

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0709764-6 A2**

(22) Data de Depósito: 28/03/2007
(43) Data da Publicação: 26/07/2011
(RPI 2116)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 207/16 2006.01
C07D 275/03 2006.01
A61K 31/426 2006.01
A61P 3/10 2006.01
C07C 49/345 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DE BICICLOOCTANO, PROCESSO DE PREPARAÇÃO E USO FARMACÊUTICO DO MESMO**

(30) Prioridade Unionista: 05/04/2006 CN 2006 10066400.8

(73) Titular(es): Shanghai Hengrui Pharmaceutical CO., LTD.

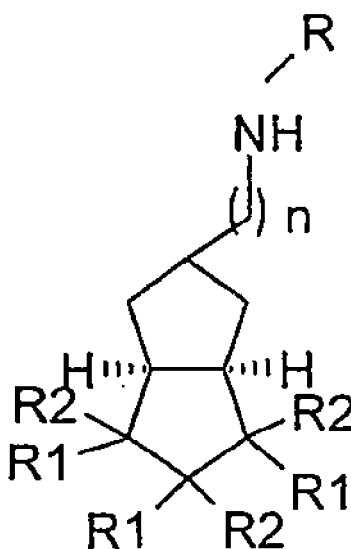
(72) Inventor(es): Fuqiang Zhao, Jialiang Yang, Lei Zhang, Peng Cho Tang, Qian Wang, Yang Wang, Zhigang Lin

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT CN2007001008 de 28/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/112669de 11/10/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE BICICLOOCTANO, PROCESSO DE PREPARAÇÃO E USO FARMACÊUTICO DO MESMOA presente invenção refere-se a novos derivados de diciclooctano representados pela fórmula geral (1), processo de preparação e as composições farmacêuticas contendo-os, e aos usos para tratamento especialmente para inibidor de dipeptidil peptidase (DPPIV), em que cada grupo substituinte de fórmula geral (1) é como definido na especificação.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE BICICLOOCTANO, PROCESSO DE PREPARAÇÃO E USO FARMACÊUTICO DO MESMO**".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a novos derivados de biciclooctano, métodos para sua preparação, composições farmacêuticas contendo-os e uso terapêutico do mesmo, particularmente seu uso farmacêutico como inibidor de dipeptidil peptidase IV.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Diabetes refere-se a um processo de doença derivado a partir de múltiplos fatores causadores e caracterizado por níveis elevados de glicose de plasma ou hiperglicemia junto com distúrbio de metabolismo de açúcar, gordura e proteína causado por secreção de insulina e/ou os defeitos de ação. Diabetes é uma doença antiga, e devido à falta absoluta ou relativa no
15 corpo humano de insulina que resulta em concentrações aumentadas de glicose no sangue, que em grande parte descarrega na urina com mais bebida, mais urina, mais comida, perda de peso, vertigem, fraqueza e outros sintomas.

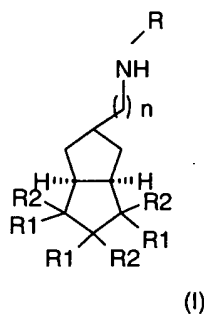
Dipeptidil peptidase-IV (DPPIV) é um serina protease que cliva
20 dipeptídeos N-terminais a partir de uma cadeia de peptídeo contendo, preferivelmente, um resíduo de prolina na penúltima posição. Embora o papel biológico de DPPIV em sistemas mamíferos não tenha sido completamente estabelecido, acredita-se que desempenha um importante papel no metabolismo de neuropeptídeo, ativação de Célula T, ligação de células de câncer ao
25 endotélio e à entrada de HIV em células linfóides (WO98/19998).

Mais recentemente, foi descrito que DPPIV é responsável por inibir a secreção de peptídeo glucagon-símile (GLP)-1. Mais particularmente, DPPIV cliva o dipeptídeo His-Ala de terminal amina de GLP-1, que degrada
30 GLP-1(7-36)NH₂ ativo em GLP-1(9-36)NH₂ inativo (Endocrinology, 1999, 140: 5356-5363). Sob a condição fisiológica, a meia-vida de GLP-1 é curta, o metabólito inativo de GPP-1 degradado por DPPIV pode combinar com o receptor de GLP-1 para antagonizar o GLP-1 ativo, assim a resposta fisioló-

gica ao GPL-1 é reduzida. O GLP-1 endógeno ao mesmo tempo que exógeno pode ser completamente protegido pelo inibidor de DPPIV, de ser desativado por DPPIV, e a bioatividade de GLP-1 pode ser significativamente aumentada (5 - 10 vezes). Uma vez que GLP-1 é um estimulador principal de secreção de insulina pancreática e pode diretamente causar efeito sobre a disposição de glicose, o inibidor de DPPIV é bem útil para tratar diabetes melito não insulino-dependente (NIDDM) (US6110949).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Conseqüentemente, a presente invenção refere-se a compostos da fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo:



em que:

R é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila, cicloalquila, haloalquila, arila, heteroarila, aminocarbonil alquila, amida alquila, heterociclo aminocarbonil alquila e aminoalquila, em que o heterociclo é selecionado a partir do grupo que consiste em anel hetero de 5 ou 6 membros também substituído por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e halogênio;

R₁ e R₂ são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -OR₄, -(CH₂CH₂O)_rR₆, -(CH₂)_mC(O)OR₄, -(CH₂)_mC(O)NR₄R₅, -(CH₂)_mOC(O)NR₄R₅, -C(O)R₄, -NR₆C(O)R₅, -NR₄C(O)OR₅, -OC(O)OR₄, -OC(O)NR₄R₅, -NC(O)NR₄R₅ e -NR₄R₅, em que a alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, halogênio, arila, hidro-

xila, amina, alquila amina, grupo amida, alcoxila, ariloxila, heterocicloalquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

em que R_1 e R_2 são ligados juntos com o átomo para formar um anel de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 3 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis hetero de 3 a 8 membros assim formados também são substituídos por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_4R_5$;

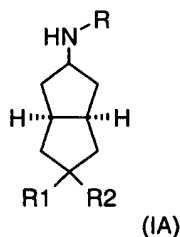
R_4 e R_5 são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, trifluorometila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

enquanto isso, R_4 e R_5 são ligados juntos com o átomo de N para formar o anel hetero de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 5 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis de 3 a 8 membros assim formados também são substituídos por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_4R_5$;

R_6 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio ou alquila;

n é um número inteiro de 0 a 4;
 r é um número inteiro de 1 a 6;
 m é um número inteiro de 0 a 6.

Além disso, a presente invenção inclui os compostos de fórmula (Ia):



em que:

R é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila, cicloalquila, haloalquila, arila, heteroarila, aminocarbonil alquila, amida alquila, heterociclo aminocarbonil alquila e aminoalquila, em que o heterociclo é selecionado a partir do grupo que consiste em anel hetero de 5 ou 6 membros também substituído por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e halogênio;

R₁ e R₂ são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -OR₄, -(CH₂CH₂O)_rR₆, -(CH₂)_mC(O)OR₄, -(CH₂)_mC(O)NR₄R₅, -(CH₂)_mOC(O)NR₄R₅, -C(O)R₄, -NR₆C(O)R₅, -NR₄C(O)OR₅, -OC(O)OR₄, -OC(O)NR₄R₅, -NC(O)NR₄R₅ e -NR₄R₅, em que a alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, halogênio, arila, hidroxila, amina, alquila amina, grupo amida, alcoxila, ariloxila, heterocicloalquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

em que R₁ e R₂ são ligados juntos com o átomo para formar um anel de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 3 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis hetero de 3 a 8 membros assim formados são cada qual substituídos por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e -NR₄R₅;

R_4 e R_5 são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, trifluorometila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

enquanto isso, R_4 e R_5 são ligados juntos ao átomo de N para formar o anel hetero de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 5 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis hetero de 3 a 8 membros assim formados também são substituídos por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_4R_5$;

R_6 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio ou alquila;

r é um número inteiro de 1 a 6;

m é um número inteiro de 0 a 6.

Preferivelmente, nos compostos da fórmula (I) ou sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo,

R é heterociclo aminocarbonil alquila, em que o heterociclo é selecionado a partir do grupo que consiste em anel hetero de 5 ou 6 membros também substituído por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e halogênio;

R_1 é hidrogênio ou hidroxila; R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-OR_4$, $-(CH_2CH_2O)_rR_6$, $-(CH_2)_mC(O)OR_4$, -

$(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$, $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, $-\text{NR}_6\text{C}(\text{O})\text{R}_5$, $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{OR}_5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_4$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$, $-\text{NC}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ e $-\text{NR}_4\text{R}_5$, em que a alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, halogênio, arila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, alcoxila, ariloxila, heterocicloalquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por um ou mais grupos selecionados a partir do grupo que consiste em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R_4 e R_5 são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, trifluorometila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

enquanto isso, R_4 e R_5 são ligados juntos com o átomo de N para formar o anel hetero de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 5 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis hetero de 3 a 8 membros assim formados são substituídos por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-\text{NR}_4\text{R}_5$;

R_6 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio

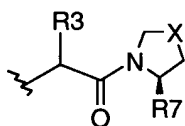
ou alquila;

r é um número inteiro de 1 a 6;

m é um número inteiro de 0 a 6.

Preferivelmente, nos compostos da fórmula (I) ou sais farmaceu-

- 5 ticamente aceitáveis do mesmo, R é a fórmula:



- em que R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por um ou mais grupos selecionados a partir do grupo que consiste em
- 10 alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

- R_7 é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila, arila,
- 15 heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heteroalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e halogênio;

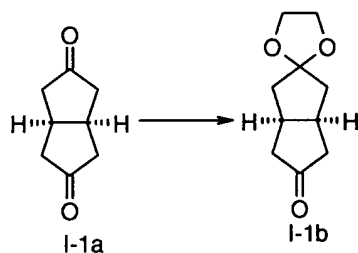
X é C, S ou O.

Preferivelmente, n é 0.

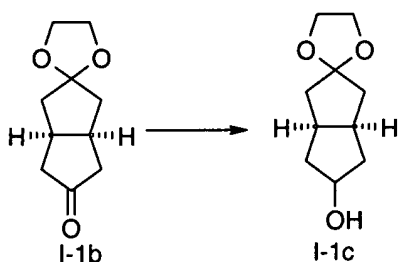
- 20 Em outro aspecto, esta invenção fornece compostos de fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis, em que os compostos de fórmula (I) estão na forma livre farmaceuticamente aceitável e nas formas de sais de adição de ácido, em que os sais compreendem os sais formados com os ácidos selecionados a partir do grupo que consiste em ácido clorídrico, ácido metanossulfônico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido acético
- 25 e ácido trifluoroacético, preferivelmente, os ácidos são ácido clorídrico e ácido trifluoroacético.

Esta invenção refere-se ao processo de preparação dos compostos de fórmula (I), em que o processo de preparação compreende as se-

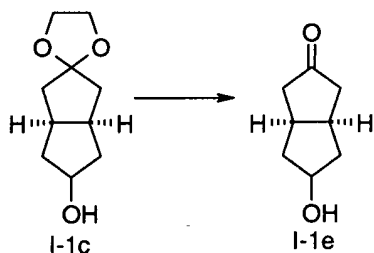
guintes etapas de:



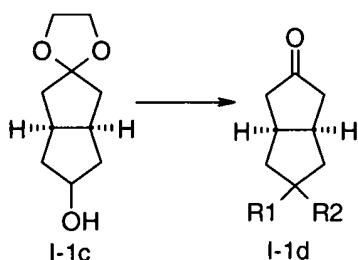
- reagir o material de partida tetraidro-pentaleno-2,5-diona(I-1a) com etileno glicol e um catalisador de ácido p-toluenossulfônico através de refluxo no solvente de benzeno, para produzir 7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-ona protegido (I-1b);
- 5



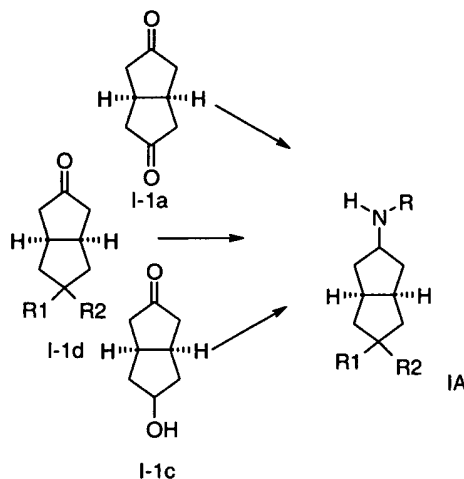
reduzir o 7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-ona (I-1b) obtido por NaBH_4 em temperatura ambiente para proporcionar 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano (I-1c);



- reagir o 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano (I-1c) obtido com ácido oxálico no solvente misturado de acetato de etila e água para produzir 5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona (I-1e);
- 10



ou reagir o 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano (I-1c) obtido com isocianato diferente e trimetilclorossilano em temperatura ambiente ou com reagente de Grignard diferente no solvente de éter e em seguida acidificá-lo também por ácido clorídrico a 2N para produzir os compostos da fórmula (I-1d);



reagir os compostos de fórmula (I-1a) ou fórmula (I-1d) ou fórmula (I-1e), cada qual independentemente com amina diferente equivalente no solvente de metanol sob a presença de trietoxiboroidreto de sódio e trietilamina em temperatura ambiente para produzir os compostos de fórmula (IA); em que:

R é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila, cicloalquila, haloalquila, arila, heteroarila, aminocarbonil alquila, amida alquila, heterociclo aminocarbonil alquila e aminoalquila, em que o heterociclo é selecionado a partir do grupo que consiste em anel hetero de 5 ou 6 membros também substituído por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e halogênio;

R₁ e R₂ são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -OR₄, -(CH₂CH₂O)_rR₆, -(CH₂)_mC(O)OR₄, -(CH₂)_mC(O)NR₄R₅, -(CH₂)_mOC(O)NR₄R₅, -C(O)R₄, -NR₆C(O)R₅, -NR₄C(O)OR₅, -OC(O)OR₄, -OC(O)NR₄R₅, -NC(O)NR₄R₅ e -NR₄R₅, em que a alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila também é substitu-

ída por um ou mais grupos que consistem em alquila, halogênio, arila, hidroxila, amina, alquila amina, grupo amida, alcóxila, ariloxila, heterocicloalquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

em que R_1 e R_2 são ligados juntos com o átomo para formar um
 5 anel de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 3 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis hetero de 3 a 8 membros assim formados são substituídos por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcóxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, a-
 10 minocarbonila, ciano, alcóxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_4R_5$;

R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por
 15 um ou mais grupos selecionados a partir do grupo que consiste em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcóxila, cicloalcóxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcóxila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R_4 e R_5 são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em
 20 alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcóxila, cicloalcóxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcóxila, trifluorometila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

enquanto isso, R_4 e R_5 são ligados juntos com o átomo de N para formar o anel hetero de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 5 a 8
 30 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis hetero de 3 a 8 membros assim formados também são substituídos por um ou mais grupos que consis-

tem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_4R_5$;

- 5 R_6 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio ou alquila;

r é um número inteiro de 1 a 6;

m é um número inteiro de 0 a 6.

