletes contêm o ingrediente ativo misturado com excipientes farmacêuticamente aceitáveis não-tóxicos que são adequados para a manufatura de tabletes. Estes excipientes podem ser por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes desintegrantes ou granulantes, por exemplo, amido de milho, ou ácido algínico; agentes aglutinantes, por exemplo amido, gelatina ou acácia, e agentes lubrificantes, por exemplo estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os tabletes podem estar não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas bem conhecidas para retardar a desintegração e a absorção no trato gastrointestinal e deste modo dar uma ação prolongada durante um período mais longo. Por exemplo, um material de retardamento tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser utilizado. Também podem ser revestidos pelas técnicas descritas em Patentes U.S. 4.256.108; 4.166.452; e 4.265.874 para formar tabletes terapêuticos osmóticos para liberação controlada.

[00106] Formulações para uso oral também podem ser apresentadas como cápsulas de gelatina dura nas quais o ingrediente ativo está misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de

cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina mole nas quais o ingrediente ativo está misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida, ou azeite de oliva.

[00107] Suspensões aquosas contêm os materiais ativos misturados com excipientes adequados para a manufatura de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo sódio-carbóxi-metil-celulose, metil-celulose, hidróxi-propil-metil-celulose, alginato de sódio, poli(vinil-pirrolidona), goma tragacanto e goma acácia; agentes dispersantes ou umectantes podem ser um fosfatídeo naturalmente ocorrente, por exemplo lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos, por exemplo estearato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com alcoóis alifáticos de cadeia longa, por exemplo heptadecaetileno-óxi-cetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol tal como monooleato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo monooleato de polioxietileno-sorbitana. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes, por exemplo p-hidróxi-benzoato de etila ou de n-propila, um ou mais agentes colorantes, um ou mais agentes aromatizantes, e um ou mais agentes edulcorantes, tal como sacarose ou sacarina.

[00108] Suspensões oleosas podem ser formuladas por suspensão do ingrediente ativo em um óleo cefetal, por exemplo óleo de amendoim, azeite de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco, ou um óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo cera de abelha, parafina sólida ou cetil-álcool. Agentes edulcorantes tais como aqueles citados acima, e agentes aromatizantes podem ser adicionados para dar uma preparação oral palatável. Estas composições podem ser conservadas pela adição de um antioxidante tal como ácido

ascórbico.

[00109] Grânulos e pós dispersáveis adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água fornecem o ingrediente ativo misturado com um agente dispersante ou umectante, um agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados são exemplificados por aqueles já mencionados. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes e colorantes também podem estar presentes.

[00110] As composições farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de emulsões de óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo azeite de oliva ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo parafina líquida ou misturas destes. Agentes emulsificadores adequados podem ser gomas naturalmente ocorrentes, por exemplo goma acácia ou goma tragacanto, fosfatídeos de naturalmente ocorrentes, por exemplo feijão-soja, lecitina, e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo monooleato de sorbitana, e produtos de condensação de ditos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo monooleato de polioxietileno-sorbitana. As emulsões também podem conter agentes edulcorantes e aromatizantes.

[00111] Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes edulcorantes, por exemplo glicerol, propileno-glicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações também podem conter um agente demulcente, um agente conservante e agentes aromatizantes e colorantes.

[00112] As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a arte conhecida usando aqueles agentes umectantes ou dispersantes ou agentes de suspensão adequados que têm sido mencionados acima. A preparação injetável estéril também pode ser uma suspensão ou solução injetável estéril em um solvente ou diluentes

parenteralmente aceitável, por exemplo como uma solução em 1,3-butanediol. Dentre os solventes e veículos aceitáveis que podem ser utilizados encontram-se água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Em adição, óleos fixos, estéreis são convencionalmente utilizados como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito qualquer óleo fixo suave pode ser usado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Em adição, ácidos graxos tal como ácido oleico encontram uso nas preparações de injetáveis.

[00113] Os compostos da presente invenção também podem ser administrados na forma de supositórios para administração retal da droga. Estas composições podem ser preparadas pela mistura da droga com um excipiente não-irritante adequado que é sólido em temperaturas comuns mas líquido na temperatura retal e portanto se fundirá dentro do reto para liberar a droga. Tais materiais são manteiga de cacau e poli(etileno-glicóis).

[00114] Para uso tópico, cremes, unguentos, geléias, soluções ou suspensões, etc., contendo os compostos da presente invenção são utilizados. (Para os propósitos deste pedido, aplicação tópica deve incluir enxaguatórios bucais e líquidos para gargarejo).

[00115] A composição farmacêutica e o método da presente invenção podem adicionalmente compreender outros compostos terapeuticamente ativos como anotados aqui que são habitualmente utilizados no tratamento das condições patológicas mencionadas acima.

[00116] No tratamento ou na prevenção de condições que exigem a inibição da atividade da enzima dipeptidil-peptidase-IV um nível de dosagem apropriado geralmente será de cerca de 0,01 a 500 mg por kg de massa corporal do paciente por dia que pode ser administrado em dose única ou em doses múltiplas. Preferivelmente, o nível de dosagem será de cerca de 0,1 a cerca de 250 mg/kg por dia; mais preferivelmente cerca de 0,5 a cerca de 100 mg/kg por dia. Um nível de dosagem adequado pode ser cerca de 0,01 a 250 mg/kg por dia, cerca de 0,05 a 100 mg/kg por dia, ou cerca de 0,1 a 50 mg/kg

por dia. Dentro desta faixa a dosagem pode ser 0,05 a 0,5, 0,5 a 5 ou 5 a 50 mg/kg por dia. Para administração oral, as composições são preferivelmente fornecidas na forma de tabletes contendo 1,0 a 1000 mg de ingrediente ativo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, e 1.000,0 mg de ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem para o paciente a ser tratado. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia, preferivelmente uma ou duas vezes por dia.

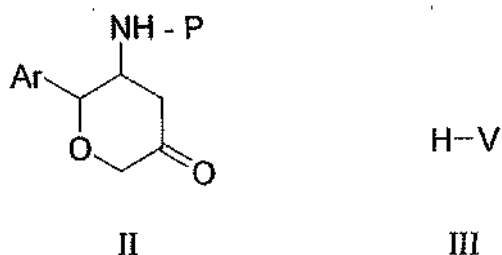
[00117] Quando se trata ou se previne diabete melito e/ou hiperglicemia ou hipertrigliceridemia ou outras doenças para as quais os compostos da presente invenção são indicados, resultados geralmente satisfatórios são obtidos quando os compostos da presente invenção são administrados em uma dosagem diária de cerca de 0,1 mg a cerca de 100 mg por quilograma de massa corporal de animal, preferivelmente dada como uma dose diária única ou em doses divididas duas a seis vezes por dia, ou em forma de liberação prolongada. Para mamíferos grandes, a dosagem diária total é de cerca de 1,0 mg a cerca de 1.000 mg, preferivelmente de cerca de 1 mg a cerca de 50 mg. No caso de um humano adulto de 70 kg, a dosagem diária total geralmente será de cerca de 7 mg a cerca de 350 mg. Este regime de dosagem pode ser ajustado para dar a resposta terapêutica ótima.

[00118] Será entendido, contudo, que o nível de dosagem específico e a frequência de dosagem específica de qualquer paciente particular podem ser variados e dependerão de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico utilizado, a estabilidade metabólica e o tempo de ação daquele composto, a idade, a massa corporal, a saúde geral, o sexo, a dieta, o modo e o tempo de administração, a taxa de excreção, a combinação da droga, a severidade da condição particular, e o paciente hospedeiro submetido à terapia.

[00119] Métodos de síntese para preparar os compostos da presente

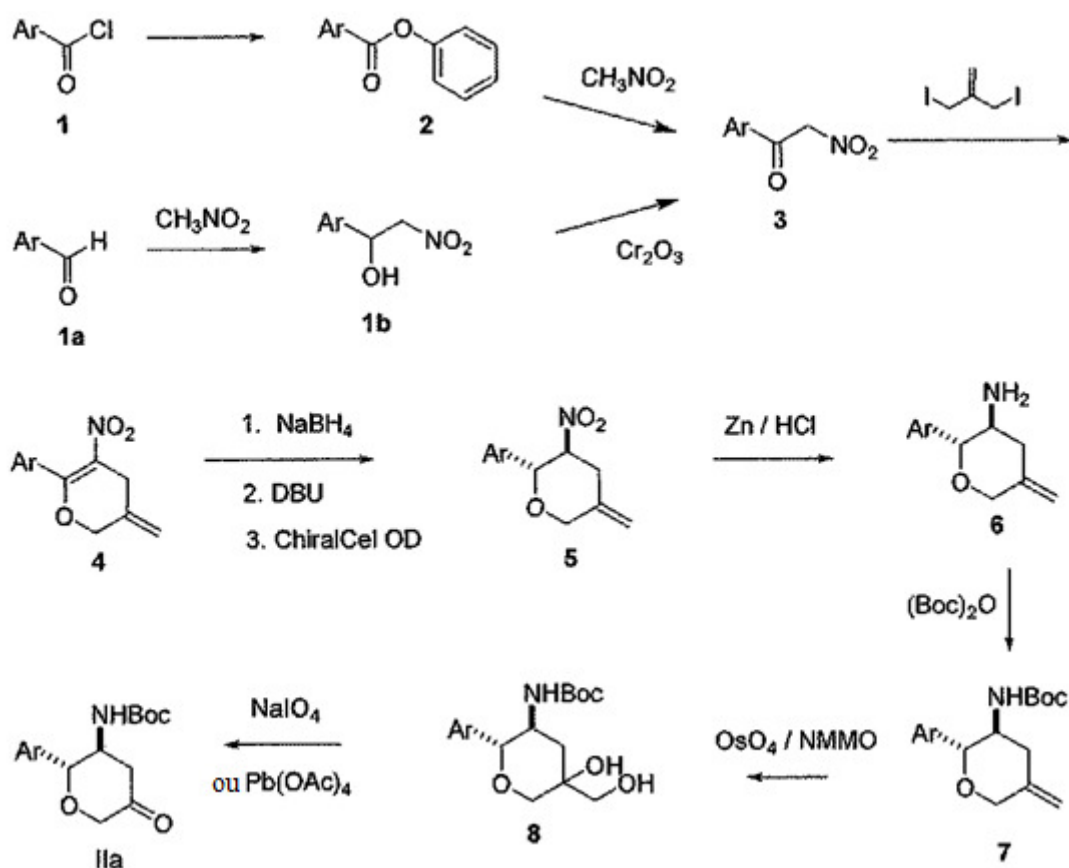
invenção são ilustrados nos seguintes Esquemas e Exemplos. Materiais iniciais estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com procedimentos conhecidos na arte ou como aqui ilustrados.

[00120] Os compostos da presente invenção podem ser preparado a partir de intermediários tais como aqueles de Fórmulas II e III usando condições de aminação redutiva padrão seguidas por desproteção.