- Preferivelmente, no processo de preparação descrito acima, em
10 que R é heterociclo aminocarbonil alquila, em que o heterociclo é selecionado a partir do grupo que consiste em anel hetero de 5 ou 6 membros também substituído por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e halogênio;

- R_1 é hidrogênio ou hidroxila; R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-OR_4$, $-(CH_2CH_2O)_rR_6$, $-(CH_2)_mC(O)OR_4$, $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$, $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$, $-C(O)R_4$, $-NR_6C(O)R_5$, $-NR_4C(O)OR_5$, $-OC(O)OR_4$, $-OC(O)NR_4R_5$, $-NC(O)NR_4R_5$ e $-NR_4R_5$, em que a alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, halogênio, arila, hidroxila, amina, alquila amina, grupo amida, alcoxila, ariloxila, heterocicloalquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

- 25 R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por um ou mais grupos selecionados a partir do grupo que consiste em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R_4 e R_5 são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em

5 alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, trifluorometila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

enquanto isso, R_4 e R_5 são ligados juntos com o átomo de N para

10 ra formar o anel hetero de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 5 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis hetero de 3 a 8 membros assim formados são substituídos por um ou mais grupos que consistem em

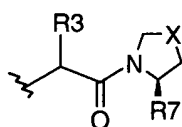
15 alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_4R_5$;

R_6 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio ou alquila;

r é um número inteiro de 1 a 6;

20 m é um número inteiro de 0 a 6.

Preferivelmente, R é a fórmula:



em que, R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a

25 alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por um ou mais grupos selecionados a partir do grupo que consiste em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila,

30 ácido carboxílico e éster carboxílico;

R_7 é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heteroalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e halogênio;

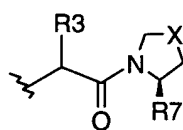
5 X é C, S ou O.

Além disso, o processo de preparação descrito acima também compreende que, os compostos de fórmula (IA) obtidos através da purificação, são reagidos diretamente com ácido no solvente de éter sob um banho
10 de água gelada, para produzir o sal de adição de ácido do mesmo, ou reagidos com dicarbonato de diterc-butila para proteger o átomo de nitrogênio, purificados os compostos por cromatografia de coluna em sílica-gel, em seguida reagidos com ácido no solvente de éter sob um banho de água gelada para produzir o sal de adição de ácido do mesmo, em que os ácidos são á-
15 cido clorídrico, ácido metanossulfônico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido acético e ácido trifluoroacético, preferivelmente, os ácidos são ácido clorídrico e ácido trifluoroacético.

Além disso, no processo de preparação descrito acima, em que os compostos de fórmula (I-1a) ou fórmula (I-1d) ou fórmula (I-1e), são cada
20 qual independentemente reagidos com RNH_2 equivalente no solvente de metanol sob a presença de trietoxiboroidreto de sódio e trietilamina em temperatura ambiente, para produzir os compostos de fórmula (IA); em que

R é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila, cicloalquila, haloalquila, arila, heteroarila, aminocarbonil alquila, amida alquila,
25 heterociclo aminocarbonil alquila e aminoalquila, em que o heterociclo é selecionado a partir do grupo que consiste em anel hetero de 5 ou 6 membros, também substituído por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila,
30 heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e halogênio.

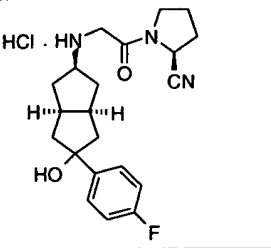
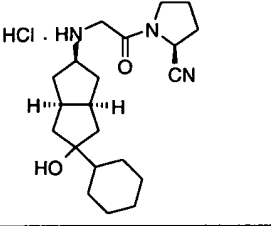
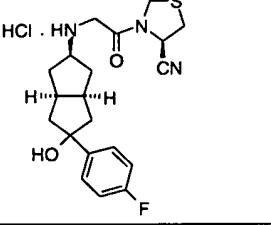
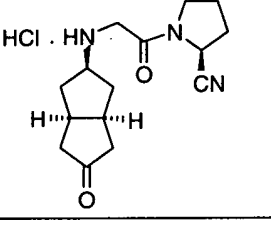
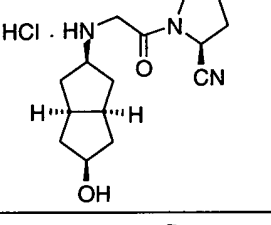
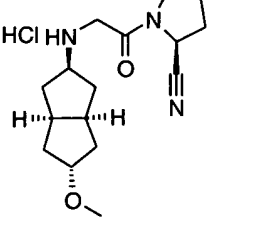
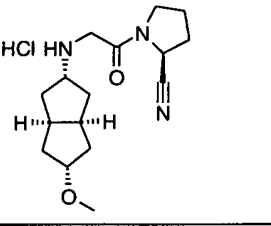
Preferivelmente, R é a fórmula

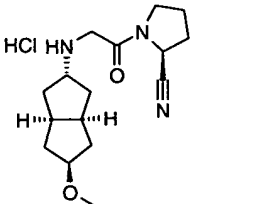


em que:

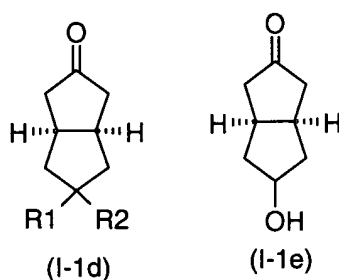
- R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por
- 5 um ou mais grupos selecionados a partir do grupo que consiste em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, ácido carboxílico e éster carboxílico;
- 10 R_7 é selecionado a partir do grupo que consiste em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heteroalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e halogênio;
- X é C, S ou O.
- 15 Em uma modalidade particularmente preferida, os compostos de fórmula (I) ou sais farmaceuticamente aceitáveis que consistem em:

Exemplo No.	Estrutura	Nome
1		cloridrato de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila
2		cloridrato de 1-[2-(5-etóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila
3		cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il dietil-carbamato

12		cloridrato de 1-[2-[5-(4-flúor-fenil)-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino]-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila
13		cloridrato de 1-[2-(5-cicloexil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila
14		cloridrato de 3-[2-[5-(4-flúor-fenil)-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino]-acetil]-tiazolidina-2-carbonitrila
15		cloridrato de 1-[2-(5-oxo-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila
16		cloridrato de 1-[2-(5-hidroxil-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila
17		cloridrato de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila
18		cloridrato de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila

19		cloridrato de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila
----	---	--

Além disso, esta invenção refere-se a compostos como intermediários na síntese de compostos de fórmula (I) tendo a seguinte fórmula (I-1d) ou (I-1e):



em que:

- 5 R_1 e R_2 são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-OR_4$, $-(CH_2CH_2O)_rR_6$, $-(CH_2)_mC(O)OR_4$, $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$, $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$, $-C(O)R_4$, $-NR_6C(O)R_5$, $-NR_4C(O)OR_5$, $-OC(O)OR_4$, $-OC(O)NR_4R_5$, $-NC(O)NR_4R_5$ ou $-NR_4R_5$, em que a alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, halogênio, arila, hidroxila, amina, alquila amina, grupo amida, alcóxila, arilóxila, heterocicloalquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;
- 10

- R_4 e R_5 são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcóxila, cicloalcóxila, arilóxila, heteroarilóxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcóxila, trifluorometila, ácido carboxílico e éster carboxílico;
- 15
- 20

enquanto isso, R_4 e R_5 são ligados juntos com o átomo de N pa-

ra formar o anel hetero de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 5 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis hetero de 3 a 8 membros assim formados são substituídos por um ou mais grupos que consistem em

5 alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_4R_5$;

R_6 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio

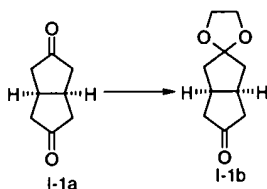
10 ou alquila;

r é um número inteiro de 1 a 6;

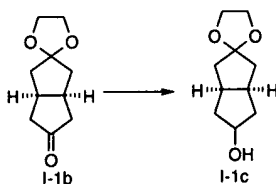
m é um número inteiro de 0 a 6.

Além disso, esta invenção refere-se ao processo de preparação de compostos de fórmula (I-1d) ou (I-1e), em que o processo de preparação

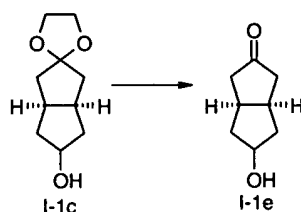
15 compreende as seguintes etapas de:



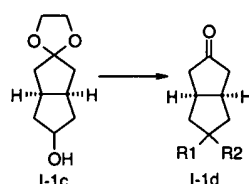
reagir o material de partida tetraidro-pentaleno-2,5-diona (I-1a) com etileno glicol e um catalisador de ácido p-toluenossulfônico através de refluxo no solvente de benzeno para produzir 7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-ona protegido (I-1b);



20 reduzir o 7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-ona (I-1b) obtido por $NaBH_4$ em temperatura ambiente para proporcionar 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano (I-1c);



reagir o 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano (I-1c) obtido com ácido oxálico no solvente misturado de acetato de etila e água para produzir 5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona (I-1e);

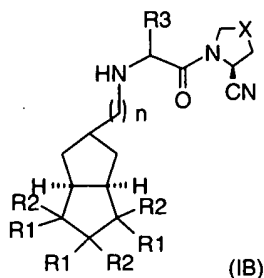


ou reagir o 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano (I-1c) obtido com isocianato diferente e trimetilclorossilano em temperatura ambiente, ou com reagente de Grignard diferente no solvente de éter e em seguida também acidificá-lo por ácido clorídrico a 2N para produzir os compostos da fórmula (I-1d).

Em outro aspecto, esta invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende compostos ou sais do mesmo de fórmula (I), em uma dose terapêutica eficaz, bem como veículo farmaceuticamente aceitável.

Em outro aspecto, esta invenção refere-se a um uso dos compostos ou sais de fórmula (I) na preparação de um medicamento como um inibidor de dipeptidil peptidase IV (DPPIV).

Em outras palavras, é pretendido que esta invenção forneça os novos derivados de biciclooctano de fórmula (IB) e seus tautômeros, enantiômeros, não-enantiômeros, raceme, e sais farmaceuticamente aceitáveis, e metabólitos e precursores metabólicos ou pró-fármacos.



em que:

X é C, S ou O;

R₁ e R₂ são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -OR₄, -(CH₂CH₂O)_rR₆, -(CH₂)_mC(O)OR₄, -
 5 (CH₂)_mC(O)NR₄R₅, -(CH₂)_mOC(O)NR₄R₅, -C(O)R₄, -NR₆C(O)R₅, -NR₄C(O)OR₅, -OC(O)OR₄, -OC(O)NR₄R₅, -NC(O)NR₄R₅ e -NR₄R₅, em que a alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, halogênio, arila, hidro-
 10 xila, amina, alquila amina, grupo amida, alcoxila, ariloxila, heterocicloalquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

em que R₁ e R₂ são ligados juntos com o átomo para formar um anel de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 3 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consis-
 15 te em N, O e S, e os anéis hetero de 3 a 8 membros assim formados são substituídos por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcóxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcóxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e -NR₄R₅;

R₃ é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por um ou mais grupos selecionados a partir do grupo que consiste em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcóxila, cicloalcóxila, ariloxila, heteroariloxila,
 20 halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcóxila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R₄ e R₅ são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcóxila, cicloalcóxila, ariloxila, heteroa-

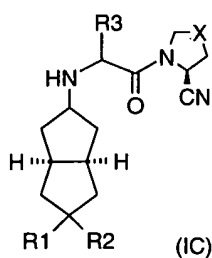
riloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, trifluorometila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

5 enquanto isso, R_4 e R_5 são ligados juntos com o átomo de N para formar o anel hetero de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 5 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis hetero de 3 a 8 membros assim formados são substituídos por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_4R_5$;

R_6 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio ou alquila;

15 n é um número inteiro de 0 a 4;
 r é um número inteiro de 1 a 6;
 m é um número inteiro de 0 a 6.

Preferivelmente, esta invenção refere-se a compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis de fórmula (IC):



20 X é C, S ou O;

R_1 e R_2 são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-OR_4$, $-(CH_2CH_2O)_rR_6$, $-(CH_2)_mC(O)OR_4$, $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$, $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$, $-C(O)R_4$, $-NR_6C(O)R_5$, $-NR_4C(O)OR_5$, $-OC(O)OR_4$, $-OC(O)NR_4R_5$, $-NC(O)NR_4R_5$ e $-NR_4R_5$, em que a alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, halogênio, arila, hidro-

xila, amina, alquila amina, grupo amida, alcoxila, ariloxila, heterocicloalquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

em que R_1 e R_2 são ligados juntos com o átomo para formar um anel de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 3 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis hetero de 3 a 8 membros assim formados também são substituídos por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_4R_5$;

R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por um ou mais grupos selecionados a partir do grupo que consiste em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R_4 e R_5 são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, trifluorometila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

enquanto isso, R_4 e R_5 são ligados juntos com o átomo de N para formar o anel hetero de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 5 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis de 3 a 8 membros assim formados também são substituídos por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquila-

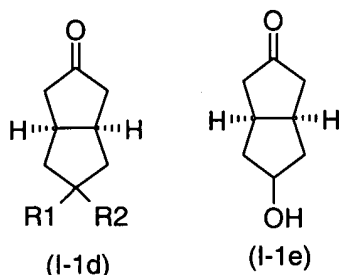
mino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_4R_5$;

R_6 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio ou alquila;

r é um número inteiro de 1 a 6;

m é um número inteiro de 0 a 6.

Esta invenção também refere-se a compostos como intermediários na síntese de compostos de fórmula (IB) tendo a seguinte fórmula (I-1d) ou (I-1e):



em que:

R_1 e R_2 são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-OR_4$, $-(CH_2CH_2O)_rR_6$, $-(CH_2)_mC(O)OR_4$, $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$, $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$, $-C(O)R_4$, $-NR_6C(O)R_5$, $-NR_4C(O)OR_5$, $-OC(O)OR_4$, $-OC(O)NR_4R_5$, $-NC(O)NR_4R_5$ e $-NR_4R_5$, em que a alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, halogênio, arila, hidroxila, amina, alquila amina, grupo amida, alcoxila, ariloxila, heterocicloalquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R_4 e R_5 são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila,

trifluorometila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

5 enquanto isso, R_4 e R_5 são ligados juntos com o átomo de N para formar o anel hetero de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 5 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis hetero de 3 a 8 membros assim formados são substituídos por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio ou $-NR_4R_5$;

R_6 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio ou alquila;

r é um número inteiro de 1 a 6; e

m é um número inteiro de 0 a 6.

15 Esta invenção refere-se a compostos de fórmula (IB) ou sais farmaceuticamente aceitáveis, preferivelmente:

R_1 é hidrogênio ou hidroxila, R_2 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-OR_4$, $-(CH_2CH_2O)_rR_6$, $-(CH_2)_mC(O)OR_4$, $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$, $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$, $-C(O)R_4$, $-NR_6C(O)R_5$, $-NR_4C(O)OR_5$, $-OC(O)OR_4$, $-OC(O)NR_4R_5$, $-NC(O)NR_4R_5$ e $-NR_4R_5$, em que a alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, halogênio, arila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, alcoxila, ariloxila, heterocicloalquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por um ou mais grupos selecionados a partir do grupo que consiste em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, ácido car-

boxílico e éster carboxílico;

R_4 e R_5 são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila também é substituída por um ou mais grupos que consistem em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, trifluorometila, ácido carboxílico ou éster carboxílico;

enquanto isso, R_4 e R_5 são ligados juntos com o átomo de N para formar o anel hetero de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 5 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados a partir do grupo que consiste em N, O e S, e os anéis hetero de 3 a 8 membros assim formados são substituídos por um ou mais grupos que consistem em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_4R_5$;

R_6 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio ou alquila;

r é um número inteiro de 1 a 6; e

m é um número inteiro de 0 a 6.

Esta invenção refere-se a compostos de fórmula (IB) ou sais farmaceuticamente aceitáveis, preferivelmente, X é C, S ou O.

Esta invenção refere-se a compostos de fórmula (IB) ou sais farmaceuticamente aceitáveis, preferivelmente, n é 0.

Um processo de preparação de compostos de fórmula (IC) ou sais farmaceuticamente aceitáveis, em que os compostos de fórmula (I-1a), fórmula (I-1d) ou fórmula (I-1e), são cada qual independentemente reagidos com amina diferente no solvente de metanol sob a presença de trietoxiborodreto de sódio e trietilamina em temperatura ambiente para produzir os compostos de fórmula (IC);

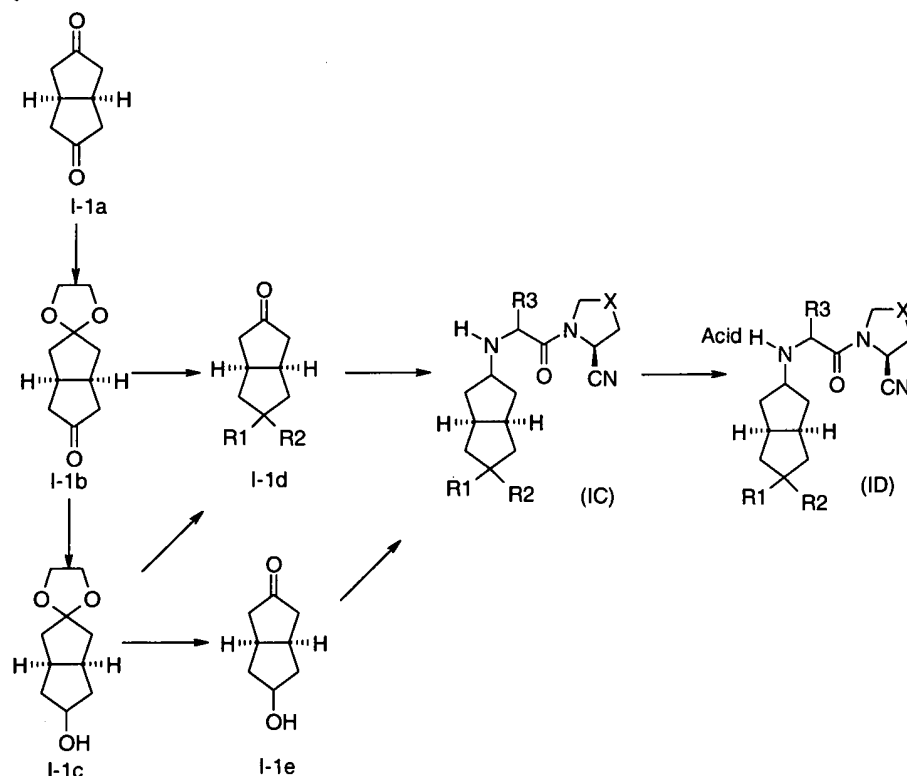
Esta invenção refere-se a compostos de fórmula (IB) ou sais

farmaceuticamente aceitáveis, em que os compostos de fórmula (IB) estão em forma livre farmaceuticamente aceitável e nas formas de sais de adição de ácido, e fornecem os sais farmaceuticamente aceitáveis (não-tóxicos, fisiologicamente aceitáveis) do mesmo; em que os sais farmaceuticamente aceitáveis são selecionados a partir do grupo que consiste em cloridrato, metanossulfonato, sulfato, fosfato, citrato, acetato e trifluoroacetato. Preferivelmente, os sais são cloridrato e trifluoroacetato. Mais preferivelmente, os sais são cloridrato.

MÉTODO DE SÍNTESE DO COMPOSTO DE INVENÇÃO

10 A fim de completar a objeção da invenção, a invenção aplica a seguinte solução técnica:

Um processo de preparação de compostos de fórmula (IC) ou de sais farmaceuticamente aceitáveis da invenção, que compreende as seguintes etapas de:



15 reagir o material de partida tetraidro-pentaleno-2,5-diona (I-1a) com etileno glicol e um catalisador de ácido p-toluenossulfônico através de refluxo no solvente de benzeno para produzir 7,7-(etilideno acetato)biciclo[3.3.0]octano-3-ona protegido (I-1b); em seguida reduzir a 7,7-

(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-ona (I-1b) obtida, por NaBH₄ em temperatura ambiente para proporcionar 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano (I-1c); reagir o 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano (I-1c) obtido, com ácido oxálico no solvente misturado de acetato de etila e água, para produzir 5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona (I-1e); ou reagir o 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano (I-1c) obtido, com isocianato diferente e trimetilclorossilano em temperatura ambiente ou com reagente de Grignard diferente no solvente de éter e em seguida também acidificá-lo por ácido clorídrico a 2N para produzir os compostos da fórmula (I-1d); reagir os compostos de fórmula (I-1a) ou fórmula (I-1d) ou fórmula (I-1e), cada qual independentemente com amina diferente equivalente no solvente de metanol sob a presença de trietoxiboroidreto de sódio e trietilamina em temperatura ambiente, para produzir os compostos de fórmula (IC); reagir os compostos de fórmula (IC) através de purificação diretamente com ácido no solvente de éter sob um banho de água gelada, para produzir os sais de adição de ácido do mesmo, ou reagir os compostos com dicarbonato de diterc-butila para proteger o átomo de nitrogênio, purificar os compostos por cromatografia de coluna em sílica-gel, em seguida reagir os compostos com ácido no solvente de éter sob um banho de água gelada, para produzir os sais de adição de ácido do mesmo.

Esta invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende um composto ou sal em uma dose terapêutica eficaz, bem como veículo farmacêuticamente aceitável ou esta invenção refere-se a um uso dos compostos ou sais na preparação de um medicamento como um inibidor de dipeptidil peptidase IV. Em outras palavras, esta invenção também fornece a composição que compreende o composto anterior em uma dose terapêutica eficaz, e o uso dos compostos na preparação de um medicamento como um inibidor de dipeptidil peptidase IV.

MÉTODOS DE IMPLEMENTAÇÃO ESPECÍFICOS

Os seguintes exemplos servem para ilustrar a invenção, porém os exemplos não deveriam ser considerados como limitantes do escopo da invenção.

EXEMPLOS

A determinação de estrutura do composto foi confirmada por RMN e MS. Os desvios químicos por RMN foram determinados em ppm (10^{-6}). RMN é determinada por uma máquina Bruker AVANCE-400. O solvente
 5 foi clorofórmio deuterado (CDCl_3) e sulfóxido de dimetila deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) com tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os desvios químicos foram determinados em ppm (10^{-6}).

MS é determinada por um espectrômetro de massa FINNIGA N LCQ Ad (ESI).

10 IC_{50} é determinada por um NovoStar ELIASA (BMG Co. German).

Sílica-gel em camada fina é placa de sílica-gel yantai huanghai HSGF254 ou qingdao GF254.

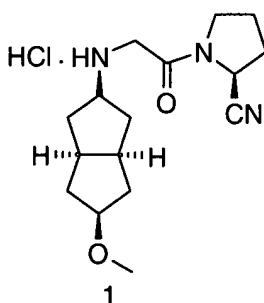
Cromatografia de coluna geralmente utiliza sílica-gel de malha
 15 200~300 yantai huanghai, como veículo.

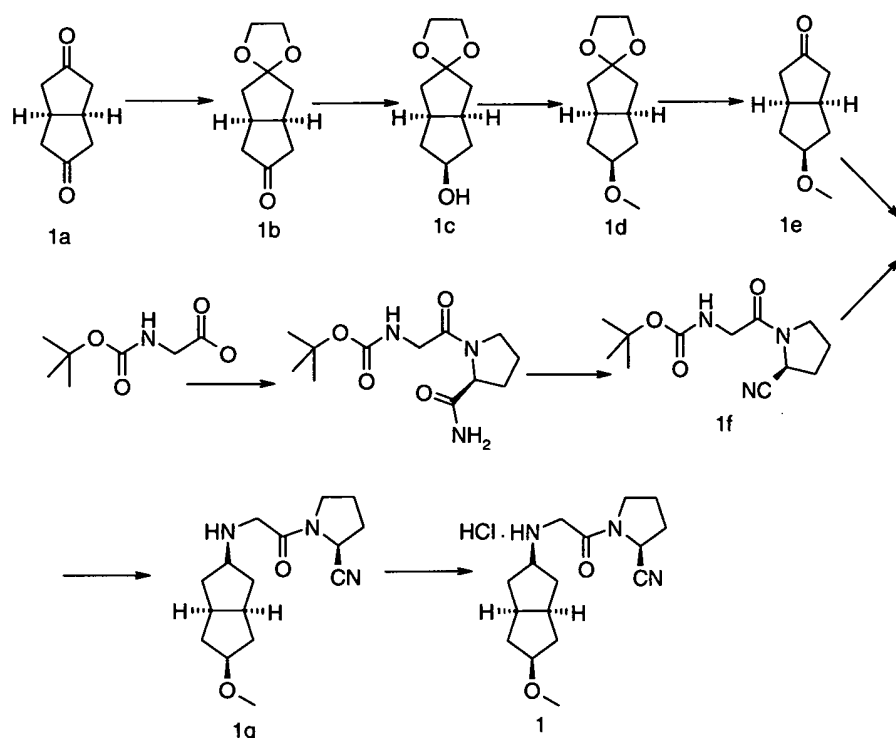
DMSO- D_6 : dimetil sulfóxido deuterado;

CDCl_3 : clorofórmio deuterado.

Exemplo 1

Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-
 20 acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila 1





Preparação de 7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-ona **1b**

Em um frasco com fundo redondo de 250 ml equipado com um segregador de água, tetraidro-pentaleno-2,5-diona **1a** (3 g, 21 mmols) e etano-1,2-diol (1,03 mL, 18,5 mmols), foram dissolvidos em 150 mL de benzeno sob agitação, em seguida, ácido 4-metilbenzenossulfônico (50 mg, 0,21 mmol) foi adicionado. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi aquecida em refluxo durante a noite, e em seguida, resfriada em temperatura ambiente. O solvente de benzeno foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-ona **1b** (1,8 g, rendimento 56%) como um óleo incolor.

MS m/z (ESI) 183,5 [M+1].

Preparação de 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **1c**

7,7-(Etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-ona **1b** (1 g, 5,5 mmols) foi dissolvido em 15 mL de metanol, boroidreto de sódio (0,4 g, 11 mmols) em batelada, foi adicionado em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 1-2 horas. A reação foi interrompida adicionando-se acetona. A mistura foi extraída com acetato de etila (50 mL × 3). A fase orgânica combina-

da foi lavada com 50 mL de salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **1c** (1,01 g, rendimento 99,9%) como um óleo incolor.

5 MS m/z (ESI) ,185,2 [M+1].

Preparação de 3-metóxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **1d**

3-Hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **1c** (1 g, 5,4 mmols) foi dissolvido em 30 mL de tetraidrofurano, em seguida hidreto de de sódio (522 mg, 10,9 mmols) foi adicionado sob agitação. Na conclusão da
 10 adição, a mistura reacional foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente, em seguida adicionada com iodeto de metila (1,35 mL, 21,7 mmols), e aquecida em refluxo durante 3 horas. A reação foi interrompida adicionando-se água gelada, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (30 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 30 mL de salmoura satura-
 15 da, secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 3-metóxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **1d** (944 mg, rendimento 88%) como um óleo incolor.
 MS m/z (ESI) 199,6 [M+1].

20 Preparação de 5-metóxi-hexaidro-pentalen-2-ona **1e**

3-Metóxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **1d** (994 mg, 5,02 mmols) foi dissolvido na mistura de 30 mL de acetato de etila e 10 mL de água, em seguida ácido etanodióico (632 mg, 5,02 mmols) foi adicionado sob agitação. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada em
 25 temperatura ambiente até que a cromatografia em camada fina (TLC) mostrou o material de partida desaparecido, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (30 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 30 mL de salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatogra-
 30 fia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-metóxi-hexaidro-pentalen-2-ona **1e** (610 mg, rendimento 79%) como um óleo amarelo claro.

MS m/z (ESI) 155,1 [M+1].

Preparação de terc-butil éster de ácido [2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico **1f**

1) Preparação de terc-butil éster de ácido [2-(2-carbamoil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico

Glicina de N-terc-butiloxycarbonila (5 g, 28,56 mmols) e L-pirrolidina-2-carboxamida (3,25 g, 28,50 mmols) foram dissolvidos em 75 mL de N,N-dimetilformamida a 0 °C, em seguida 1-hidroxibenzotriazol (11,8 g, 87,3 mmols) e N-etil-N'-(dimetilaminopropil)-carbodiimida (11,3 g, 59 mmols) e trietilamina (12,1 mL, 87,3 mmols) foram adicionados sob agitação. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi naturalmente elevada para temperatura ambiente, agitada durante a noite. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida abaixo de 50 °C, extraída com acetato de etila (200 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 50 mL de salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por recristalização com acetato de etila para produzir o composto do título terc-butil éster de ácido [2-(2-carbamoil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico **1f** (7,42 g, rendimento 95,8%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 272,1 [M+1].

2) Preparação de terc-butil éster de ácido [2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico **1f**

Em frasco de três gargalos seco sob uma atmosfera de nitrogênio, 286 mL de piridina, terc-butil éster de ácido [2-(2-carbamoil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico (13,5 g, 49,8 mmols) e imidazol (7,11 g, 104,6 mmols), foram adicionados em ordem, oxicloreto de fósforo (19 mL, 204,2 mmols) foi adicionado a -35 °C sob agitação. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada durante 1 hora a -35 °C, em seguida naturalmente elevados para temperatura ambiente e reagida durante 0,5 hora. Piridina foi evaporada, e a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (200 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 50 mL de salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão re-

duzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título terc-butil éster de ácido [2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico **1f** (10,7 g, rendimento 84,9%) como um pó branco.

5 MS m/z (ESI) 254,3 [M+1].

Preparação de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]pirrolidina-2-carbonitrila **1g**

Terc-Butil éster de ácido [2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico **1f** (740 mg, 2,92 mmols) foi dissolvido em 20 mL de diclorometano, em seguida ácido trifluoroacético (6,71 mL, 87,6 mmols) foi adicionado em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada a 0 °C, até que a reação foi concluída. Diclorometano e ácido trifluoroacético foram evaporados. O resíduo acima foi dissolvido em 20 mL de metanol, adicionado em ordem com trietilamina (0,813 mL, 5,844 mmols), 5-metóxi-hexaidro-pentalen-2-ona **1e** (310 mg, 1,948 mmol) e boroidreto de triacetóxi de sódio (1,65 g, 7,792 mmols). Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida, adicionada com 20 mL de solução de carbonato de sódio saturada, extraída com diclorometano (20 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 10 mL de salmoura saturada, a fase de diclorometano foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]pirrolidina-2-carbonitrila **1g** (200 mg, rendimento 35,3%) como um pó branco.