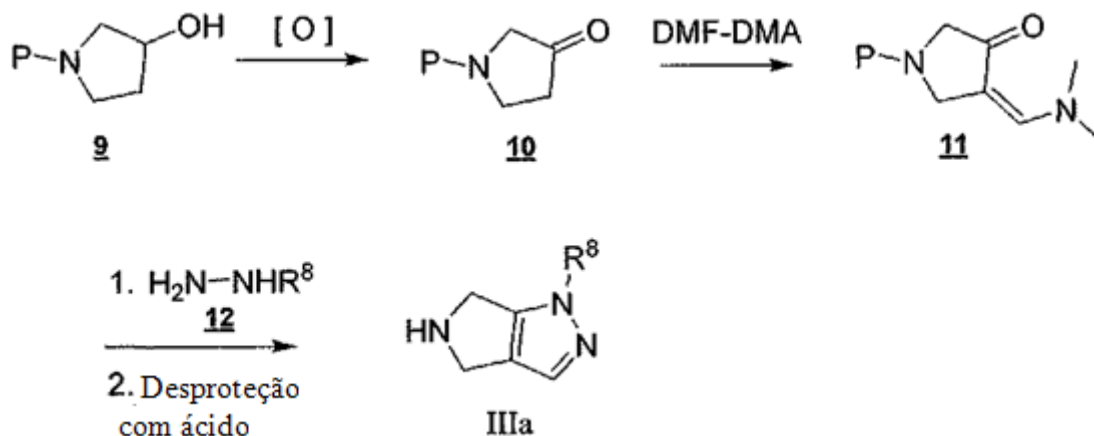
nas quais Ar e V são como definidos acima e P é um grupo protetor de nitrogênio adequado tal como terc-butóxi-carbonila (BOC), benzil-óxi-carbonila (Cbz), ou 9-fluorenil-metóxi-carbonila (Fmoc). A preparação destes intermediários é descrita nos seguinte Esquemas.

ESQUEMA 1



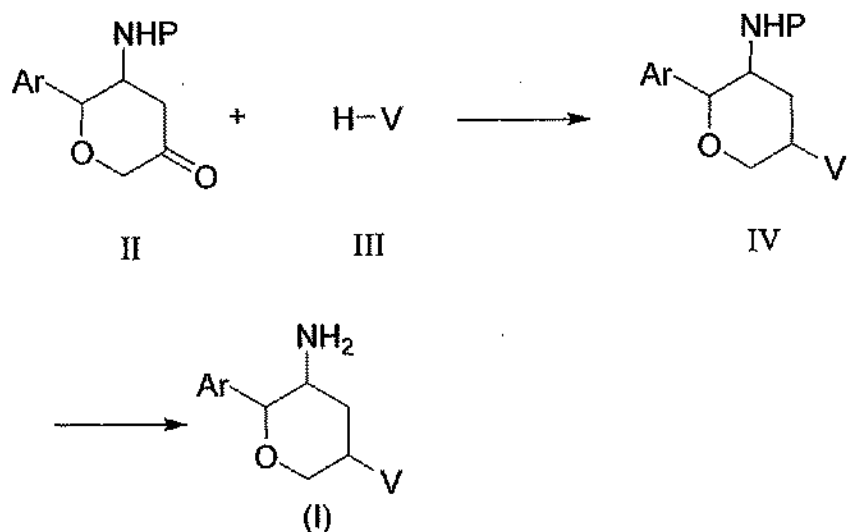
[00121] Intermediários Fórmula II são conhecidos na literatura ou podem ser convenientemente preparados por uma variedade de métodos familiares para aquelas pessoas experientes na arte. Uma rota comum é ilustrada em Esquema 1. Haletos de benzoíla substituído 1 é tratado com fenol na presença de uma base tal como N,N-diisopropil-etil-amina para formar o éster 2. Tratamento de 2 com o ânion gerado a partir de nitro-metano usando hidreto de sódio dá a nitro-cetona 3. Alternativamente, a nitro-cetona 3 pode ser preparada pela reação de aldeído 1a com nitro-metano na presença de uma base e pela oxidação do nitro-álcool 1b resultante com um agente oxidante tal como reagente de Jones. Aquecimento da nitro-cetona 3 com 3-iodo-2-(iodo-metil)-prop-1-eno dá o pirano 4, que, quando reduzido com boro-hidreto de sódio e isomerizado com uma base tal como 1,8-diaza-biciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), dá o *trans*-pirano 5. Os enantiômeros de 5 podem ser separados neste estágio por uma variedade de métodos conhecidos por aquelas pessoas experientes na arte. Convenientemente, o racemato pode ser resolvido por HPLC usando uma coluna quiral. O pirano nitro-substituído 5 é então reduzido, por exemplo, usando zinco e ácido, tal como ácido clorídrico, e a amina 6 resultante é protegida, por exemplo, como seu derivado BOC, pelo tratamento com dicarbonato de di-terc-butila para dar 7. Tratamento de 7 com tetraóxido de ósmio e N-óxido de N-metil-morfolina forma o diol 8 que sob tratamento com periodato de sódio dá o intermediário piranona IIa.

ESQUEMA 2



[00122] Intermediários de Fórmula III são conhecidos na literatura e podem ser convencionalmente preparados por uma variedade de métodos familiares por aquelas pessoas experientes na arte. Uma rota comum para preparar tetra-hidro-pirrolo-pirazol IIIa é ilustrada em Esquema 2. Pirrolidinol tritil- ou Boc-protégido 9 pode ser oxidado por uma variedade de métodos, tal como o procedimento de Swern, comumente conhecido por aquelas, para dar a cetona 10, que sob tratamento e aquecimento com N,N-dimetil-formamida-dimetil-acetal (DMF-DMA) dá 11. O intermediário desejado IIIa pode ser então prontamente obtido por aquecimento de uma solução de 11 com hidrazina 12 em um solvente adequado tal como etanol opcionalmente na presença de uma base tal como etóxido de sódio seguido pela remoção do grupo protetor com ácido,

ESQUEMA 3



[00123] Como ilustrado em Esquema 3, os compostos da presente invenção de fórmula estrutural (I) podem ser preparados por aminação redutiva de Intermediário II na presença de Intermediário III usando reagentes tais como ciano-boro-hidreto de sódio, decaborano, ou triacetóxi-boro-hidreto de sódio em solventes tais como dicloro-metano, tetra-hidro-furano, ou metanol para dar o Intermediário IV. A reação é conduzida opcionalmente na presença de um ácido de Lewis tal como tetracloreto de titânio ou tetraisopropóxido de titânio. A reação também pode ser facilitada pela adição

de um ácido tal como ácido acético. Em alguns casos, Intermediário III pode ser um sal, tal como sal de ácido clorídrico ou sal de ácido trifluoro-acético, e nestes casos é conveniente adicionar uma base, geralmente N,N-diisopropil-etil-amina, na mistura reacional. O grupo protetor é então removido com, por exemplo, ácido trifluoro-acético ou cloreto de hidrogênio metanólico no caso de Boc, ou paládio-sobre-carbono e hidrogênio no caso de Cbz para dar a amina I desejada. O produto é purificado, se necessário, por recristalização, trituração, cromatografia em camada fina preparativa, cromatografia *flash* sobre gel de sílica, tal como um aparelho Biotage®, ou HPLC. Compostos que são purificados por HPLC podem ser isolados como o sal correspondente.

[00124] Em alguns casos o produto I ou os intermediários sintéticos ilustrados nos esquemas acima podem ser adicionalmente modificados, por exemplo, por manipulação de substituintes em Ar ou V. Estas manipulações podem incluir, mas não são limitadas a, reações de redução, oxidação, alquilação, acilação, e hidrólise que são comumente conhecidas aquelas pessoas experientes na arte. Em alguns casos a ordem de realização dos esquemas de reação precedentes pode ser variada para facilitar a reação ou para se evitarem produtos de reação indesejados.

[00125] Os compostos de fórmula estrutural I da presente invenção podem ser preparados de acordo com os procedimentos dos seguintes Esquemas e Exemplos, usando materiais apropriados e são adicionalmente exemplificados pelos seguintes exemplos específicos. Os compostos ilustrados nos exemplos não são, contudo, para serem entendidos como formando o único tipo que é considerado como a invenção. Os Exemplos adicionalmente ilustram detalhes para a preparação dos compostos da presente invenção. Aquelas pessoas experientes na arte prontamente entenderão que variações conhecidas das condições e dos processos dos seguintes procedimentos representativos podem ser usadas para preparar estes compostos. Os presentes compostos são geralmente isolados na forma de seus

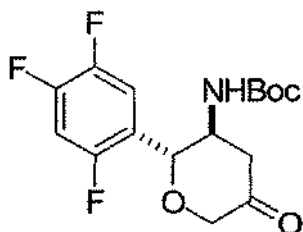
sais farmacologicamente aceitáveis, tais como aqueles previamente descritos aqui acima. As bases amina livre correspondendo aos sais isolados podem ser geradas pela neutralização com uma base adequada, tal como hidrogeno-carbonato de sódio aquoso, carbonato de sódio aquoso, hidróxido de sódio aquoso, e hidróxido de potássio aquoso, e extração da base amina livre liberada em um solvente orgânico seguida por evaporação. A base amina livre isolada nesta maneira pode ser depois convertida em outro sal farmacologicamente aceitável pela dissolução em um solvente orgânico seguida pela adição do ácido apropriado e pela subsequente evaporação, precipitação, ou cristalização. Todas as temperaturas são graus Celsius salvo indicação em contrário. Espectros de massa (MS) foram medidos por espectroscopia de massa com ionização por pulverização de elétrons.

O seguinte é uma lista de abreviações usadas na descrição das sínteses dos Intermediários e Exemplos mostrados abaixo.

Lista de Abreviações:	
Alk	= Alquila
Ar	= Arila
Boc	= terc-Butóxi-carbonila
br	= Largo
CH ₂ Cl ₂	= Dicloro-metano
d	= Dublete
DBU	= 1,8-Diaza-biciclo[5,4,0]undec-7-eno
DEAD	= Azo-dicarboxilato de dietila
DMA	= N,N-dimetil-acetamida
DMF	= Dimetil-formamida
DMSO	= Dimetil-sulfóxido
ESI	= Ionização por pulverização de elétrons
EtOAc	= Acetato de etila
HATU	= Hexafluoro-fosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N,N'-tetrametil-urônio
HOAc	= Ácido acético
LC-MS	= Cromatografia líquida - espectrometria de massa
LiOH	= Hidróxido de lítio
m	= Multiplete
MeOH	= Metil-álcool
MgSO ₄	= Sulfato de magnésio
MS	= Espectroscopia de massa
NaOH	= Hidróxido de sódio
Na ₂ SO ₄	= Sulfato de sódio
NMR	= Espectroscopia de ressonância nuclear magnética
PG	= Grupo protetor
Ph	= Fenila
Rt ou RT	= Temperatura ambiente
s	= Singlete
t	= Triplete

TFA	= Ácido trifluoro-acético
THF	= Tetra-hidro-furano

INTERMEDIÁRIO 1



[(2R,3S)-5-oxo-2-(2,4,5-trifluorophenyl)-tetra-hidro-2H-piran-3-il]-carbamato de terc-butila Etapa A: 2,4,5-Trifluoro-benzoato de fenila

[00126] Uma solução de fenol (13,3 g, 141 mmol) em dicloro-metano seco (370 mL) foi esfriada em banho de gelo e tratada com N,N-diisopropil-etil-amina (34 mL, 193 mmol) seguida pela adição em gotas de cloreto de 2,4,5-trifluoro-benzoíla (25g, 129 mmol) durante um período de 15 minutos. O banho de gelo foi removido, a agitação foi continuada por duas horas na temperatura ambiente e a solução foi então transferida para um funil de separação e a camada orgânica foi lavada sucessivamente com solução de ácido clorídrico (2N, 150 mL), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (150 mL), e salmoura (150 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, evaporada e o produto sólido resultante foi purificado sobre sílica em porções por eluição sucessiva com hexano, e então éter 0%-5% em hexano em um modo em gradiente para dar 2,4,5-trifluoro-benzoato de fenila como sólido branco.