25 MS m/z (ESI) 292,7 [M+1].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4,79 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,36-1,98 (m, 6H), 1,85 (m, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,53-1,14 (m, 2H).

30 Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]pirrolidina-2-carbonitrila **1**

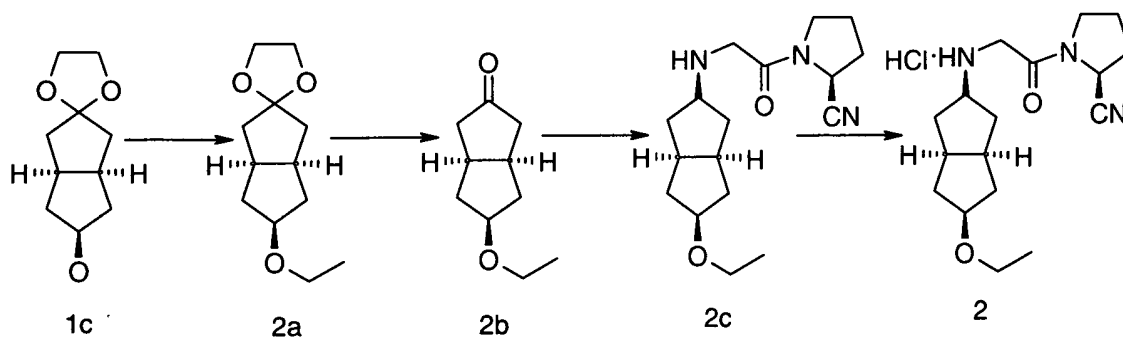
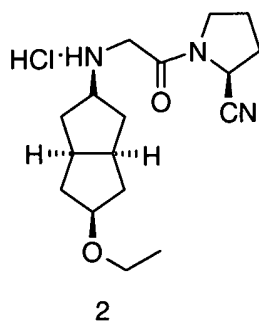
1-[2-(5-Metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]pirrolidina-2-

carbonitrila **1g** (200 mg, 0,687 mmol) foi disperso em 10 mL de éter, uma solução de ácido clorídrico a 0,5N em 2 mL de éter foi adicionada em um banho de água gelada. O sólido resultante foi centrifugado para produzir o composto do título cloridrato de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]pirrolidina-2-carbonitrila **1** (180 mg, rendimento 80%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 292,7 [M+1].

Exemplo 2

Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-etóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]pirrolidina-2-carbonitrila **2**



Preparação de 3-etoxil-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **2a**

3-Hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **1c** (1 g, 5,4 mmols) foi dissolvido em 20 mL de tetraidrofurano, hidreto de sódio a 50% (521 mg) foi adicionado sob agitação. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada durante 1 hora, em seguida adicionada com iodeto de etila (0,869 mL, 10,86 mmols) e aquecida em refluxo durante 3 horas. A reação foi interrompida adicionando-se água gelada, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (80 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de acetato de etila foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O

resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 3-etoxil-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **2a** (1,15 g, rendimento 100%) como um óleo amarelo claro.

MS m/z (ESI) 213,2 [M+1].

5 Preparação de 5-etóxi-hexaidro-pentalen-2-ona **2b**

3-Etoxil-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **2a** (1,15 g, 5,4 mmols) foi dissolvido na mistura de 30 mL de acetato de etila e 10 mL de água, em seguida ácido etanodióico (1,368 g, 10,85 mmols) foi adicionado sob agitação. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente até que TLC mostrasse o material de partida **2a** desaparecido, e a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (50 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 50 mL de salmoura saturada, a fase de acetato de etila foi secada em sulfato de sódio anidroso, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-etóxi-hexaidro-pentalen-2-ona **2b** (871 mg, rendimento 80%) como um pó branco. MS m/z (ESI) 169,3 [M+1].

Preparação de 1-[2-(5-etóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **2c**

terc-Butil éster de ácido [2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico **1f** (903 mg, 3,57 mmols) foi dissolvido em 20 mL de diclorometano em um banho de água gelada, ácido trifluoroacético (8,2 mL, 107,1 mmols) foi adicionado. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada a 0 °C até que a reação fosse concluída. Diclorometano e ácido trifluoroacético foram evaporados. O resíduo acima foi dissolvido em 20 mL de metanol, adicionado em ordem com trietilamina (0,993 mL, 7,143 mmols), 5-etóxi-hexaidro-pentalen-2-ona **2b** (400 mg, 2,38 mmols) e boroidreto de triacetóxi de sódio (2,017 g, 9,52 mmols) em temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada e adicionada com 50 mL de solução de carbonato de sódio saturada, em seguida extraída com diclorometano (50 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 50 mL de salmoura saturada, a fase de diclorometano foi secada em sulfato de sódio anidroso, filtrada e concen-

trada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna para produzir o composto do título 1-[2-(5-etóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **2c** (182 mg, rendimento 30%) como um pó branco.

5 MS m/z (ESI) 306,5 [M+1].

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4,78 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,44 (m, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,58 (m, 3H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,15 (m, 3H).

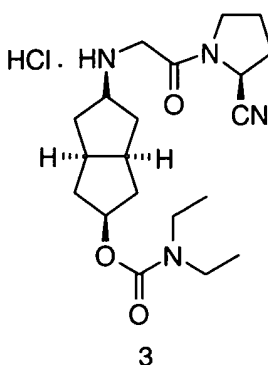
Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-etóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **2**

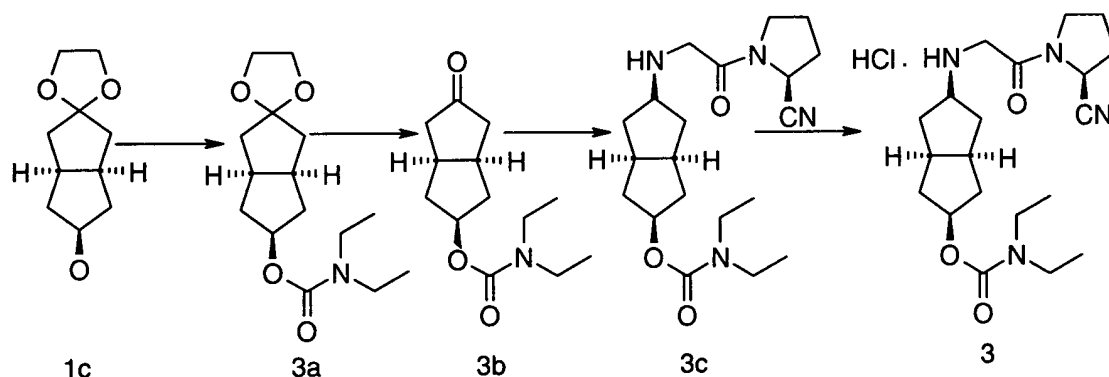
15 1-[2-(5-Etóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **2c** (182 mg, 0,598 mmol) foi disperso em 15 mL de éter, uma solução de ácido clorídrico a 0,5 N em 3 mL de éter foi adicionada em um banho de água gelada. O sólido resultante foi centrifugado para produzir o composto do título cloridrato de 1-[2-(5-etóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **2** (160 mg, rendimento 80%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 306,4 [M+1].

Exemplo 3

20 Preparação de cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-ildietil-carbamato **3**





Preparação de 5,5-(etilideno acetal)-octaidro-pentalen-2-ila dietil-carbamato **3a**

Sob uma atmosfera de argônio, 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **1c** (1,3 g, 7,065 mmols) foi dissolvido em 18 mL de piridina, em seguida 4-dimetilamino piridina (0,26 g, 2,12 mmols) foi adicionado, cloreto de dietilamino formila (2,68 mL, 21,20 mmols) foi adicionado gota a gota sob agitação. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi aquecida durante a noite em refluxo. Piridina foi evaporada depois que a reação foi concluída, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (50 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 50 mL de salmoura saturada, o acetato de etila foi secado em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5,5-(etilideno acetal)-octaidro-pentalen-2-il dietil-carbamato **3a** (1,57 g, rendimento 88%) como um óleo amarelo claro.

MS m/z (ESI) 284,3 [M+1].

Preparação de 5-oxo-octaidro-pentalen-2-il dietil-carbamato **3b**

5,5-(Etilideno acetal)-octaidro-pentalen-2-il dietil-carbamato **3a** (140 mg, 4,947 mmols) foi dissolvido na mistura de 60 mL de acetato de etila e 15 mL de água, em seguida ácido etanodióico (623 mg, 4,947 mmols) foi adicionado sob agitação. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente até que TLC mostrasse o material de partida **3a** desaparecido, e a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (60 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 50 mL de salmoura

saturada, a fase de acetato de etila foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-oxo-octaidro-pentalen-2-il dietil-carbamato **3b** (1,02 g, rendimento 86%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 240,5 [M+1].

Preparação de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il dietil-carbamato **3c**

terc-Butil éster de ácido [2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico **1f** (530 mg, 2,1 mmols) foi dissolvido em 20 mL de diclorometano, em seguida ácido trifluoroacético (4,8 mL, 63 mmols) foi adicionado sob agitação em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada a 0 °C até que a reação fosse concluída. Diclorometano e ácido trifluoroacético foram evaporados. O resíduo acima foi dissolvido em 20 mL de metanol, adicionado em ordem com trietilamina (0,88 mL, 6,3 mmol), 5-oxo-octaidro-pentalen-2-il dietil-carbamato **3b** (500 mg, 2,1 mmols) e boroidreto de triacetóxi de sódio (1,34 g, 6,3 mmol). A mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, concentrada e adicionada com 50 mL de solução de carbonato de sódio saturada, extraída com diclorometano (50 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 50 mL de salmoura saturada, o diclorometano foi secado em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il dietil-carbamato **3c** (400 mg, rendimento 50%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 377,2 [M+1].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5,07 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,92-3,40 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 2,39 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 6H), 1,69 (m, 1H), 1,57-1,54 (m, 2H), 1,50-1,23 (m, 2H), 1,11 (m, 6H).

Preparação de cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il dietil-carbamato **3**

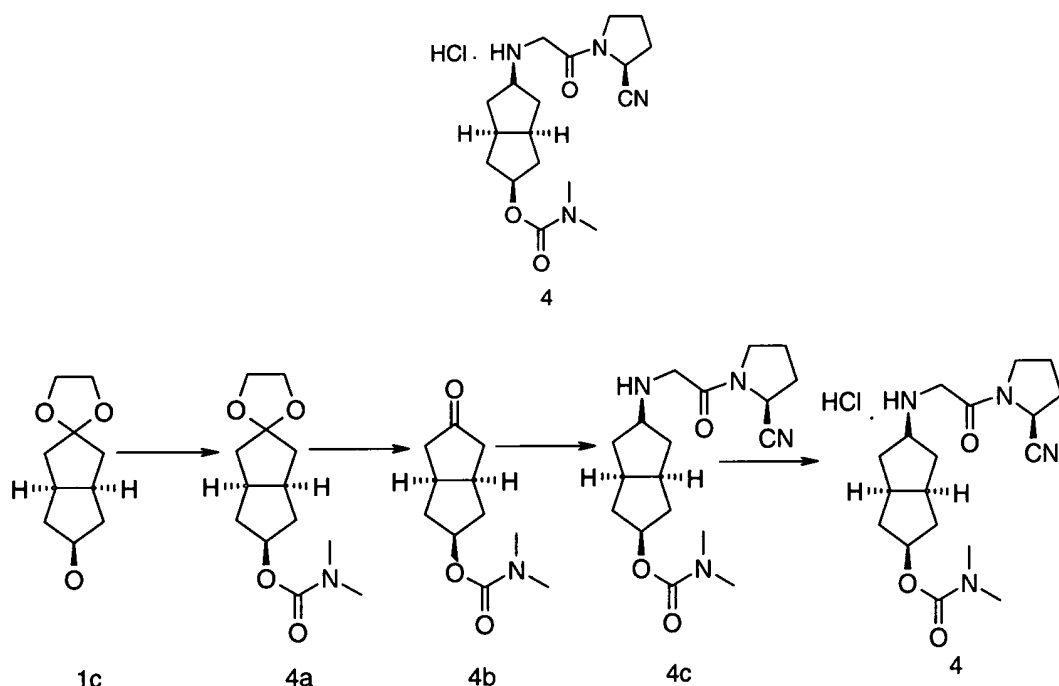
5-[2-(2-Ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-

il dietil-carbamato **3c** (200 mg, 0,53 mmol) foi disperso em 15 mL de éter, uma solução de 3 mL de ácido clorídrico a 0,5N em éter foi adicionada em um banho de água gelada. O sólido resultante foi centrifugado para produzir o composto do título cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il dietil-carbamato **3** (180 mg, rendimento 82%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 377,3 [M+1].

Exemplo 4

Preparação de cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il dimetil-carbamato **4**



Preparação de 5,5-(etilideno acetal)-octaidro-pentalen-2-il dimetil-carbamato **4a**

Sob uma atmosfera de argônio, 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **1c** (1,3 g, 7,065 mmols) foi dissolvido em 15 mL de piridina, em seguida 4-dimetilamino piridina (0,26 g, 2,120 mmols) foi adicionado, cloreto de formila de dimetilamino (1,95 mL, 21,20 mmols) foi adicionado gota a gota sob agitação. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi aquecida durante a noite em refluxo. Piridina foi evaporada depois que a reação foi concluída, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (50 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura satu-

rada, a fase de acetato de etila foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5,5-(etilideno acetal)-octaidro-pentalen-2-il dimetil-carbamato **4a** (1,8 g, rendimento 67%) como um óleo amarelo claro.

MS m/z (ESI) 256,0 [M+1].

Preparação de 5-oxo-octaidro-pentalen-2-il dimetil-carbamato **4b**

Em um banho de água gelada, 5,5-(etilideno acetal)-octaidro-pentalen-2-il éster de ácido dimetil-carbâmico **4a** (830 mg, 3,255 mmols) foi dissolvido na mistura de acetato de etila (60 mL) e água (10 mL), em seguida ácido etanodióico (410 mg, 3,255 mmols) foi adicionado sob agitação. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente até que TLC mostrasse o material de partida **4a** desaparecido, e a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (50 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de acetato de etila foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-oxo-octaidro-pentalen-2-il éster de ácido dimetil-carbâmico **4b** (600 mg, rendimento 87%) como um óleo amarelo claro.

MS m/z (ESI) 212,2 [M+1].

Preparação de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il dimetil-carbamato **4c**

terc-Butil éster de ácido [2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico **1f** (835 mg, 3,3 mmols) foi dissolvido em 20 mL de diclorometano, em seguida ácido trifluoroacético (7,66 mL, 100 mmols) foi adicionado sob agitação em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada a 0 °C até que a reação fosse concluída. Diclorometano e ácido trifluoroacético foram evaporados. O resíduo acima foi dissolvido em 20 mL de metanol, adicionado em ordem com trietilamina (0,922 mL, 6,6 mmols), 5-oxo-octaidro-pentalen-2-il éster de ácido dimetil-carbâmico **4b** (460 mg, 2,2 mmols) e boroidreto de triacetóxi de sódio (1,86 g, 8,8 mmols).

A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida, adicionada com 20 mL de solução de carbonato de sódio saturada, extraída com diclorometano (60 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, o diclorometano foi seco-

5 do em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il dimetil-carbamato **4c** (400 mg, rendimento 52%) como um pó branco.

10 MS m/z (ESI) 349,4 [M+1].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5,06 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,01-3,37 (m, 4H), 2,89 (s, 6H), 2,42 (m, 2H), 2,36-2,05 (m, 9H), 1,62 (m, 2H), 1,54-1,26 (m, 2H).

Preparação de cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il dimetil-carbamato **4**

15

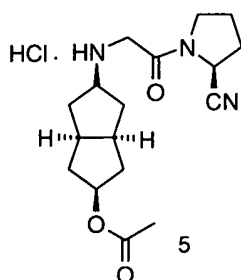
5-[2-(2-Ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il dimetil-carbamato **4c** (230 mg, 0,661 mmol) foi disperso em 15 mL de éter, em seguida uma solução de ácido clorídrico a 0,5N em 4 mL de éter foi adicionada sob agitação em um banho de água gelada. O sólido resultante foi

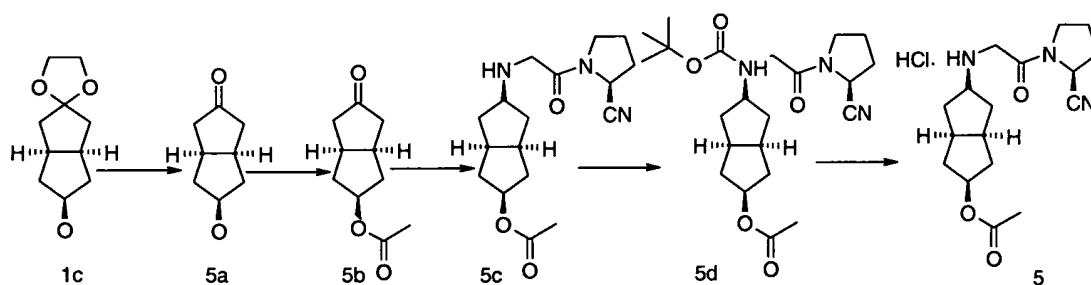
20 centrifugado para produzir o composto do título cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il dimetil-carbamato **4** (200 mg, rendimento 78,7%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 349,2 [M+1].

Exemplo 5

25 Preparação de cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il acetato **5**





Preparação de 5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona **5a**

3-Hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **1c** (2,0 g, 10,87 mmols) foi dissolvido na mistura de 60 mL de acetato de etila e 20 mL de água, em seguida ácido etanodióico (2,739 g, 21,74 mmols) foi adicionado. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente até que TLC mostrasse o material de partida **1c** desaparecido, e a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (60 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de acetato de etila foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona **5a** (1,12 g, rendimento 75%) como um óleo amarelo claro.

MS m/z (ESI) 141,3 [M+1].

Preparação de 5-oxo-octaidro-pentalen-2-il acetato **5b**

Em um frasco de três gargalos seco, 5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona **5a** (0,7 mg, 5 mmols) foi dissolvido em piridina (15 mL), em seguida 4-dimetilamino piridina (0,18 g, 1,5 mmol) foi adicionado, anidrido acético (0,94 mL, 10 mmols) foi adicionado gota a gota sob agitação. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi aquecida durante a noite em refluxo. Piridina foi evaporada depois que a reação foi concluída, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (50 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de acetato de etila foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-oxo-octaidro-pentalen-2-il acetato **5b** (480

mg, rendimento 53,4%) como um óleo amarelo claro.

MS m/z (ESI) 183,6 [M+1].

Preparação de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il acetato **5c**

- 5 terc-Butil éster de ácido [2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico **1f** (1,01 mg, 4,0 mmols) foi dissolvido em 20 mL de diclorometano e ácido trifluoroacético (9,2 mL, 120 mmols) em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada a 0 até que a reação fosse concluída. Diclorometano e ácido trifluoroacético foram evapora-
- 10 dos. O resíduo acima foi dissolvido em 20 mL de metanol e adicionado em ordem com trietilamina (1,12 mL, 8,0 mmols), 5-oxo-octaidro-pentalen-2-il éster de ácido acético **5b** (486 mg, 2,67 mmols) e boroidreto de triacetóxi de sódio (1,97 g, 9,34 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente, concentrada e adicionada com 20 mL de solução de carbonato de
- 15 sódio saturada, extraída com diclorometano (80 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de diclorometano foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-
- 20 oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il acetato **5c** (950 mg) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 320,3 [M+1].

Preparação de 5-{terc-butoxicarbonil-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amina}-octaidro-pentalen-2-il acetato **5d**

- 25 5-[2-(2-Ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il acetato **5c** (produto bruto 950 mg) foi dissolvido em diclorometano (30 mL), carbonato de potássio (1,38 g, 10 mmols), dicarbonato de diterc-butila (1,08 g, 5 mmols) foram adicionados em ordem em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada até que TLC mostrasse
- 30 o material de partida **5c** desaparecido e adicionada com água para interromper a reação, a mistura reacional foi extraída com diclorometano (80 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada,

o diclorometano foi secado em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-{terc-butoxicarbonil-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amina}-octaidro-pentalen-2-il acetato **5d** (350 mg, rendimento 36%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 320,4 [M+1].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5,16 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,98-3,37 (m, 4H), 2,45 (m, 2H), 2,36-1,94 (m, 12H), 1,61 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,54-1,24 (m, 2H).

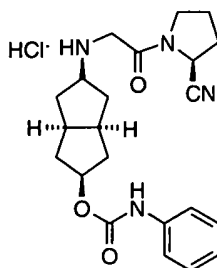
- 10 Preparação de cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il acetato **5**

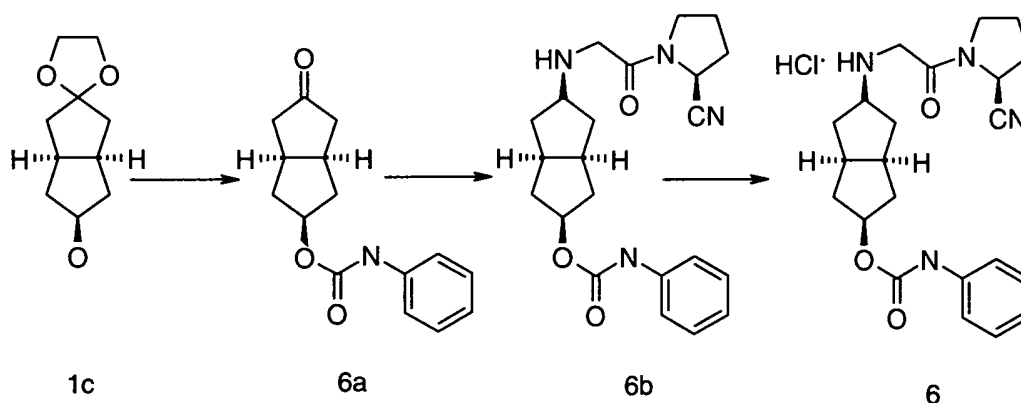
5-{Terc-butoxicarbonil-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amina}-octaidro-pentalen-2-il acetato **5d** (350 mg, 0,835 mmol) foi disperso em 20 mL de éter, uma solução de ácido clorídrico a 0,5N foi adicionada em 4 mL de éter em um banho de água gelada. Depois que TLC mostrou o material de partida **5d** desaparecido, o sólido resultante foi separado por cromatografia preparativa para produzir o composto do título cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il acetato **5** (140 mg, rendimento 47%) como um pó branco.

- 20 MS m/z (ESI) 320,3 [M+1].

Exemplo 6

Preparação de cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-ila fenil-carbamato **6**





Preparação de 5-oxo-octaidro-pentalen-2-il fenil-carbamato **6a**

Cloreto de tricarbonila (2,97 g, 0,1 mol) foi dissolvido em 20 mL de tolueno, uma solução de amidobenzeno (2,73 mL, 0,3 mol) em 10 mL de tolueno foi adicionada gota a gota sob agitação em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada durante 0,5 hora em temperatura ambiente, durante outras 2 horas a 50°C, em seguida aquecida em refluxo durante 2 horas e resfriada em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada para remover a substância insolúvel.

3-Hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **1c** (1,0 g, 5,4 mmols) foi dissolvido em 20 mL de cloreto de etileno em um banho de água gelada, em seguida o isocianato anterior e trimeticlorossilicano (70 μL , 0,55 mmol) foram adicionados, em seguida naturalmente elevados para temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, adicionada com água para interromper a reação, com diclorometano (30 mL $\times$ 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 30 mL de salmoura saturada, a fase de diclorometano foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

A concentração foi adicionada com 20 mL de acetato de etila e 5 mL de ácido clorídrico a 2N, agitada durante 1 hora a 35°C e extraída com acetato de etila (30 mL $\times$ 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 30 mL de salmoura saturada, o acetato de etila foi secado em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-oxo-octaidro-pentalen-2-il fenil-carbamato **6a** (1,0 g, rendimento 75%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 260,4 [M+1].

Preparação de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il fenil-carbamato **6b**

5 terc-Butil éster de ácido [2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico **1f** (750 mg, 2,96 mmols) foi dissolvido em 20 mL de diclorometano, em seguida ácido trifluoroacético (6,8 mL, 90 mmols) foi adicionado sob agitação em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada a 0 °C até que a reação fosse concluída. Diclorometano e ácido trifluoroacético foram evaporados. O resíduo acima foi dissolvido em 10 20 mL de metanol, adicionado em ordem com trietilamina (1,03 mL, 7,1 mmols), 5-oxo-octaidro-pentalen-2-il fenil-carbamato **6a** (640 mg, 2,47 mmols) e boroidreto de triacetóxi de sódio (2,1 g, 9,9 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente, concentrada e adicionada com 15 20 mL de solução de carbonato de sódio saturada, extraída com diclorometano (80 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, o diclorometano foi secado em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il fenil-carbamato **6b** (300 mg, rendimento 30,6%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 397,6 [M+1].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,55 (m, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,32-3,93 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,40-1,95 (m, 7H), 1,94-1,60 (m, 6H).

25 Preparação de cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il fenil-carbamato **6**

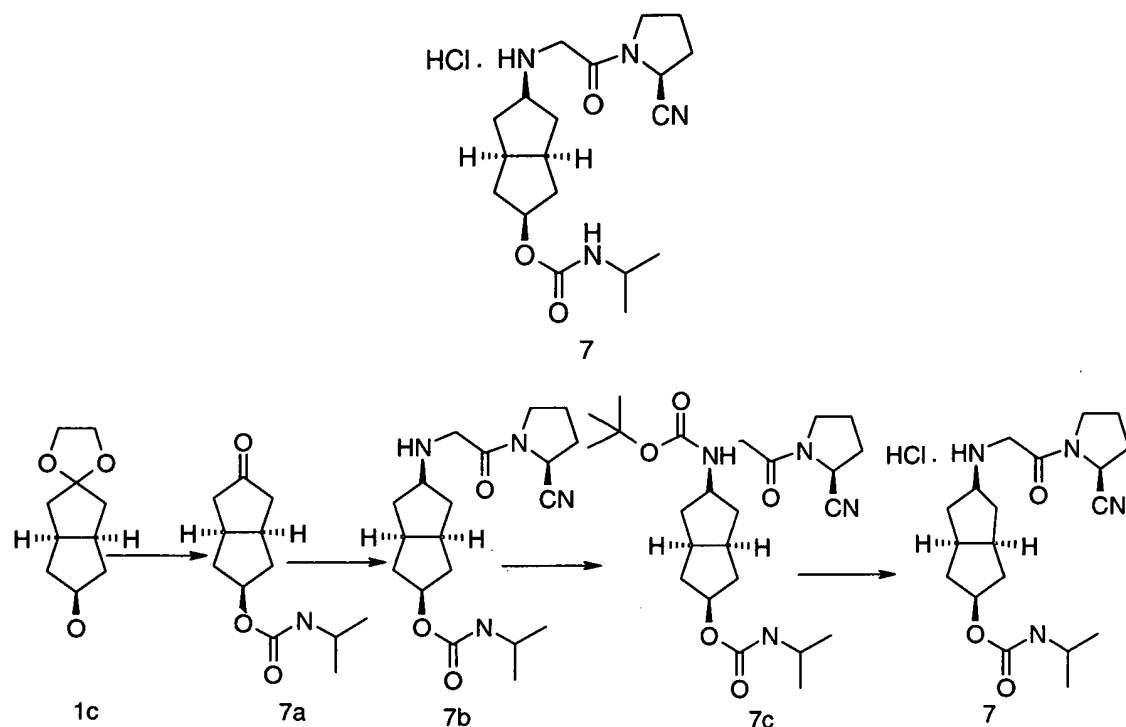
5-[2-(2-Ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il fenil-carbamato **6b** (300 mg, 0,758 mmol) foi disperso em 15 mL de éter, em seguida uma solução de ácido clorídrico a 0,5N em 2 mL de éter foi adicionada em um banho de água gelada. O sólido resultante foi centrifugado 30 para produzir o composto do título cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il fenil-carbamato **6** (200 mg, rendimento

61%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 397,3 [M+1].

Exemplo 7

Preparação de cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-
5 octaidro-pentalen-2-il isopropil-carbamato 7



Preparação de 5-oxo-octaidro-pentalen-2-ila isopropil-carbamato **7a**

Cloreto de tricarbonila (2,97 g, 0,1 mol) foi dissolvido em 20 mL de tolueno, em seguida uma solução de isopropilamina (2,6 mL, 30 mmols) em 10 mL de tolueno foi adicionada gota a gota em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada durante 0,5 hora em temperatura ambiente, durante outras 2 horas a 50°C, em seguida aquecida em refluxo durante 2 horas e resfriada em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada para remover a substância insolúvel.

3-Hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **1c** (1,0 g, 5,4 mmols) foi dissolvido em cloreto de etileno (20 mL) em um banho de água gelada, o isocianato anterior e trimeticlorosilicano (70 ul, 0,55 mmol) foi adicionado, em seguida naturalmente elevados para temperatura ambiente. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada durante a noite em tem-

peratura ambiente e adicionada com água para interromper a reação, a mistura reacional foi extraída com diclorometano (80 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, o diclorometano foi secado em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida.

A concentração foi adicionada com 20 mL de acetato de etila e 5 mL de ácido clorídrico a 2N, agitada durante 1 hora a 35°C e extraída com acetato de etila (80 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de etila foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-oxo-octaidro-pentalen-2-il isopropil-carbamato **7a** (1,01 g, rendimento 81,8%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 226,2 [M+1].