Etapa B: 2-Nitro-1-(2,4,5-trifluoro-fenil)-etanona

[00127] Hidreto de sódio (12 g, 60% em óleo, 297 mmol) foi lavado com hexano (4 x 100 mL), submetido ao fluxo de nitrogênio anidro, suspenso em N,N-dimetil-formamida (350 mL) e então tratado com nitro-metano (44 mL, 81 mmol). A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 2,5 horas, esfriada para 0°C e então tratada com uma solução de 2,4,5-trifluoro-benzoato de fenila (22,8 g, 90,0 mmol) em N,N-dimetil-formamida (180 mL) durante um período de duas horas. A mistura reacional foi mantida

na mesma temperatura durante a noite e a agitação foi continuada por uma hora adicional na temperatura ambiente. A mistura foi derramada em gelo (400 g) com ácido clorídrico concentrado (48 mL). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 250 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (40 mL), secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas, e evaporadas sob pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em éter - hexano (1:1, 240 mL) e água (200 mL). A camada orgânica foi separada, e os cristais que se formaram sob repouso e esfriamento no congelador foram recuperados por filtração e secos para dar 2-nitro-1-(2,4,5-trifluoro-fenil)-etanona como um sólido quase branco.

Etapa C: 3-Metileno-5-nitro-6-(2,4, 5-trifluoro-fenil)-3,4-di-hidro-2H-pirano

[00128] Uma mistura de 3-cloro-2-(cloro-metil)-prop-1-eno (1,0 g, 8 mmol) e iodeto de sódio (6,6 g, 44 mmol) em acetona (60 mL) foi agitada na temperatura ambiente por 20 horas, evaporada sob pressão reduzida e dissolvida em dicloro-metano (150 mL) e água (50 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada para dar 3-iodo-2-(iodo-metil)-prop-1-eno como um óleo avermelhado (2,45 g). N,N-diisopropil-etil-amina (0,20 mL) foi adicionada em uma solução de 2-nitro-1-(2,4,5-trifluoro-fenil)-etanona (110 mg, 0,5 mmol) em N,N-dimetil-formamida (3 mL) e 3-iodo-2-(iodo-metil)-prop-1-eno (170 mg, 0,55 mmol) e a mistura foi aquecida a 60°C por 2,5 horas, evaporada e purificada por cromatografia em um Sistema Biotage Horizon® (sílica, gradiente de dicloro-metano 0%-30% em hexano) para dar 3-metileno-5-nitro-6-(2,4,5-trifluoro-fenil)-3,4-di-hidro-2H-pirano.

Etapa D: (2R,3S)-5-Metileno-3-nitro-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-tetra-hidro-2H-pirano

[00129] Em uma solução de 3-metileno-5-nitro-6-(2,4,5-trifluoro-fenil)-3,4-di-hidro-2H-pirano (798 mg, 2,94 mmol) em clorofórmio (42 mL) e isopropil-álcool (7,8 mL) foram adicionados gel de sílica (5,1 g), e boro-

hidreto de sódio (420 mg, 11,1 mmol), e a mistura reacional foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. A reação da mistura reacional foi então interrompida pela adição em gotas de ácido clorídrico (6 mL, 2N) e a mistura reacional foi filtrada. O resíduo sólido resultante foi lavado com acetato de etila (100 mL). O filtrado combinado foi sucessivamente lavado com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, seco sobre sulfato de sódio anidro, e evaporado. O óleo âmbar resultante (802 mg) foi dissolvido em tetra-hidro-furano (15 mL) e 1,8-diaza-biciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU, 40 µL) foi adicionado. A solução foi agitada por 105 minutos e então transferida para um funil de separação contendo acetato de etila (100 mL) e ácido clorídrico 1 N (50 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada para dar um produto bruto que foi purificado por cromatografia *flash* (sílica, éter 8%-10% em hexano) para dar *trans*-5-metileno-3-nitro-2-(2,4,5 trifluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano. Uma porção deste produto (388 mg) foi resolvida por HPLC (ChiralCel OD, isopropil-álcool 1,5% em heptano) para dar o enantiômero de movimento mais lento, (2*R*,3*S*)-5-metileno-3-nitro-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano.

Etapla E: (2*R*,3*S*)-5-Metileno-2-(2,4,5)-trifluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-amina

[00130] Em uma suspensão vigorosamente agitada de (2*R*,3*S*)-5-metileno-3-nitro-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano (200 mg, 0,73 mmol) e zinco em pó (561 mg, 8,59 mmol) em etanol (7 mL) foi adicionado ácido clorídrico 6 N (2,3 mL, 14 mmol). Após uma hora, a mistura foi tratada com éter (100 mL) e solução aquosa de hidróxido de sódio (2,5 N, 40 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada para dar (2*R*,3*S*)-5-metileno-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-amina que foi usada na etapa seguinte sem

purificação adicional.

Etapa F: [(2*R*,3*S*)-5-metileno-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-il]-carbamato de terc-butila

[00131] Em uma solução de (2*R*,3*S*)-5-metileno-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-amina (177 mg, 0,73 mmol) em dicloro-metano (5 mL) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (239 mg, 1,1 mmol) e a mistura foi agitada por 2,5 horas na temperatura ambiente. A solução foi evaporada sob pressão reduzida para dar [(2*R*, 3*S*)-5-metileno-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-il]-carbamato de terc-butila como um sólido branco. Ele foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa G: [(2*R*,3*S*)-5-hidróxi-5-(hidróxi-metil)-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-il]-carbamato de terc-butila

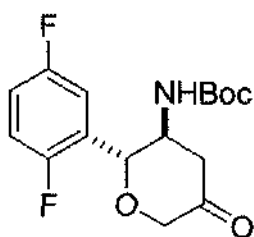
[00132] Em uma solução de [(2*R*,3*S*)-5-metileno-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-il]-carbamato de terc-butila (203 mg, 0,59 mmol) em terc-butil-álcool (6 mL), acetona (3 mL) e água (1,5 mL) foi adicionado tetraóxido de ósmio (0,113 mL de solução 2,5% em terc-butil-álcool, 0,009 mmol). A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 10 minutos e então tratada com N-óxido de N-metil-morfolina (92 mg, 0,79 mmol) e agitada. Após dois dias, a mistura reacional foi tratada com solução aquosa de bissulfito de sódio (5 mL, 2,0 N) seguida após 10 min por acetato de etila. A camada orgânica foi sucessivamente lavada com ácido clorídrico 2 N e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada para dar [(2*R*,3*S*)-5-hidróxi-5-(hidróxi-metil)-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-il]-carbamato de terc-butila que foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa H: [(2*R*,3*S*)-5-oxo-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-il]-carbamato de terc-butila

[00133] Em uma solução de [(2*R*,3*S*)-5-hidróxi-5-(hidróxi-metil)-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-il]-carbamato de terc-butila

(223 mg, 0,59 mmol) em tetra-hidro-furano (4 mL) foi adicionada uma solução de periodato de sódio (143 mg, 0,67 mmol) em água (1,3 mL) e a mistura foi agitada por 3 horas. A mistura foi concentrada e purificada por cromatografia *flash* (sílica, gradiente de acetato de etila 5%-20% em clorofórmio) para dar [(2*R*,3*S*)-5-oxo-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-il]-carbamato de terc-butila como sólido branco.

INTERMEDIÁRIO 2



[(2*R*,3*S*)-5-oxo-2-(2,5-difluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-il]-carbamato de terc-butila

Etapa A: 1-(2,5-Difluoro-fenil)-2-nitro-etanol

[00134] Em hidróxido de sódio (1*N*, 3*L*) e metanol (1500 mL) a 5°C foi adicionada uma solução de 2,5-difluoro-benzaldeído (350 g, 2,46 mol) e nitro-metano (157 mL, 2,9 mol) em metanol (350 mL) em gotas durante um período de 1*H*. A mistura reacional foi então neutralizada com ácido acético glacial (165 mL). Dietil-éter (1.500 mL) foi adicionado e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi sucessivamente lavada com solução aquosa saturada de carbonato de sódio (1.000 mL), e salmoura aquosa saturada (1.000 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada para dar 1-(2,5-difluoro-fenil)-2-nitro-etanol que foi usado sem purificação adicional em Etapa B.

Etapa B: 2-Nitro-1-(2,5-difluoro-fenil)-etanona

[00135] Uma solução de periodinano de Dess-Martin (125 g) em dicloro-metano (600 mL) foi adicionada em uma solução do nitro-álcool preparado em Etapa A (46,3 g) a 10°C durante um período de 30 min. Agitação foi continuada por 2 h, e a mistura reacional foi então derramada em

uma mistura de bicarbonato de sódio (300 g) e tiosulfato de sódio (333 g) em água (3 L). O produto desejado foi extraído com metil-t-butil-éter (MTBE) (2 L). A camada aquosa foi neutralizada com HCl (2N, 1,5 L) e extraída com MTBE (3 L). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas, evaporadas e o resíduo foi purificado por cromatografia (gel de sílica, eluindo com dicloro-metano) para dar a nitro-cetona desejada.

Etapa C: 3-Iodo-2-(iodo-metil)-prop-1-eno

[00136] Uma mistura de 3-cloro-2-(cloro-metil)-prop-1-eno (1,0 g, 8 mmol) e iodeto de sódio (6,6 g, 44 mmol) em acetona (60 mL) foi agitada na temperatura ambiente por 20 h, evaporada sob pressão reduzida e particionada entre dicloro-metano (150 mL) e água (50 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada para dar 3-iodo-2-(iodo-metil)-prop-1-eno como um óleo avermelhado.

Etapa D: 3-Metileno-5-nitro-6-(2,5-difluoro-fenil)-3,4-di-hidro-2H-pirano

[00137] N,N-diisopropil-etil-amina (184 mL) foi adicionada em uma solução de 2-nitro-1-(2,5-difluoro-fenil)-etanona (92,7 g, 461 mmol) em N,N-dimetil-formamida (1000 mL) e 3-iodo-2-(iodo-metil)-prop-1-eno (156 g, 507 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C por 2 h, evaporada e purificada por cromatografia (gel de sílica, gradiente dicloro-metano 0%-30% em hexano) para dar 3-metileno-5-nitro-6-(2,5-difluoro-fenil)-3,4-di-hidro-2H-pirano.