Preparação de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il isopropil-carbamato **7b**

terc-Butil éster de ácido [2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico **1f** (843 mg, 3,33 mmols) foi dissolvido em 30 mL de diclorometano, em seguida ácido trifluoroacético (7,66 mL, 100 mmols) foi adicionado em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada a 0 até que a reação fosse concluída. Diclorometano e ácido trifluoroacético foram evaporados. O resíduo acima foi dissolvido em 20 mL de metanol e adicionado em ordem com trietilamina (1,3 mL, 9,6 mmols), 5-oxo-octaidro-pentalen-2-il éster de ácido isopropil-carbâmico **7a** (500 mg, 2,22 mmols) e boroidreto de triacetóxi de sódio (2,2 g, 10 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e adicionada com 20 mL de solução de carbonato de sódio saturada, em seguida extraída com diclorometano (60 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de diclorementano foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-ila isopropil-carbamato **7b** (1,9 g)

como um pó branco, o produto bruto foi diretamente utilizado na outra reação.

MS m/z (ESI) 363,5 [M+1].

Preparação de 5-{terc-butoxicarbonil-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amina}-octaidro-pentalen-2-il isopropil-carbamato **7c**

5-[2-(2-Ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il isopropil-carbamato **7b** (1,9 g, 2,22 mmols) foi dissolvido em diclorometano (30 mL), em seguida carbonato de potássio (1,53 g, 11,1 mmol), dicarbonato de diterc-butila (1,21 g, 5,35 mmols) foram adicionados em ordem em um
10 banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente até que o material de partida **7b** desaparecesse, e adicionada com água para interromper a reação, a mistura reacional foi extraída com diclorometano (60 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, o diclorometano foi secado em
15 sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-{terc-butoxicarbonil-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amina}-octaidro-pentalen-2-il isopropil-carbamato **7c** (630 mg, rendimento 61,2%) como um pó branco.

20 MS m/z (ESI) 463,3 [M+1].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 5,15 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,38-2,00 (m, 6H), 1,98-1,60 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,18 (m, 6H).

Preparação de cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il isopropil-carbamato **7**

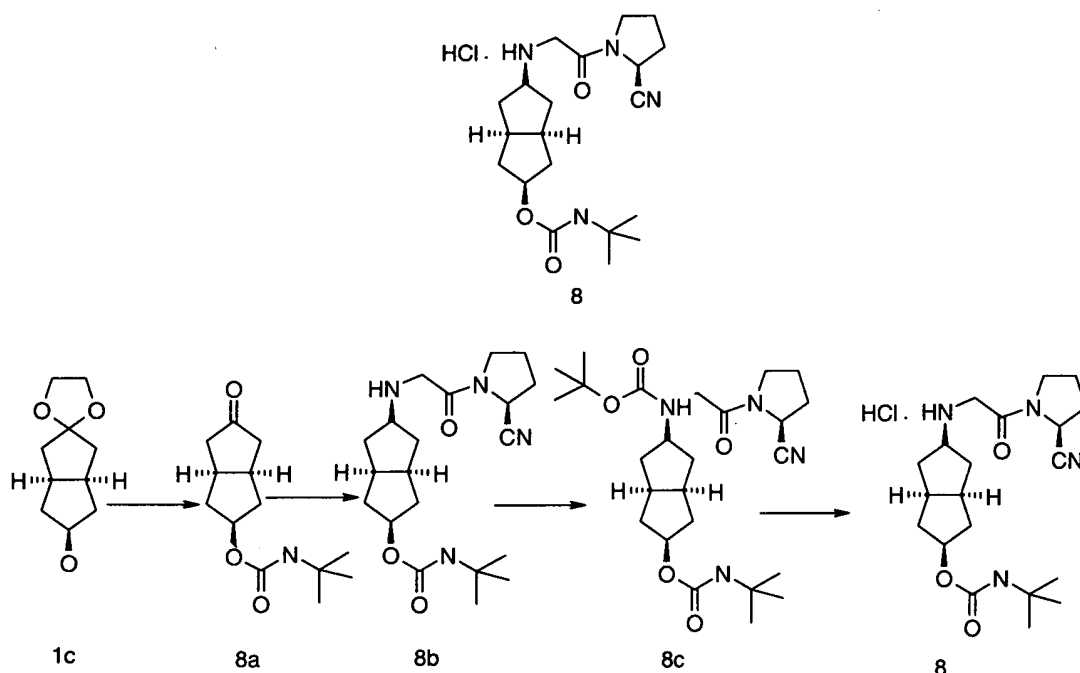
25 Em um frasco de três gargalos seco, foi adicionado 30 ml de diclorometano, 5-{terc-butoxicarbonil-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amina}-octaidro-pentalen-2-il isopropil-carbamato **7c** (360 mg, 0,779 mmol) foi disperso em 15 mL de éter, em seguida uma solução de ácido clorídrico a
30 0,5N em 3 mL de éter foi adicionada em um banho de água gelada. Depois que o material de partida **7c** desapareceu, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi separado por cromatografia de coluna, para

produzir o composto do título cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il isopropil-carbamato **7** (150 mg, rendimento 66%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 363,1 [M+1].

5 Exemplo 8

Preparação de cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il terc-butil-carbamato **8**



Preparação de 5-oxo-octaidro-pentalen-2-il terc-butil-carbamato **8a**

Cloreto de tricarbonila (2,97 g, 0,1 mol) foi dissolvido em tolueno (20 mL), em seguida uma solução de terc-butilamina (3,16 mL, 30 mmols) em tolueno (10 mL) foi adicionada gota a gota em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada durante 0,5 hora em temperatura ambiente, durante outras 2 horas a 50°C, em seguida aquecida em refluxo durante 2 horas e resfriada em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada para remover a substância insolúvel.

3-Hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **1c** (1,0 g, 5,4 mmols) foi dissolvido em cloreto de etileno (20 mL), e o isocianato anterior e trimeticlorossilano (70 µl, 0,55 mmol) foram adicionados em um banho de água gelada, em seguida naturalmente elevados para temperatura ambiente. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada durante a noite em

temperatura ambiente e adicionada com água para interromper a reação, a mistura reacional foi extraída com diclorometano (80 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, o diclorometano foi secado em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida.

A concentração foi adicionada com 10 mL de acetato de etila e 5 mL de ácido clorídrico a 2N, agitada durante 1 hora a 35°C, e extraída com acetato de etila (60 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, o acetato de etila foi secado em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-oxo-octaidro-pentalen-2-il terc-butil-carbamato **8a** (1,03 g, rendimento 79,4%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 240,2 [M+1].

Preparação de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il terc-butil-carbamato **8b**

terc-Butil éster de ácido [2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico **1f** (794 mg, 3,318 mmols) foi dissolvido em 30 mL de diclorometano, em seguida ácido trifluoroacético (7,2 mL, 94,18 mmol) foi adicionado em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada a 0 até que a reação fosse concluída. Diclorometano e ácido trifluoroacético foram evaporados. O resíduo acima foi dissolvido em 20 mL de metanol e adicionado em ordem com trietilamina (0,87 mL, 6,276 mmols), 5-oxo-octaidro-pentalen-2-il terc-butil-carbamato **8a** (500 mg, 2,092 mmols) e boroidreto de triacetóxi de sódio (1,744 g, 8,368 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e adicionada com 20 mL de solução de carbonato de sódio saturada, extraída com diclorometano (80 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de diclorometano foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il terc-butil-carbamato **8b** (1,5 g) como um pó branco, o produto

bruto foi diretamente utilizado na outra reação.

MS m/z (ESI) 377,3 [M+1].

Preparação de 5-{terc-butoxicarbonil-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amina}-octaidro-pentalen-2-il terc-butil-carbamato **8c**

- 5 5-[2-(2-Ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il terc-butil-carbamato **8b** (1,5 g, 2,09 mmols) foi dissolvido em 30 mL de diclorometano, carbonato de potássio (1,44 g, 10,46 mmols), dicarbonato de diterc-butila (1,14 g, 5,23 mmols) foram adicionados em ordem em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada até
- 10 que o material de partida **8b** desaparecesse, em seguida adicionada com água para interromper a reação, a mistura reacional foi extraída com diclorometano (60 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, o diclorometano foi secado em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por
- 15 cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-{terc-butoxicarbonil-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amina}-octaidro-pentalen-2-il terc-butil-carbamato **8c** (280 mg, rendimento 28,1%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 477,1 [M+1].

- 20 Preparação de cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etilamino]-octaidro-pentalen-2-il terc-butil-carbamato **8**

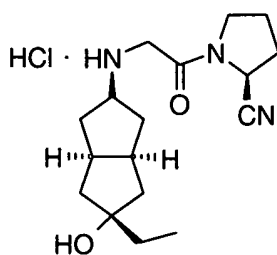
- Em um frasco de três gargalos seco, foi adicionado 30 ml de diclorometano, 5-{terc-butoxicarbonil-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-amina}-octaidro-pentalen-2-il terc-butil-carbamato **8c** (210 mg, 0,441 mmol)
- 25 foi disperso em 15 mL de éter, em seguida uma solução de ácido clorídrico a 0,5N em 3 mL de éter foi adicionada em um banho de água gelada. Depois que o material de partida **8c** desapareceu, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi separado por cromatografia de coluna para produzir o composto do título cloridrato de 5-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-
- 30 etilamino]-octaidro-pentalen-2-il terc-butil-carbamato **8** (100 mg, rendimento 55%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 377,5 [M+1].

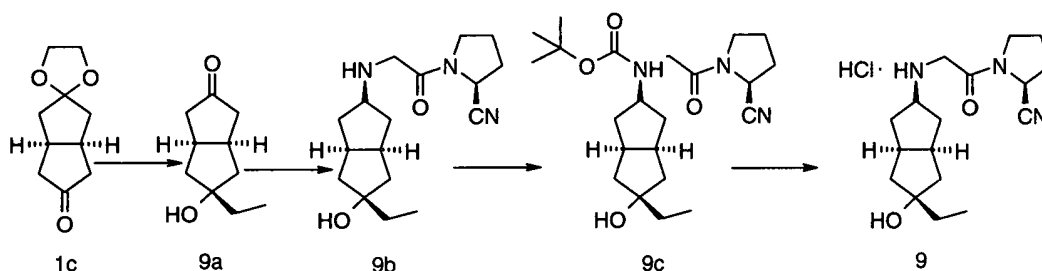
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 5,11 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,33-2,09 (m, 8H), 2,06 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 5H), 1,47 (s, 9H), 1,33 (m, 9H).

Exemplo 9

- 5 Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-etil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-pirrolidina-2-carbonitrila **9**



9



Preparação de 5-etil-5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona **9a**

- Magnésio (243 mg, 10 mmols) foi adicionado a 20 mL de éter e ligeiramente aquecido. A mistura foi adicionada com iodo em quantidade catalítica e brometo de etila gota a gota (0,75 mL, 10 mmols) ao mesmo tempo que mantendo o sistema de reação ligeiramente em ebulição durante 1 hora. A mistura reacional foi adicionada gota a gota com uma solução de 7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-ona **1b** (0,8 g, 4,4 mmols) em 5 mL de éter e em seguida agitada durante 2 horas, adicionada com 10 mL de ácido clorídrico a 2N para interromper a reação por outras 2 horas de agitação, em seguida a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (30 mL $\times$ 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 30 mL de salmoura saturada, a fase de acetato de etila foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-etil-5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona **9a** (420 mg, rendimento 57%) como um óleo

amarelo claro.

MS m/z (ESI) 169,2 [M+1].

Preparação de 1-[2-(5-etil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2- carbonitrila **9b**

- 5 terc-Butil éster de ácido [2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico **1f** (949 mg, 3,75 mmols) foi dissolvido em 30 mL de diclorometano, ácido trifluoroacético (8,62 mL, 112,5 mmols) foi adicionado em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada a 0 °C até que a reação fosse concluída. Diclorometano e ácido trifluoroacético foram evaporados. O resíduo acima foi dissolvido em 20 mL de metanol e
- 10 adicionado em ordem com trietilamina (1,04 mL, 7,5 mmols), 5-etil-5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona **9a** (420 mg, 2,5 mmols) e boroidreto de triacetóxi de sódio (2,385 g, 11,25 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e adicionada com 20 mL
- 15 de solução de carbonato de sódio saturada, em seguida extraída com diclorometano (80 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de diclorometano foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título 1-[2-(5-etil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-
- 20 pirrolidina-2-carbonitrila **9b** (700 mg) como um pó branco, o produto bruto foi diretamente utilizado na outra reação.

MS m/z (ESI) 306,4 [M+1].

Preparação de terc-butil-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-(5-etil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-il)-carbamato **9c**

- 25 1-[2-(5-Etil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2- carbonitrila **9b** (700 mg, 2,5 mmols) foi dissolvido em 30 mL de diclorometano, em seguida carbonato de potássio (1,09 g, 6,25 mmols), dicarbonato de diterc-butila (1,38 g, 12,5 mmols) foram adicionados em ordem em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional
- 30 foi agitada em temperatura ambiente até que o material de partida **9b** desaparecesse, em seguida adicionada com água para interromper a reação, a mistura reacional foi extraída com diclorometano (80 mL x 3). A fase orgâni-

ca combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de diclorometano foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título terc-butil-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-(5-etil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-il)-carbamato **9c** (355 mg, rendimento 35%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 406,2 [M+1].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4,78 (m, 1H), 3,94-3,89 (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 2,34-2,08 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), 1,68-1,39 (m, 17H), 0,93 (m, 3H).

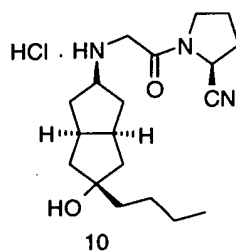
10 Preparação de 1-[2-(5-etil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-pirrolidina-2-carbonitrilaidrocloro **9**

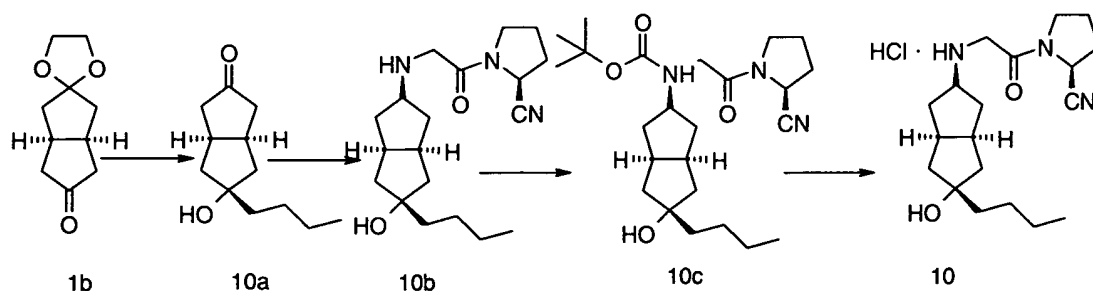
Em um frasco de três gargalos seco, 10 ml de diclorometano foram adicionados, terc-butil-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-(5-etil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-il)-carbamato **9c** (200 mg, 0,4938 mmol) foi disperso em 15 mL de éter, em seguida uma solução de ácido clorídrico a 0,5N em 3 mL de éter foi adicionada em um banho de água gelada. Depois que o material de partida **9c** desapareceu, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi separado por cromatografia de coluna para produzir o composto do título 1-[2-(5-etil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-1-hidróxi-etil]-pirrolidina-2-carbonitrilaidrocloro **9** (100 mg, rendimento 59,5%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 306,5 [M+1].