Etapa E: (2R,3 S)-5-Metileno-3-nitro-2-(2,5 -difluoro-fenil)-tetra-hidro-2H-pirano

[00138] Este composto foi preparado seguindo o mesmo método descrito em Intermediário 1, Etapa D pelo uso de 3-metileno-5-nitro-6-(2,5-trifluoro-fenil)-3,4-di-hidro-2H-pirano.

Etapa F: (2R,3S)-5-Metileno-2-(2,5-difluoro-fenil)-tetra-hidro-2H-pirano-3-amina

[00139] Este composto foi preparado seguindo o mesmo método

descrito em Intermediário 1, Etapa E pelo uso de (2*R*,3*S*)-5-metileno-3-nitro-2-(2,5-difluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano.

Etapa G: [(2*R*,3*S*)-5-metileno-2-(2,5-difluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-il]-carbamato de terc-butila

[00140] Este composto foi preparado seguindo o mesmo método descrito em Intermediário 1, Etapa F pelo uso de (2*R*,3*S*)-5-metileno-2-(2,5-difluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-amina.

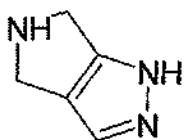
Etapa H: [(2*R*,3*S*)-5-hidróxi-5-(hidróxi-metil)-2-(2,5-difluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-piran-3-il]-carbamato de terc-butila

[00141] Este composto foi preparado seguindo o mesmo método descrito em Intermediário 1, Etapa G pelo uso de [(2*R*,3*S*)-5-metileno-2-(2,5-difluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-il]-carbamato de terc-butila.

Etapa I: (2*R*,3*S*)-5-oxo-2-(2,5-difluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-il]-carbamato de terc-butila

[00142] Em uma solução de [(2*R*,3*S*)-5-hidróxi-5-(hidróxi-metil)-2-(2,5-trifluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-il]-carbamato de terc-butila (10,5 g) em metanol (100 mL) a 0°C foram adicionados piridina (7,8 mL) e tetraacetato de chumbo (21,7 g). A mistura reacional foi agitada por 20 min. Processamento aquoso com acetato de etila deu o produto bruto que foi purificado por cromatografia (sílica, acetato de etila 0%-50% / heptano) para dar [(2*R*,3*S*)-5-oxo-2-(2,5-difluoro-fenil)-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-il]-carbamato de terc-butila como sólido branco.

INTERMEDIÁRIO 3



Etapa A: (3*Z*)-3-[(Dimetil-amino)-metileno]-4-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila

[00143] Uma solução de 3-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (40 g, 216 mmol) foi tratada com DMF-DMA (267 g, 2241 mmol) e aquecida

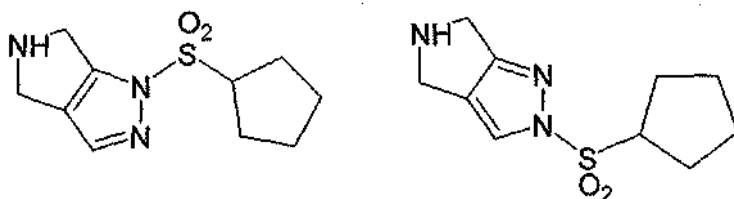
a 105°C for 40 min. A solução foi esfriada e evaporada sob pressão reduzida e o sólido laranja resultante foi tratado com hexano (200 mL) e esfriado em um refrigerador por 3 dias. O sólido amarelo-amarronzado resultante obtido com tal foi recolhido por filtração, seco e usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa B: 1,4,5,6-Tetra-hidro-pirrol[3,4-c]pirazol

[00144] Uma solução de hidrazina (3 mL) e (3Z)-3-[(dimetil-amino)-metileno]-4-oxo pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (19,22 g) em etanol (40 mL) foi aquecida a 85°C em um tubo selado por 4 h. Solvente foi removido por pressão reduzida, e o resíduo foi triturado com dicloro-metano (160 mL) e acetato de etila (15 mL). O sólido resultante foi filtrado. O filtrado foi concentrado e o sólido resultante foi triturado de novo e filtrado. Os sólidos combinados foram tratados com ácido clorídrico 4 N (250 mL) em metanol e agitados por 6 h. A mistura reacional foi concentrada e seca. O sólido resultante foi tratado de novo por 6 h com ácido clorídrico 4 N (250 mL) em metanol. Após concentração e secagem, o sal de cloridrato resultante foi tratado com amônia em metanol (2N, 300 mL) e solução de hidróxido de amônio em água (28%, 30 mL) e concentrado até a secura. O sólido obtido foi tratado com metanol (70 mL) e água (5 mL) e purificado em três bateladas no sistema Biotage Horizon® (sílica, gradiente de metanol 5%-17%contendo 10% de hidróxido de amônio concentrado em acetato de etila) para dar 1,4,5,6-tetra-hidro-pirrol[3,4-c]pirazol. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 4,04 (d, 4H); 7,39 (s, 1H).

INTERMEDIÁRIO 4

1-(Ciclo-pentil-sulfonil)-1,4,5,6-tetra-hidro-pirrol[3,4-c]pirazol2-(Ciclo-pentil-sulfonil)-2,4,5,6-tetra-hidro-pirrol[3,4-c]pirazol



Etapa A: 1-(Ciclo-pentil-sulfonil)-4,6-di-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de terc-butila (A) e 2-(ciclo-pentil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato de terc-butila (B)

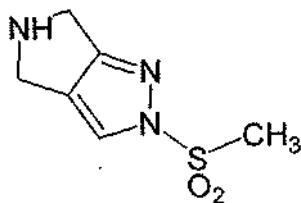
[00145] Em uma solução de N-Boc-pirazolo-pirrolidina (Intermediário 3, Etapa B) (316 mg, 1,51 mmol) em dicloro-metano foi adicionada N,N-diisopropil-etil-amina (0,791 mL) seguida por cloreto de ciclo-pentano-sulfonila (0,299 mL, 2,265 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 18 h. A mistura reacional foi carregada em uma coluna Biotage™ e cromatografada com acetato de etila 50% em hexano para dar intermediários A e B ambos como sólidos quase-brancos. LC-MS: 342,09 (M+1).

[00146] Etapa B: 1-(Ciclo-pentil-sulfonil)-1,4,5,6-tetra-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol

[00147] Intermediário A preparado na etapa prévia (84 mg) em dicloro-metano (4,0 mL) foi tratado com ácido trifluoro-acético (4,0 mL) na temperatura ambiente por 2 h. A mistura reacional foi concentrada e purificada em coluna Biotage™ eluindo com metanol 2,5%-5% e hidróxido de amônio 0,25%-0,5% em dicloro-metano para dar o composto do título como xarope marrom. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 1,60-1,81 (m, 4H); 1,92-2,11 (m, 4H); 3,92 (m, 2H); 4,05 (m, 1H); 4,12 (m, 2H); e 7,60 (s, 1H). LC-MS: 242,10 (M+1).

2-(Ciclo-pentil-sulfonil)-2,4,5,6-tetra-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol

[00148] Intermediário B preparado em Etapa A acima (275 mg) em dicloro-metano (4,0 mL) foi tratado com ácido trifluoro-acético (4,0 mL) na temperatura ambiente por 2 h. A reação foi concentrada e o resíduo foi purificado em coluna de gel de sílica eluindo com metanol 5% e hidróxido de amônio 0,5% em dicloro-metano para produzir o composto do título como xarope marrom. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 1,60-1,75 (m, 4H); 1,89-2,07 (m, 4H); 3,93-4,01 (m, 5H); e 7,84 (s, 1H). LC-MS: 242,05 (M+1).

INTERMEDIÁRIO 52-(Metil-sulfonil)-2,4,5,6-tetra-hidro-pirrolol[3,4-*c*]pirazol

Etapa A: 1-(Metil-sulfonil)-4,6-di-hidro-pirrolol[3,4-*c*]pirazol-5(1*H*)-carboxilato de terc-butila (A) e 2-(metil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrolol[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-carboxilato de terc-butila (B)

[00149] Uma suspensão de N-Boc-pirazolo-pirrolidina (Intermediário 3, Etapa B) (27,16 g, 130 mmol) em acetonitrila anidra (1,0 L) foi carregada em um frasco de 2,0 L de três bocas equipado com um termômetro e um funil de adição e então tratada com hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo, 6,23 g, 156 mmol) enquanto sob atmosfera de nitrogênio em uma porção. A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 2 h. A suspensão branca resultante foi então esfriada em um banho de gelo e cloreto de metano-sulfonila (25,2 mL, 324 mmol) foi lentamente adicionado via funil de adição. O banho de gelo foi então removido e a mistura foi agitada 1 h na temperatura ambiente. A reação da mistura reacional foi interrompida com água (500 mL) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi então extraída com 2x500 mL de dicloro-metano. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida para dar uma mistura de produtos A e B como xaropes incolores. **NMR** em CD₃OD indicou uma mistura 1:1 dos dois produtos, no qual o próton no anel pirazol no anel A apareceu em 7,70 ppm enquanto que o próton no produto B apareceu em 7,95 pm. LC-MS: 288,08 (M+1).

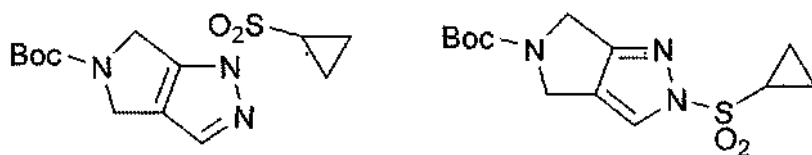
Etapa B: 2-(Metil-sulfonil)-2,4,5,6-tetra-hidro-pirrolol[3,4-*c*]pirazol

[00150] Ácido trifluoro-acético (200 mL) foi adicionado lentamente em uma solução contendo intermediários A e B preparada na etapa prévia

(48,4 g, 168 mmol) em dicloro-metano (400 mL) a 0°C. Após a adição, o banho de esfriamento foi removido e a reação foi permitida agitar na temperatura ambiente por 2 h. Solvente foi removido sob pressão reduzida e o sal de trifluoro-acetato foi então neutralizado com 500 mL de metanol 25% e hidróxido de amônio 2,5% em dicloro-metano. Após remoção do solvente, o Intermediário 5 desejado foi obtido após cromatografia em uma coluna Biotage™ (2x340 g) eluindo com metanol 2,5%-12,5% e hidróxido de amônio 0,25%-1,25% em dicloro-metano. LC-MS: 109,85 (M+1).

INTERMEDIÁRIO 6

1-(Ciclo-propil-sulfonil)-1,4,5,6-tetra-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-2-(Ciclo-propil-sulfonil)-2,4,5,6-tetra-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol



Etapa A: 1-(Ciclo-propil-sulfonil)-4,6-di-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato de terc-butila (A) e 2-(ciclo-pentil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-carboxilato de terc-butila (B)

[00151] Uma suspensão de hidreto de sódio (dispensão 60% em óleo, 1,55 g, 38,7mmol) em acetonitrila anidra (200 mL) foi adicionada em N-Boc-pirazolo pirrolidina (Intermediário 3, Etapa B) (5,3 g, 25,5 mmol) em uma porção sob nitrogênio na temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 2 h. Na suspensão branca resultante foi lentamente adicionado cloreto de ciclo-propano-sulfonila (6,9 g, 49,1 mmol) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 18 h, a reação foi interrompida com água (120 mL) e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi então extraída com 2x100 mL de dicloro-metano. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (coluna Biotage™ de 300 g) e eluída com acetato de etila 15%-80%

em hexanos para dar Composto A e Composto B ambos como sólidos brancos. LC-MS:314,21(M+1).

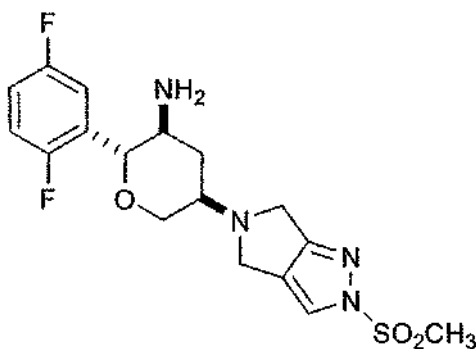
Etapa B: 1-(Ciclo-propil-sulfonil)-1,4,5,6-tetra-hidro-pirrol[3,4-c]pirazol

[00152] Uma solução de Composto A (60 mg, 0,19 mmol) em dicloro-metano (1,0 mL) foi tratada com ácido trifluoro-acético (1,0 mL) na temperatura ambiente. Após 1,5 h, a reação foi concentrada e purificada em coluna de gel de sílica usando metanol 5%-10% e NH₄OH 0,5%-1% em dicloro-metano para dar o composto do título como uma espuma âmbar. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 1,14-1,23 (m, 2H); 1,31-1,38 (m, 2H); 2,91-2,97 (m, 1H); 4,01-4,05 (m, 2H); 4,20-4,24 (m, 2H); 7,60 (s, 1H). LC-MS: 214,13 (M+1).

2-(Ciclo-propil-sulfonil)-2,4,5,6-tetra-hidro-pirrol[3,4-c]pirazol

[00153] Uma solução de Composto B (205 mg, 0,65 mmol) em dicloro-metano (4,0 mL) foi tratada com ácido trifluoro-acético (4,0 mL) na temperatura ambiente. Após 1,5 h, a reação foi concentrada e neutralizada com hidróxido de amônio 2 N em metanol para dar o composto do título como xarope marrom. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 1,17-1,23 (m, 2H); 1,31-1,38 (m, 2H); 2,84-2,91 (m, 1H); 3,96-3,99 (m, 4H); 7,82 (s, 1H). LC-MS: 214,13 (M+1).

EXEMPLO 1



(2R,3S,5R)-2-(2,5-Difluoro-fenil)-5-[2-(metil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrol[3,4-c]pirazol-5 (4H)-il]tetra-hidro-2 H-pirano-3-amina

Etapa A: {(2R,3S,5R)-2-(2,5-difluoro-fenil)-5-[2-(metil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrol[3,4-c] pirazol-5(4H)-il]-tetra-hidro-2H-pirano-3-il}-carbamato de terc-

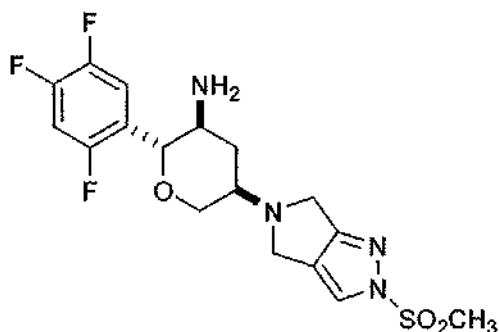
butila

[00154] Uma mistura de Intermediário 2 (26,3 g, 80 mmol) e 2-(metil-sulfonil)-2,4,5,6-tetra-hidro-pirrol[3,4-*c*]pirazol (Intermediário 5) (15,07 g, 80 mmol) em metanol anidro (1,5 L) foi agitada na temperatura ambiente por 2 h. Na suspensão branca resultante foi adicionado decaborano (2,95 g, 24,15 mmol) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Metanol foi removido e o resíduo foi purificado em duas colunas 65i Biotage™ eluindo com acetato de etila 5%-50% em dicloro-metano para dar o composto do título como um sólido branco. LC-MS: 499,10 (M+1).

Etapa B: (2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-Difluoro-fenil)-5-[2-(metil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrol[3,4-*c*]pirazol-5-(4*H*)-il]tetra-hidro-2*H*-pirano-3-amina

[00155] Remoção do grupo BOC no produto de Etapa A (13,78 g, 27,67 mmol) foi realizada com ácido trifluoro-acético (100 ml) em dicloro-metano (200 mL) na temperatura ambiente. Após agitação por 2 h, a reação foi concentrada e neutralizada com MeOH 25% e hidróxido de amônio 2,5% em dicloro-metano. Solventes foram removidos sob pressão reduzida e o material bruto resultante foi purificado em uma coluna 65i Biotage™ eluindo com MeOH 1,25%-5% e hidróxido de amônio 0,125%-0,5% em dicloro-metano. O material isolado foi adicionalmente purificado por recristalização em EtOAc/CH₂Cl₂ 5:1 a 60°C. O produto cristalino foi lavado com EtOAc/hexanos 2:1 frio para dar o composto do título como um sólido marrom claro. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): 1,71 (q, 1H, J = 12 Hz), 2,56-2,61 (m, 1H), 3,11-3,18 (m, 1H), 3,36-3,40 (m, 1H), 3,48 (t, 1H, J = 12 Hz), 3,88-3,94 (m, 4H), 4,30-4,35 (m, 1H), 4,53 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,14-7,23 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,88(s, 1H). LC-MS: 399,04 (M+1).

EXEMPLO 2



(2R,3S,5R)-2-(2,4,5-Trifluoro-fenil)-5-[2-(metil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]-tetra-hidro-2H-pirano-3-amina

Etapa A: {(2R,3S,5R)-2-(2,4,5-Trifluoro-fenil)-5-[2-(metil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]-tetra-hidro-2H-pirano-3-il}-carbamato de terc-butila

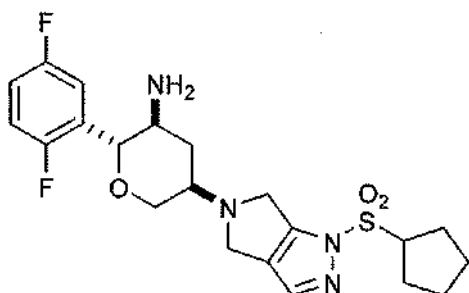
[00156] Uma mistura de Intermediário 1 (516 mg, 1,5 mmol) e 2-(metil-sulfonil)-2,4,5,6-tetra-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol (Intermediário 5) (280 mg, 1,5 mmol) em metanol anidro (70 ml) foi agitada por 30 min antes da adição de decaborano (54,8 mg, 0,45 mmol). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 18 h. A reação foi concentrada e purificada em uma coluna de sílica 40M Biotage™ eluindo com acetato de etila 0%-10% em dicloro-metano para remover o isômero menor e metanol 1,25% em dicloro-metano para eluir o composto do título que foi obtido como um sólido branco. LC/MS: 517,05 (M+1).

Etapa B: (2R,3S,5R)-2-(2,4,5-Trifluoro-fenil)-5-[2-(metil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]-tetra-hidro-2H-pirano-3-amina

[00157] Intermediário obtido em Etapa A acima (379 mg, 0,734 mmol) em dicloro-metano (20 mL) foi tratado com ácido trifluoro-acético (10 mL) na temperatura ambiente. Após 2 h, a reação foi concentrada e o material bruto foi purificado em uma coluna de gel de sílica (40S Biotage™) eluindo com em metanol 0-2%, contendo 10% de NH₄OH, em dicloro-metano para dar o composto do título como um sólido branco. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 1,50 (q, 1H, J = 12 Hz); 2,43-2,49 (m, 1H); 2,88 (td, 1H, J =

12,6Hz); 3,11-3,18 (m, 1H); 3,34 (s, 3H); 3,40 (t, 1H, J= 12 Hz); 3,48-3,92 (m, 4H); 4,23-4,28 (m, 2H); 7,14-7,20 (m, 1H); 7,36-7,42 (m, 1H); 7,86 (s, 1H). LC-MS: 417,12 (M+1).

EXEMPLO 3



(2R,3S,5R)-2-(2,5-Difluoro-fenil)-5-[1-(ciclo-pentil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]-tetra-hidro-2H-pirano-3-amina

Etapa A: {(2R,3S,5R)-2-(2,5-difluoro-fenil)-5-[1-(ciclo-pentil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]-tetra-hidro-2H-pirano-3-il}-carbamato de terc-butila

[00158] Uma mistura de Intermediário 2 (50,1 mg, 0,15 mmol) e 1-(ciclo-pentil-sulfonil)-2,4,5,6-tetra-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol (Intermediário 4) (35 mg, 0,15 mmol) em metanol anidro (1,0 mL) foi agitada por 30 min antes da adição de decaborano (5,32 mg, 0,044 mmol). Após agitação na temperatura ambiente por 18 h, a mistura reacional foi concentrada e purificada em placas de cromatografia de camada fina preparativa eluindo com acetato de etila 50% em dicloro-metano para dar o composto do título como um filme incolor. LC-MS: 553,46 (M+1).

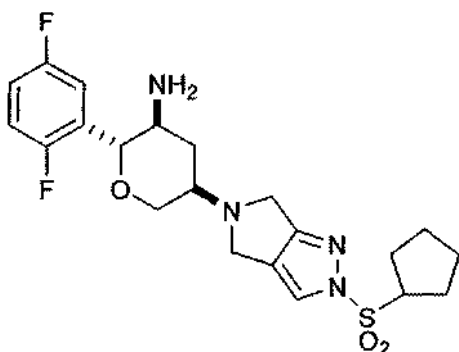
Etapa B: (2R,3S,5R)-2-(2,5-Difluoro-fenil)-5-[1-(ciclo-pentil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]-tetra-hidro-2 H-pirano-3-amina

[00159] Uma solução do intermediário obtido em Etapa A acima (49 mg, 0,089 mmol) em dicloro-metano (4 mL) foi tratada com ácido trifluoroacético (2 mL) na temperatura ambiente. Após 1,5 h, a mistura reacional foi concentrada e purificada por cromatografia em camada fina preparativa eluindo com metanol 5% contendo 10% de NH₄OH em dicloro-metano para

dar o composto do título.