Exemplo 10

25 Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-butil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **10**





tada em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida, e adicionada com 20 mL de solução de carbonato de sódio saturada, em seguida extraída com diclorometano (80 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de diclorometano foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir 1-(2-(5-butil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrila **10b** (1,0 g) como um óleo amarelo claro, o produto bruto foi diretamente utilizado na outra reação.

MS m/z (ESI) 334,5 [M+1].

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 4,61 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,34 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,31 (m, 4H), 1,17 (m, 4H), 0,76 (m, 3H).

Preparação de terc-butil-(5-Butil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-il)-[2-(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbamato **10c**

1-[2-(5-Butil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **10b** (900 mg, 2,7 mmol) foi dissolvido em 20 mL de diclorometano, em seguida carbonato de potássio (1,38 g, 10 mmols), dicarbonato de diterc-butila (1,08 g, 5 mmols) foram adicionados em ordem em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada até que o material de partida **10b** desaparecesse, em seguida adicionada com água para interromper a reação, a mistura reacional foi extraída com diclorometano (80 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de diclorometano foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título terc-butil-(5-butil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-il)-[2-(2-cianopirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbamato **10c** (350 mg, rendimento 30%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 434,3 [M+1].

Preparação de 1-[2-(5-butil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilaidrocloroeto **10**

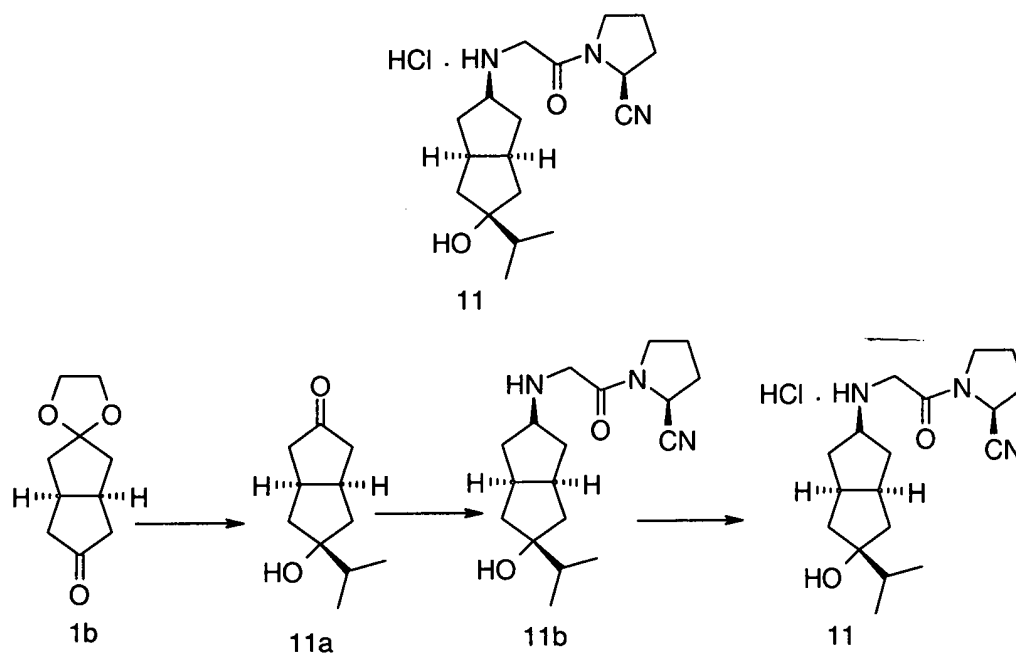
Em um frasco de três gargalos seco, 10 ml de diclorometano

foram adicionados, terc-butil-(5-butil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-il)-[2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbamato **10c** (200 mg, 0,462 mmol) foi disperso em 15 mL de éter, em seguida uma solução de ácido clorídrico a 0,5N em 3 mL de éter foi adicionada em um banho de água gelada. Depois que o material de partida **10c** desapareceu, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi separado por cromatografia de coluna para produzir o composto do título 1-[2-(5-butil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrilaidrocloro **10** (75 mg, rendimento 44%) como um pó branco.

10 MS m/z (ESI) 334,2 [M+1].

Exemplo 11

Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-isopropil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)acetil]pirrolidina-2-carbonitrila **11**



Preparação de 5-hidróxi-5-isopropil-hexaidro-pentalen-2-ona **11a**

15 Magnésio (4,92 g, 40 mmols) foi adicionado a 10 mL de éter e ligeiramente aquecido. A mistura foi agitada e adicionada com iodo em quantidade catalítica e 2-bromo propano gota a gota (40 mL, 40 mmols), ao mesmo tempo que mantendo o sistema de reação ligeiramente em ebulição durante 1 hora. A mistura reacional foi adicionada gota a gota com uma solução de 7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-ona **1b** (1,82 g, 10 mmols)

20

em 10 mL de éter e em seguida agitada durante 2 horas, adicionada com 2 mL de ácido clorídrico a 2N para interromper a reação durante outras 2 horas de agitação, e extraída com acetato de etila (80 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de acetato de etila foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-hidróxi-5-isopropil-hexaidropentalen-2-ona **11a** (270 mg, rendimento 15%) como um óleo amarelo claro. MS m/z (ESI) 282,2 [M+1].

10 Preparação de 1-[2-(5-isopropil-5-hidróxi-octaidropentalen-2-ilamino)-acetil]pirrolidina-2-carbonitrila **11b**

terc-Butil éster de ácido [2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico **1f** (562 mg, 2,22 mmols) foi dissolvido em 20 mL de diclorometano, em seguida ácido trifluoroacético (5,12 mL, 66,8 mmol) foi adicionado em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada a 0 °C, até que a reação fosse concluída. Diclorometano e ácido trifluoroacético foram evaporados. O resíduo acima foi dissolvido em 20 mL de metanol e adicionado em ordem com trietilamina (0,62 mL, 4,44 mmols), 5-hidróxi-5-isopropil-hexaidropentalen-2-ona **11a** (270 mg, 1,48 mmol) e boroirdreto de triacetóxi de sódio (1,41 g, 6,66 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e adicionada com 20 mL de solução de carbonato de sódio saturada, em seguida extraída com diclorometano (80 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, o diclorometano foi secado em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 1-[2-(5-isopropil-5-hidróxi-octaidropentalen-2-ilamino)-acetil]pirrolidina-2-carbonitrila **11b** (90 mg, rendimento 20%) como um pó branco.

25 MS m/z (ESI) 320,4 [M+1].

Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-isopropil-5-hidróxi-octaidropentalen-2-ilamino)-acetil]pirrolidina-2-carbonitrila **11**

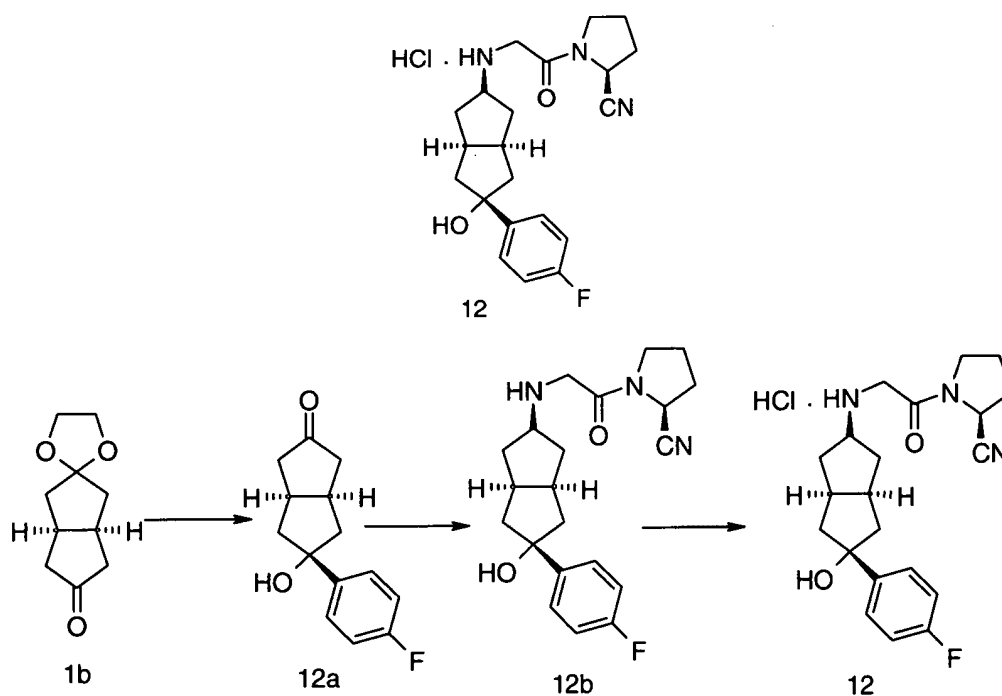
1-[2-(5-Isopropil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]pirrolidina-2-carbonitrila **11a** (90 mg, 0,282 mmol) foi disperso em 10 mL de éter, em seguida uma solução de ácido clorídrico a 0,5N em 2 mL de éter foi adicionada em um banho de água gelada. O sólido resultante foi cen-

5 trifugado para produzir o composto do título cloridrato de 1-(2-(5-isopropil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil)pirrolidina-2-carbonitrila **11** (80 mg, rendimento 80%) como um pó amarelo claro.

MS m/z (ESI) 320,5 [M+1].

Exemplo 12

- 10 Preparação de cloridrato de 1-{2-[5-(4-flúor-fenil)-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrila **12**



Preparação de 5-(4-flúor-fenil)-5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona **12a**

- Magnésio (486 mg, 20 mmols) foi adicionado a 20 mL de éter e ligeiramente aquecido. A mistura foi agitada e adicionada com iodo em quan-
- 15 tidade catalítica e 1-bromo-4-flúor-benzeno gota a gota (2,4 mL, 22 mmol) ao mesmo tempo que mantendo o sistema de reação ligeiramente em ebulição durante 1 hora. A mistura reacional foi adicionada gota a gota com uma so-
- 20 lução de 7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-ona **1b** (1,19 g, 6,54 mmols) em 10 mL de éter e em seguida agitada durante 2 horas, adicionada com 2 mL de ácido clorídrico a 2N para interromper a reação durante outras

2 horas de agitação e extraída com acetato de etila (80 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de acetato de etila foi secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido na mistura de 30 mL de diclorometano, 10 mL de água, ácido etanodióico (1,18 g, 9,35 mL) e em seguida foi agitado durante a noite. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (80 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de acetato de etila foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-(4-flúor-fenil)-5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona **12a** (900 mg, rendimento 60%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 235,3 [M+1].

Preparação de 1-{2-[5-(4-flúor-fenil)-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrila **12b**

terc-Butil éster de ácido [2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico **1f** (680 mg, 2,69 mmols) foi dissolvido em 30 mL, em seguida ácido trifluoroacético (6,18 mL, 80,7 mmols) foi adicionado em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada a 0 °C, até que a reação fosse concluída. Diclorometano e ácido trifluoroacético foram evaporados. O resíduo acima foi dissolvido em 20 mL de metanol e adicionado em ordem com trietilamina (0,747 mL, 5,37 mmols), 5-(4-flúor-fenil)-5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona **12a** (420 mg, 1,79 mmol) e boroidreto de triacetóxi de sódio (1,71 g, 8,06 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e adicionada com 20 mL de solução de carbonato de sódio saturada, em seguida extraída com diclorometano (80 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de diclorometano foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 1-(2-(5-(4-flúor-fenil)-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrila **12b** (110 mg, rendimento 16,6%) como um pó bran-

co.

MS m/z (ESI) 372,3 [M+1].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,44 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 3,64-3,22 (m, 5H), 2,86 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,36-2,04 (m, 8H), 1,82 (m, 2H).

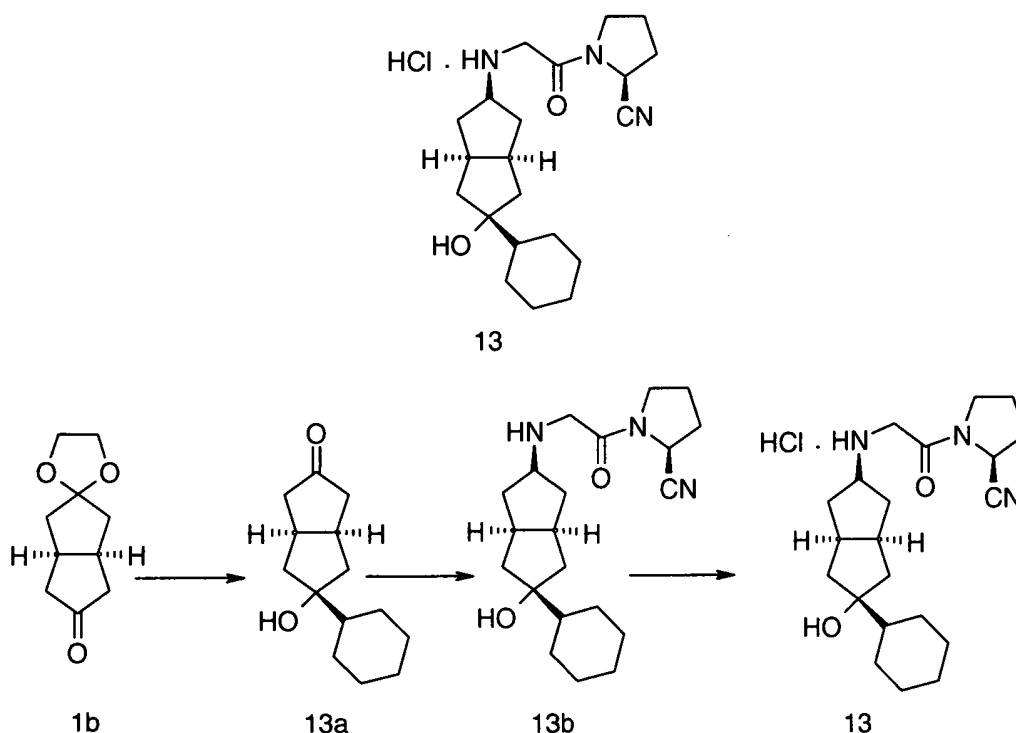
Preparação de cloridrato de 1-{2-[5-(4-flúor-fenil)-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrila **12**

1-{2-[5-(4-Flúor-fenil)-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrila **12b** (110 mg, 0,296 mmol) foi disperso em 10 mL de éter, em seguida uma solução de ácido clorídrico a 0,5N em 2 mL de éter foi adicionada em um banho de água gelada. O sólido resultante foi centrifugado para produzir o composto do título cloridrato de 1-{2-[5-(4-flúor-fenil)-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino]-acetil}-pirrolidina-2-carbonitrila **12** (100 mg, rendimento 83%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 372,4 [M+1].

Exemplo 13

Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-cicloexil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **13**



Preparação de 5-cicloexil-5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona **13a**

Magnésio (486 mg, 20 mmols) foi adicionado a 10 mL de éter e ligeiramente aquecido. A mistura foi agitada e adicionada com iodo em quantidade catalítica e 1-cloro-hexano gota a gota (2,48 mL, 21 mmol) ao mesmo tempo que mantendo o sistema de reação ligeiramente em ebulição durante 1 hora. A mistura reacional foi adicionada gota a gota com uma solução de 7,7 -(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-ona **1b** (0,546 g, 3 mmols) em 10 mL de éter e em seguida foi agitada durante 2 horas, adicionada com 2 mL de ácido clorídrico a 2N para interromper a reação durante outras 2 horas de agitação e extraída com acetato de etila (80 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de acetato de etila foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido na mistura de 10 mL de acetato de etila, 5 mL de água, ácido etanodióico (189 mg, 1,5 mmol) e em seguida agitada durante 6 horas a 40°C. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (80 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de acetato de etila foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-cicloexil-5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona **13a** (110 mg, rendimento 54%) como um pó amarelo claro.