[00160] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 1,54 (q, 1H, $J = 12$ Hz); 1,62-1,77 (m, 4H); 1,92-2,08 (m, 4H); 2,42-2,49 (m, 1H); 2,98-3,06 (m, 1H); 3,07-3,14 (m, 1H); 3,40 (t, 1H, $J = 12$ Hz); 3,87-3,91 (m, 2H); 4,01-4,08 (m, 1H); 4,09-4,17 (m, 2H); 4,20-4,27 (m, 1H); 4,34 (d, 1H, $J = 10$ Hz); 7,08-7,18 (m, 2H); 7,20-7,25 (m, 1H); 7,64 (s, 1H). LC-MS: 453,10 ($M+1$).

EXEMPLO 4



Sal de ácido trifluoro-acético de (2R,3S,5R)-2-(2,5-difluoro-fenil)-5-[2-(ciclo-pentil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]-tetra-hidro-2H-pirano-3-amina

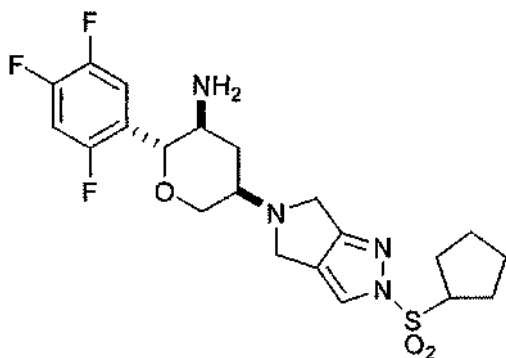
Etapa A: (2R,3S,5R)-2-(2,5-difluoro-fenil)-5-[2-(ciclo-pentil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]-tetra-hidro-2H-pirano-3-il}-carbamato de terc-butila

[00161] Uma mistura de Intermediário 2 (92 mg, 0,28 mmol) e 2-(ciclo-pentil-sulfonil)-2,4,5,6-tetra-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol (Intermediário 4) (68 mg, 0,28 mmol) em metanol anidro (2,0 mL) foi agitada por 30 min antes da adição de decaborano (10,3 mg, 0,085 mmol). Após agitação na temperatura ambiente por 18 h, a mistura reacional foi concentrada e purificada em placas de cromatografia em camada fina preparativa eluindo com acetato de etila 30% em dicloro-metano para dar o composto do título como sólido branco. LC-MS: 553,37 ($M+1$).

Etapa B: Sal de ácido trifluoro-acético de (2R,3S,5R)-2-[2,5-difluoro-fenil)-5-[2-(ciclo-pentil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]-tetra-

hidro-2H-pirano-3-amina

[00162] Uma solução de intermediário obtido em Etapa A acima (90 mg, 0,16 mmol) em dicloro-metano (6 mL) foi tratada com ácido trifluoro-acético (3 mL) na temperatura ambiente. Após 1,5 h, a mistura reacional foi concentrada para dar o composto do título. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 1,61-1,74 (m, 4H); 1,92-2,08 (m, 4H); 2,11 (q, 1H, $J = 12$ Hz); 2,78-2,84 (m, 1H); 3,68 (td, 1H, $J = 12,4$ Hz); 3,78 (t, 1H, $J = 12$ Hz); 3,88-3,96 (m, 1H); 4,02-4,10 (m, 1H); 4,49-4,67 (m, 5H); 4,71 (d, 1H, $J = 12$ Hz); 7,19-7,27 (m, 2H); 7,28-7,33 (m, 1H); 8,09(s, 1H). LC-MS: 453,04 (M+1).

EXEMPLO 5

Sal de ácido trifluoro-acético de (2R,3S,5R)-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-5-[2-(ciclo-pentil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrol-5(4H)-il]-tetra-hidro-2H-pirano-3-amina

Etapa A: {(2R,3S,5R)-2-[2,4,5-trifluoro-fenil)-5-[2-(ciclo-pentil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrol-5(4H)-il]-tetra-hidro-2H-pirano-3-il}-carbamato de terc-butila

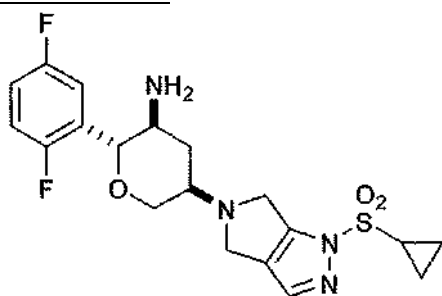
[00163] Uma mistura de Intermediário 1 (97 mg, 0,28 mmol) e 2-(ciclo-pentil-sulfonil)-2,4,5,6-tetra-hidro-pirrol-5(4H)-il-pirazol (Intermediário 4) (68 mg, 0,28 mmol) em metanol anidro (2,0 mL) foi agitada por 30 min antes da adição de decaborano (10,3 mg, 0,085 mmol). Após agitação na RT por 18 h, a mistura reacional foi concentrada e purificada em placas de cromatografia em camada fina preparativa eluindo com acetato de etila 30% em dicloro-metano para dar o composto do título como um sólido branco. LC-

MS: 571,34 (M+1).

Etapa B: Sal de ácido trifluoro-acético de (2R,3S,5R)-2-(2,4,5-trifluoro-fenil)-5-[2-(ciclo-pentil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]-tetra-hidro-2H-pirano-3-amina

[00164] Uma solução de intermediário obtido em Etapa A acima (93 mg, 0,16 mmol) em dicloro-metano (6 mL) foi tratada com ácido trifluoro-acético (3 mL) na temperatura ambiente. Após 1,5 h, a reação foi concentrada para dar o composto do título. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 1,71-1,76 (m, 4H); 1,92-2,08 (m, 4H); 2,12 (q, 1H, J = 12 Hz); 2,79-2,85 (m, 1H); 3,64 (td, 1H, J = 10, 6Hz); 3,79 (t, 1H, J = 12 Hz); 3,90-3,98 (m, 1H); 4,02-4,10 (m, 1H); 4,48-4,54 (m, 1H); 4,57-4,72 (m, 5H); 7,24-7,33 (m, 1H); 7,46-7,54 (m, 1H); 8,10 (s, 1H). LC-MS: 471,04 (M+1).

EXEMPLO 6



Sal de ácido trifluoro-acético de (2R,3S,5R)-2-(2,5-difluoro-fenil)-5-[1-(ciclo-propil-sulfonil)-2,6-di-hidro 5(4H)-il]-tetra-hidro-2H-pirano-3-amina

Etapa A: {(2R,3S,5R)-2-(2,5-difluoro-fenil)-5-[1-(ciclo-propil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)il]-tetra-hidro-2H-pirano-3-il}-carbamato de terc-butila

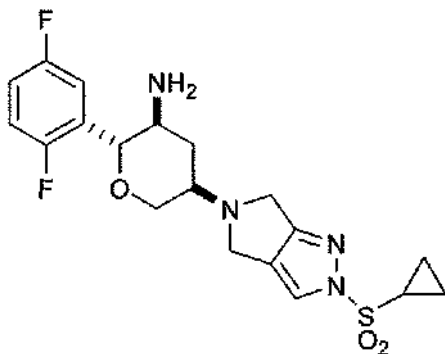
[00165] Uma mistura de Intermediário 2 (26 mg, 0,08 mmol) e 1-(ciclo-propil-sulfonil)-2,4,5,6-tetra-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol (Intermediário 6) (18 mg, 0,084 mmol) em metanol anidro (1,0 mL) foi agitada por 30 min antes da adição de decaborano (2,9 mg, 0,024 mmol). Após agitação na temperatura ambiente por 18 h, a mistura reacional foi concentrada e purificada em placas de cromatografia em camada fina preparativa eluindo

com acetato de etila 50% em dicloro-metano para dar o composto do título como um sólido branco. LC-MS: 525,2 (M+1).

Etapa B: Sal de ácido trifluoro-acético de (2R,3S,5R)-2-(2,5-difluoro-fenil-5-[1-(ciclo-propil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]-tetra-hidrop-2H-pirano-3-amina

[00166] Uma solução de intermediário obtido em Etapa A acima (52 mg, 0,099 mmol) em dicloro-metano (2 mL) foi tratada com ácido trifluoro-acético (1 mL) na temperatura ambiente. Após 1,5 h, a mistura reacional foi concentrada e purificada por HPLC em fase reversa usando H₂O /acetonitrila contendo 0,05% v/v de TFA, para dar o composto do título. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 1,21-1,27 (m, 2H); 1,38-1,43 (m, 2H); 2,06 (q, 1H, J = 14 Hz); 2,73-2,79 (m, 1H); 2,29-3,06 (m, 1H); 3,57-3,64 (m, 1H); 3,74 (t, 1H, J = 12 Hz); 3,81-3,90 (m, 1H); 4,44-4,54 (m, 3H); 4,69 (d, 1H, J = 12 Hz); 4,71-4,81 (m, 2H); 7,18-7,26 (m, 2H); 7,27-7,32 (m, 1H); 7,74(s, 1H). LC-MS: 425,21 (M+1).

EXEMPLO 7



Sal de ácido trifluoro-acético de (2R,3S,5R)-2-(2,5-Difluoro-fenil)-5-[2-(ciclo-propil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]-tetra-hidro-2H-pirano-3-amina

Etapa A: {(2R,3S,5R)-2-(2,5-difluoro-fenil)-5-[2-(ciclo-propil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrolo[3,4-c]pirazol-5(4H)-il]-tetra-hidro-2H-pirano-3-il} carbamato de terc-butila

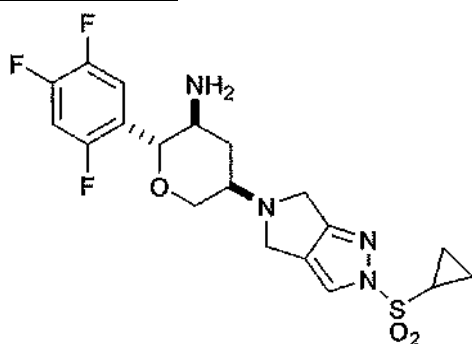
[00167] Uma mistura de Intermediário 2 (1,10 g, 3,38 mmol) e 2-

(ciclo-propil-sulfonil)-2,4,5,6-tetra-hidro-pirrol[3,4-*c*]pirazol (Intermediário 6) (600 mg, 2,81 mmol) em metanol anidro (80 mL) foi agitada por 30 min antes da adição de decaborano (206 mg, 1,7 mmol). Após agitação na RT por 18 h, a reação foi concentrada e purificada em placas de cromatografia em camada fina preparativa eluindo com metanol 5% e NH₄OH 1% em dicloro-metano para dar o composto do título como um sólido branco. LC-MS: 425,01 (M+1).

Etapa B: Sal de ácido trifluoro-acético de (2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,5-difluoro-fenil)-5-[2-(ciclo-propil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrol[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-il]-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-amina

[00168] Uma solução de intermediário de Etapa A acima (93 mg, 0,16 mmol) em dicloro-metano (6 mL) foi tratada com ácido trifluoro-acético (3 ml) na temperatura ambiente. Após 1,5 h, a mistura reacional foi concentrada para dar o composto do título. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 1,17-1,23 (m, 2H); 1,34-1,40 (m, 2H); 2,08 (q, 1H, J = 12 Hz); 2,80 (d, 1H, J = 12 Hz); 2,91-2,97 (m, 1H); 3,58-3,66 (m, 1H); 3,76 (t, 1H, J = 12 Hz), 3,82-3,90 (m, 1H); 4,47-4,62 (m, 5H); 4,70 (d, 1H, J = 10 Hz); 7,18-7,26 (m, 2H); 7,28-7,32 (m, 1H); 8,05 (s, 1H). LC-MS: 425,01 (M+1).

EXEMPLO 8



Sal de ácido trifluoro-acético de (2*R*,3*S*, 5 *R*)-2-(2,4,5 -Trifluoro-fenil)-5-[2-(ciclo-propil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrol[3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-il]-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-amina

Etapa A: {(2*R*,3*S*,5*R*)-2-[2,4,5-trifluoro-fenil)-5-[2-(ciclo-propil-sulfonil)-2,6-

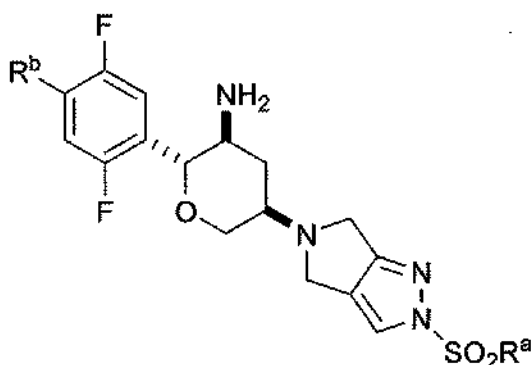
di-hidro-pirrol[3,4-c]pirazol-5(4*H*)-il]-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-il}-carbamato de terc-butila

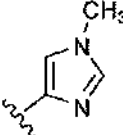
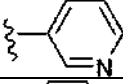
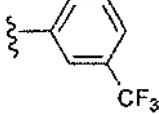
[00169] Uma mistura de Intermediário 1 (94 mg, 0,27 mmol) e 2-(ciclo-propil-sulfonil)-2,4,5,6-tetra-hidro-pirrol[3,4-c]pirazol (Intermediário 6) (58 mg, 0,27 mmol) em metanol anidro foi agitada por 30 min antes da adição de decaborano (10 mg, 0,083 mmol). Após agitação na temperatura ambiente por 18 h, a mistura reacional foi concentrada e purificada em placas de cromatografia em camada fina preparativa eluindo com acetato de etila 50% em dicloro-metano para dar o composto do título como um sólido branco. LC-MS: 543,30 (M+1).

Etapa B: Sal de ácido trifluoro-acético de (2*R*,3*S*,5*R*)-2-(2,4,5-Trifluoro-fenil)-5-[2-(ciclo-propil-sulfonil)-2,6-di-hidro-pirrol[3,4-c]pirazol-5 (4 *H*)-il]-tetra-hidro-2*H*-pirano-3-amina

[00170] Uma solução do produto obtido em Etapa A acima (74 mg, 0,14 mmol) em dicloro-metano (6 mL) foi tratada com ácido trifluoro-acético (3 mL) na temperatura ambiente. Após 1,5 h, a mistura reacional foi concentrada para dar o composto do título. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 1,18-1,24 (m, 2H); 1,35-1,40 (m, 2H); 2,12 (q, 1H, J = 12 Hz); 2,79-2,86 (m, 1H); 2,92-2,98 (m, 1H); 3,64 (td, 1H, J = 12, 6Hz); 3,79 (t, 1H, J = 12 Hz); 3,90-3,98 (m, 1H); 4,48-4,54 (m, 1H); 4,57-4,72 (m, 5H); 7,25-7,32 (m, 1H); 7,46-7,53 (m, 1H); 8,08 (s, 1H). LC-MS: 443,04 (M+1).

[00171] Os seguintes Exemplos adicionais foram preparados essencialmente seguindo os métodos descritos para os exemplos 1 até 8.



Exemplo	R ^a	R ^b	LC-MS
9	-CH ₂ CH ₃	H	413,01
10	-CH ₂ CH ₃	F	431,15
11	-CH(CH ₃) ₂	H	427,30
12	-CH(CH ₃) ₂	F	445,04
13	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	427,11
14	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	445,13
15		H	465,23
16		H	462,05
17		H	529,2

EXEMPLO DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA

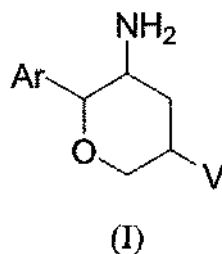
[00172] Como uma modalidade específica de uma composição farmacêutica oral, um tablete de potência de 100 mg é composto de 100 mg de qualquer um dos Exemplos, 268 mg de celulose microcristalina, 20 mg de croscarmellose sódica, e 4 mg de estearato de magnésio. O agente ativo, a celulose microcristalina, e a croscarmellose são misturados primeiro. A mistura é então lubrificada pelo estearato de magnésio e prensada em tabletes.

[00173] Embora a invenção tenha sido descrita e ilustrada com referência à certas modalidades particulares da mesma, aquelas pessoas experientes na arte reconhecerão que várias adaptações, mudanças, modificações, substituições, apagamentos, ou adições de procedimentos e protocolos podem ser feitos sem se desviarem do espírito e do escopo da invenção. Por exemplo, dosagens eficazes diferentes das dosagens específicas aqui apresentadas podem ser aplicáveis como uma consequência de variações em responsividade do mamífero sendo tratado para qualquer uma das indicações com os compostos da invenção indicados acima. As respostas farmacológicas específicas observadas podem variar de acordo com e dependendo dos compostos ativos específicos ou de se há veículos farmacêuticos presentes, bem como do tipo de formulação e do modo de administração utilizados, e tais variações ou diferenças esperadas nos

resultados estão incluídas de acordo com os objetivos e as práticas da presente invenção. Portanto, é intencionado que a invenção seja definida pelo escopo das reivindicações que seguem e que tais reivindicações sejam interpretadas tão amplamente quanto razoável.

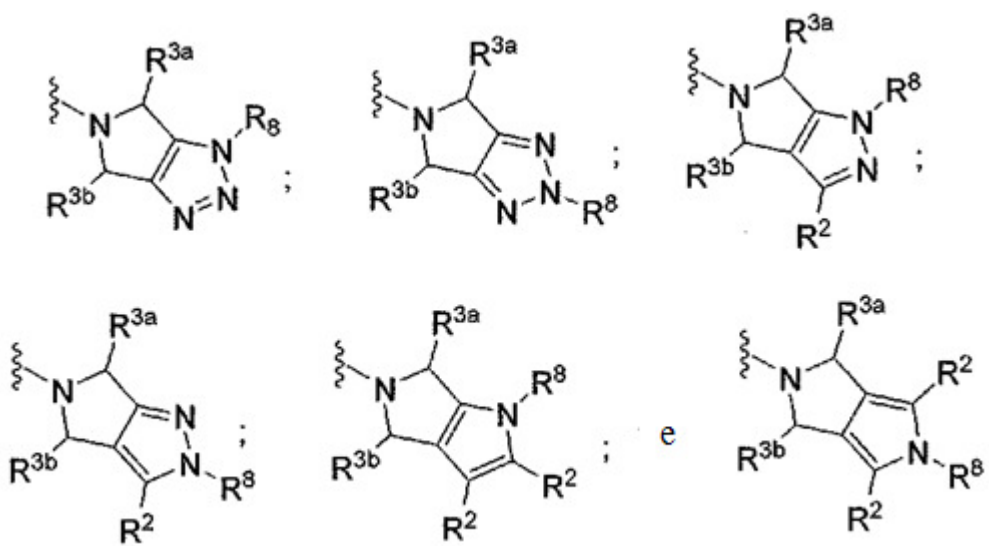
REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser de Fórmula estrutural I:



ou um seu sal farmaceuticamente aceitável; em que:

V é selecionado do grupo consistindo de:



Ar é fenila opcionalmente substituída com um a cinco substituintes R^1 ;

cada R^1 é independentemente selecionado do grupo consistindo de:

halogênio,

ciano,

hidroxila,

C_{1-6} alquila, opcionalmente substituída com um a cinco flúores, e

C_{1-6} alcoxila, opcionalmente substituída com um a cinco flúores;

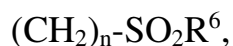
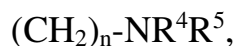
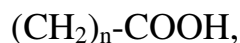
cada R^2 é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, ciano,

C_{1-10} alcoxila, sendo que alcoxila está opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de flúor e hidroxila,

C_{1-10} alquila, sendo que alquila está opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de flúor e hidroxila,

C_{2-10} alquenila, sendo que alquenila está opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de flúor e hidroxila,

$(CH_2)_n-C_{3-6}$ ciclo-alquila, sendo que ciclo-alquila está opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidroxila, ciano, nitro, CO_2H , C_{1-6} alquil-óxi-carbonila, C_{1-6} alquila, e C_{1-6} alcoxila, sendo que alquila e alcoxila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores,



$(CH_2)_n-NR^7CO_2R^6$; sendo que qualquer átomo de carbono de metileno (CH_2) individual em $(CH_2)_n$ está opcionalmente substituído com um a dois substituintes independentemente selecionados de flúor, hidroxila, C_{1-4}

alquila, e C₁₋₄ alcoxila, sendo que alquila e alcoxila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores;

R^{3a} e R^{3b} são cada um independentemente hidrogênio ou C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída com um a cinco flúores;

R⁴ e R⁵ são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio,

(CH₂)_m-fenila,

(CH₂)_m-C₃₋₆ ciclo-alquila, e

C₁₋₆ alquila, sendo que alquila está opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de flúor e hidroxila e sendo que fenila e ciclo-alquila estão opcionalmente substituídas com um a cinco substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidroxila, C₁₋₆ alquila, e C₁₋₆ alcoxila, sendo que alquila e alcoxila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores;

ou R⁴ e R⁵ juntos com o átomo de nitrogênio no qual estão ligados formam um anel heterocíclico selecionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, e morfolina sendo que dito anel heterocíclico está opcionalmente substituído com um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidroxila, C₁₋₆ alquila, e C₁₋₆ alcoxila, sendo que alquila e alcoxila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores;

cada R⁶ é independentemente C₁₋₆ alquila, sendo que alquila está opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de flúor e hidroxila;

R⁷ é hidrogênio ou R⁶;

R⁸ é selecionado do grupo consistindo de:

-SO₂C₁₋₆ alquila,

-SO₂C₃₋₆ ciclo-alquila,

-SO₂-arila,

sendo que alquila e ciclo-alquila estão opcionalmente

substituídas com um a cinco flúores e sendo que a arila é opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de hidroxila, halogênio, ciano, nitro, CO₂H, C₁₋₆ alquil-óxi-carbonila, C₁₋₆ alquila, e C₁₋₆ alcoxila, sendo que alquila e alcoxila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores;

cada n é independentemente 0, 1, 2 ou 3; e

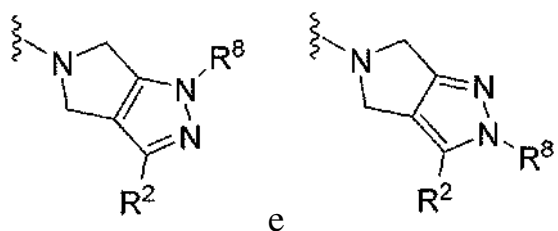
cada m é independentemente 0, 1, ou 2.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Ar está opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados do grupo consistindo de flúor, cloro, bromo, metila, trifluoro-metila, e trifluoro-metoxila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que Ar é 2,5-difluoro-fenila ou 2,4,5-trifluoro-fenila.

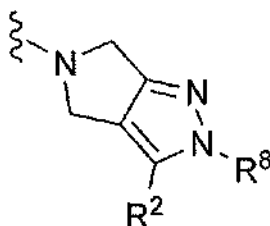
4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^{3a} e R^{3b} são ambos hidrogênio.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que V é selecionado do grupo consistindo de:



6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R² é hidrogênio,

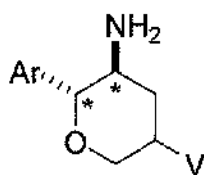
7. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que V é



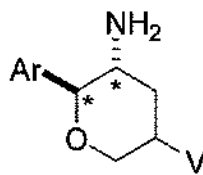
e R^2 é hidrogênio.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^8 é $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ alquila ou $-\text{SO}_2\text{C}_{3-6}$ ciclo-alquila, sendo que alquila e ciclo-alquila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1 de Fórmula estrutural Ia ou Ib, caracterizado pelo fato de ter a configuração estereoquímica indicada nos dois átomos de carbono estereogênicos marcados com um *:

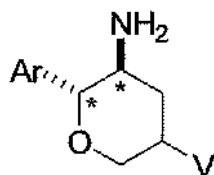


(Ia)



(Ib)

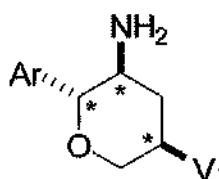
10. Composto de acordo com a reivindicação 9 de Fórmula estrutural Ia, caracterizado pelo fato de ter a configuração estereoquímica absoluta indicada nos dois átomos de carbono estereogênicos marcados com um *:



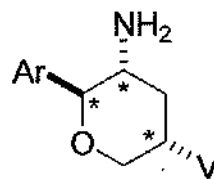
(Ia)

11. Composto de acordo com a reivindicação 9 de Fórmulas estruturais Ic e Id, caracterizado pelo fato de ter a configuração estereoquímica indicada nos três átomos de carbono estereogênicos marcados

com um *:

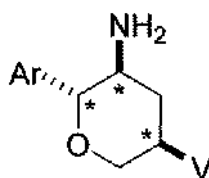


(Ic)



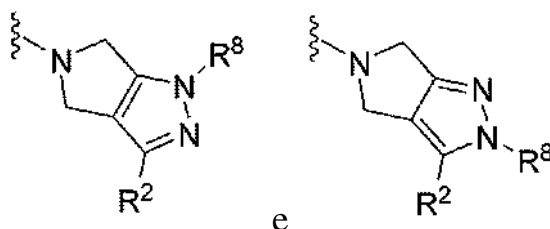
(Id)

12. Composto de acordo com a reivindicação 11 de Fórmula estrutural Ic, caracterizado pelo fato de ter a configuração estereoquímica absoluta indicada nos três átomos de carbono estereogênicos marcados com um *:



(Ic)

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que V é selecionado do grupo consistindo de:



14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R^2 é hidrogênio, e R^8 é $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ alquila ou $-\text{SO}_2\text{C}_{3-6}$ cicloalquila, sendo que alquila e cicloalquila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada R^2 é independentemente selecionado do grupo consistindo de:

hidrogênio;

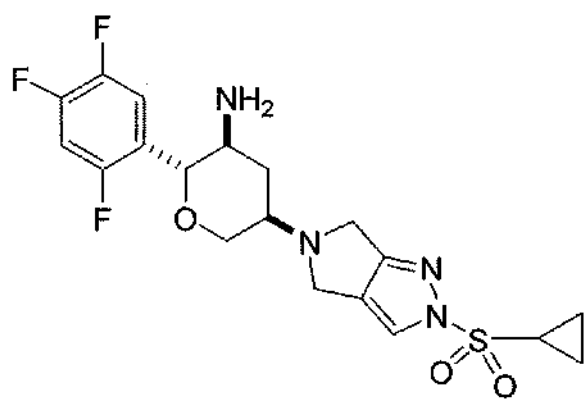
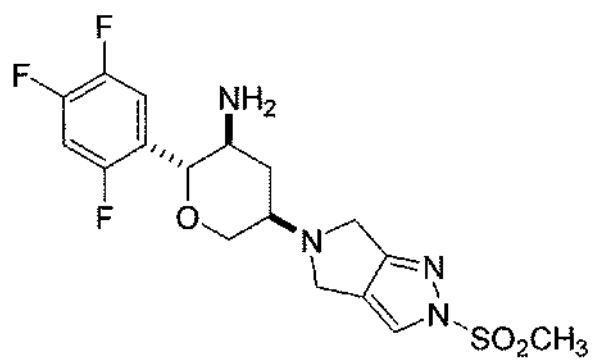
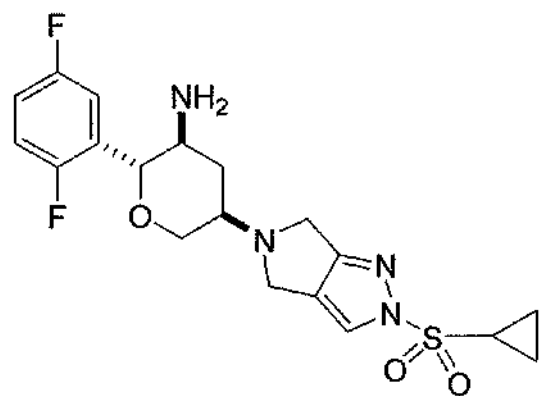
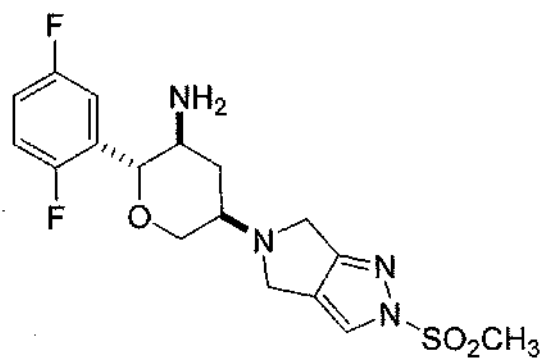
C_{1-6} alquila, sendo que alquila está opcionalmente substituída

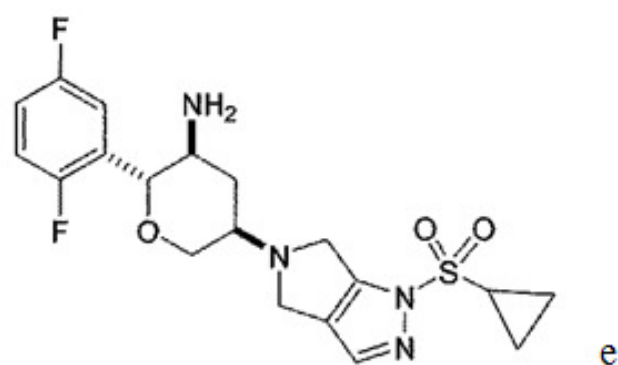
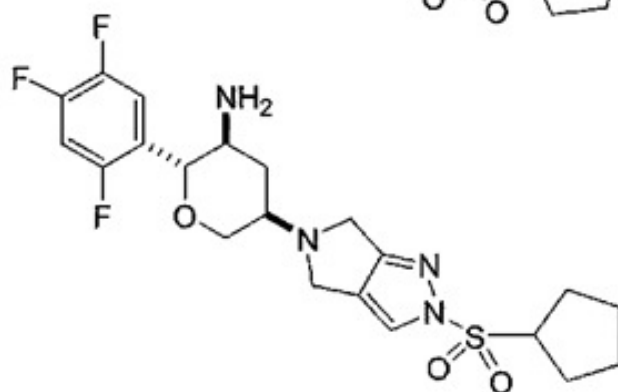
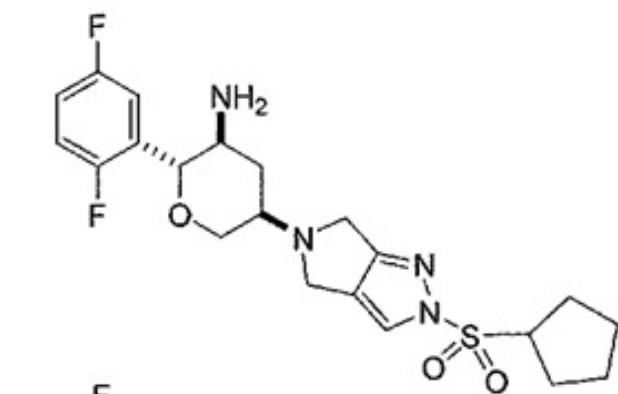
com um a cinco flúores; e

C₃₋₆ ciclo-alquila, sendo que ciclo-alquila está opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidroxila, C₁₋₄ alquila, e C₁₋₄ alcoxila, sendo que alquila e alcoxila estão opcionalmente substituídas com um a cinco flúores.

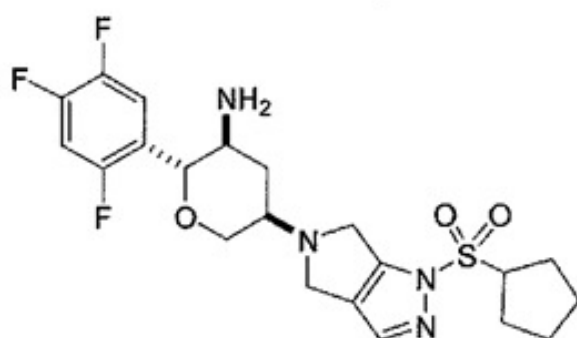
16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que cada R² é hidrogênio.

17. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo de:





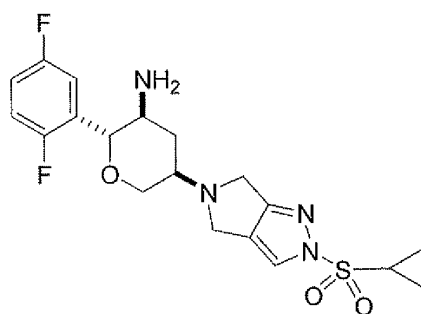
e



;

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

18. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser



19. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender o composto como definido na reivindicação 1 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

20. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para terapia.

21. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento de resistência à insulina, hiperglicemia, diabetes de Tipo 2.

22. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para tratar resistência à insulina, hiperglicemia, diabetes de Tipo 2.