MS m/z (ESI) 223,1 [M+1].

Preparação de 1-[2-(5-cicloexil-5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **13b**

terc-Butil éster de ácido [2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico **1f** (479 mg, 1,89 mmol) foi dissolvido em 20 mL de diclorometano, em seguida ácido trifluoroacético (4,34 mL, 56,7 mmol) foi adicionado em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada a 0 °C, até que a reação fosse concluída. Diclorometano e ácido trifluoroacético foram evaporados. O resíduo acima foi dissolvido em 20 mL de metanol, adicionado em ordem com trietilamina (0,66 mL, 4,74 mmols), 5-cicloexil-5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona **13a** (350 mg, 1,58 mmol) e boroíreto de triacetóxi de sódio (0,51 g, 7,11 mmols). A mistura reacional foi agi-

tada em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida, adicionada com 20 mL de solução de carbonato de sódio saturada, é extraída com diclorometano (80 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de diclorometano foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 1-[2-(5-cicloexil-5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ilamino)]-acetil-pirrolidina-2- carbonitrila **13b** (90 mg, rendimento 16,0%) como um pó branco.

10 MS m/z (ESI) 360,3 [M+1].

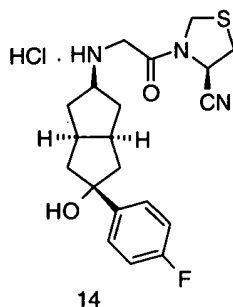
Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-cicloexil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **13**

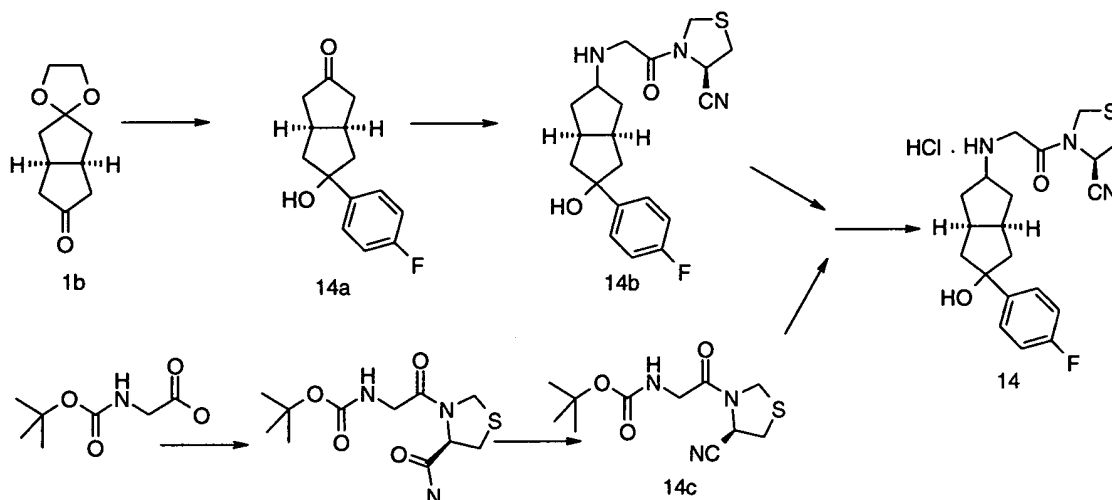
1-[2-(5-Cicloexil-5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **13b** (90 mg, 0,28 mmol) foi disperso em 10 mL de éter, em seguida uma solução de ácido clorídrico a 0,5N em 2 mL de éter foi adicionada em um banho de água gelada. A mistura reacional foi evaporada para produzir o composto do título cloridrato de 1-[2-(5-cicloexil-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **13** (80 mg, rendimento 80%) como um pó branco.

20 MS m/z (ESI) 360,2 [M+1].

Exemplo 14

Preparação de cloridrato de 3-{2-[5-(4-Flúor-fenil)-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino]-acetil}-tiazolidina-2-carbonitrila **14**





Preparação de 5-(4-flúor-fenil)-5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona **14a**

Magnésio (486 mg, 20 mmols) foi adicionado a 20 mL de éter e ligeiramente aquecido. A mistura foi agitada e adicionada com iodo em quantidade catalítica e 1-bromo-4-flúor-benzeno gota a gota (2,1 mL, 22 mmols) ao mesmo tempo que mantendo o sistema de reação ligeiramente em ebulição durante 1 hora. A mistura reacional foi adicionada gota a gota com uma solução de 7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-ona **1b** (1,19 g, 6,54 mmols) em 10 mL de éter e em seguida foi agitada durante 2 horas, adicionada com 2 mL de ácido clorídrico a 2N para interromper a reação durante outras 2 horas de agitação, e extraído com acetato de etila (80 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, o acetato de etila foi secado em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-(4-flúor-fenil)-5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona **14a** (900 mg, rendimento 60%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 235,3 [M+1].

Preparação de terc-butil-[2-(4-carbamoil-tiazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-carbamato **14b**

N-terc-Butilcarbonil-glicina (0,75 g, 4,31 mmols) e R-tiazolidina-4-carboxamida (1,05 g, 4,31 mmols) foram dissolvidos em 75 mL de acetoni-trilo a 0°C, em seguida 1-hidroxibenzotriazol (1,74 g, 12,93 mmols), N-etil-N-

(dimetilaminopropano)-carbodiimida (1,65 g, 8,62 mmols) e trietilamina (1,8 mL, 12,93 mmols) foram adicionados sob agitação. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi elevada em temperatura ambiente naturalmente e agitada durante 3 horas. Depois que a TLC mostrou o material de partida desaparecido, o acenitrilo redundante foi removido, e a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (100 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 25 mL de salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título

5 terc-butil-[2-(4-carbamoil-tiazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-carbamato **14b** (1,15 g, rendimento 92,7%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 290,1 [M+1].

Preparação de terc-butil-[2-(4-ciano-tiazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-carbamato **14c**

Em um frasco de três gargalos seco sob uma atmosfera de nitrogênio, 20 mL de piridina, terc-butil-[2-(4-carbamoil-tiazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-carbamato **14b** (1,15 g, 3,98 mmols), imidazol (0,57 g, 8,36 mmols) foram adicionados em ordem ao mesmo tempo que mantendo o sistema de reação a -35 °C. Oxicloreto de fósforo (1,52 mL, 16,32 mmols) foi adicionado gota a gota sob agitação durante 1 hora a -35 °C. A mistura reacional foi elevada em temperatura ambiente naturalmente, piridina abundante foi evaporada, e a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (100 mL × 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 25 mL de salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título

15 terc-butil-[2-(4-ciano-tiazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-carbamato **14c** (0,811 g, rendimento 75%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 272,3 [M+1].

Preparação de 3-{2-[5-(4-fluor-fenil)-5-hidróxi-octaidr-pentalen-2-ilamino]-acetil}-tiazolidina-2-carbonitrila **14d**

30 Terc-butil-[2-(4-ciano-tiazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-carbamato **14c** (698 mg, 2,58 mmols) foi dissolvido em 20 mL de diclorometano, em seguida ácido trifluoroacético (5,93 mL, 77,4 mmols) foi adicionado em um banho de

água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada a 0 °C, até que a reação fosse concluída. Diclorometano e ácido trifluoroacético foram evaporados. O resíduo acima foi dissolvido em 15 mL de metanol e adicionado em ordem com trietilamina (1,04 mL, 7,5 mmols), 5-(4-flúor-fenil)-5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona **14a** (600 mg, 2,5 mmols) e boroidreto de triacetóxi de sódio (2,38 g, 11,25 mmols). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e adicionada com 20 mL de solução de carbonato de sódio saturada, em seguida extraída com diclorometano (80 mL x 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, o diclorometano foi secado em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 3-{2-[5-(4-Flúor-fenil)-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino]-acetil}-tiazolidina-2-carbonitrila **14d** (80 mg, rendimento 19,6%) como um pó amarelo claro.

MS m/z (ESI) 390,3 [M+1].

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7,35 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,18 (m, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,00-1,72 (m, 5H).

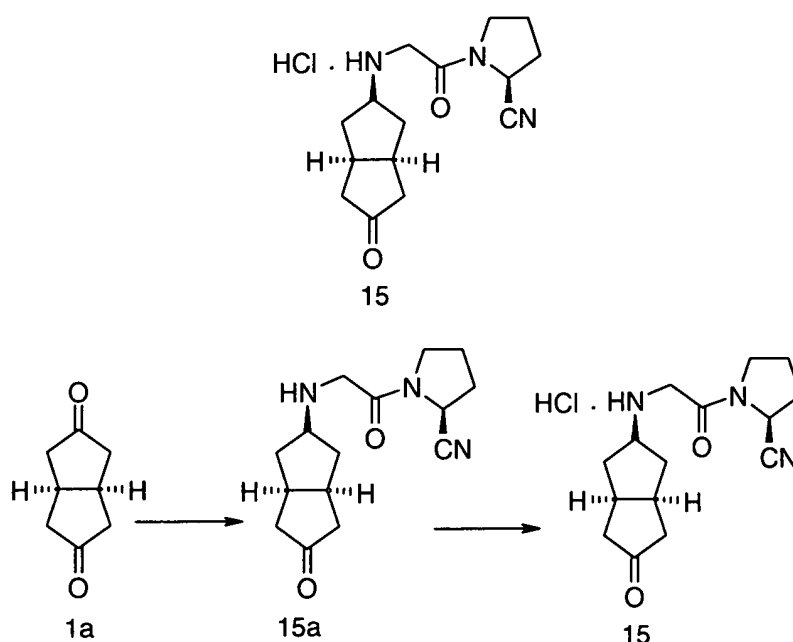
20 Preparação de Cloridrato de 3-{2-[5-(4-flúor-fenil)-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino]-acetil}-tiazolidina-2-carbonitrila **14**

3-{2-[5-(4-Flúor-fenil)-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino]-acetil}-tiazolidina-2-carbonitrila **14d** (80 mg, 0,206 mmol) foi disperso em 10 mL de éter, em seguida uma solução de ácido clorídrico a 0,5N em 2 mL de éter foram adicionados em um banho de água gelada. A mistura reacional foi evaporada para produzir o composto do título Cloridrato de 3-{2-[5-(4-flúor-fenil)-5-hidróxi-octaidro-pentalen-2-ilamino]-acetil}-tiazolidina-2-carbonitrila **14** (80 mg, rendimento 91%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 390,2 [M+1].

30 Exemplo 15

Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-oxo-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **15**



Preparação de 1-[2-(5-oxo-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **15a**

5 terc-Butil éster de ácido [2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico (1,83 g, 7,246 mmols) foi dissolvido em 40 mL de diclorometano, em seguida ácido trifluoroacético (16,65 mL, 217,4 mmols) foi adicionado em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada a 0 °C, até que a reação fosse concluída. Diclorometano e ácido trifluoroacético foram evaporados. O resíduo acima foi dissolvido em 40 mL de metanol e adicionado em ordem com trietilamina (3,024 mL, 21,74 mmols),

10 tetraidro-pentaleno-2,5-diona **1a** (1 g, 7,246 mmols) e boroidreto de triacetóxi de sódio (6,142 g, 28,98 mmols). A mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e adicionada com 10 mL de solução de carbonato de sódio saturada, em seguida extraída com diclorometano (80 mL $\times$ 3). A fase orgânica combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, a fase de diclorometano foi secada em sulfato de sódio anidroso, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 1-[2-(5-oxo-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **15a** (100 mg, rendimento 5%) como um pó branco.

20 MS m/z (ESI) 276,6 [M+1].

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4,69 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,44 (m, 3H), 2,24-1,98 (m, 8H), 1,25 (m, 3H).

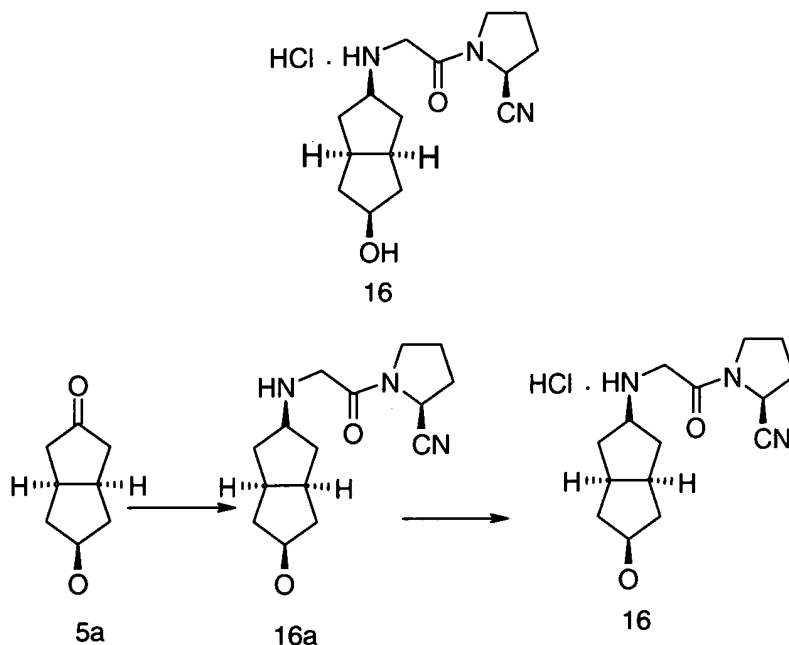
Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-oxo-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **15**

- 5 1-[2-(5-Oxo-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **15a** (100 mg, 0,364 mmol) foi disperso em 10 mL de éter, em seguida uma solução de ácido clorídrico a 0,5N em 2 mL de éter foi adicionada em um banho de água gelada. O sólido resultante foi centrifugado para produzir o composto do título cloridrato de 1-[2-(5-oxo-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **15** (80 mg, rendimento 70,1%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 276,2 $[M+1]$.

Exemplo 16

- Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-hidroxil-octaidro-pentalen-2-ilamino)acetil]pirrolidina-2-carbonitrila **16**



Preparação de 1-[2-(5-hidroxil-octaidro-pentalen-2-ilamino)acetil]pirrolidina-2-carbonitrila **16a**

- terc-Butil éster de ácido [2-(2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-carbâmico **1f** (903 mg, 3,571 mmols) foi dissolvido em 40 mL de diclorometano, em seguida ácido trifluoroacético (8,2 mL, 107,14 mmols) foi adiciona-

do em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada a 0 °C, até que a reação fosse concluída. Diclorometano e ácido trifluoroacético foram evaporados. O resíduo acima foi dissolvido em 50 mL de metanol e adicionado em ordem com trietilamina (1,49 mL, 10,714 mmols), 5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona **5a** (0,5 g, 3,571 mmols) e boroi-

5 dreto de triacetóxi de sódio (3,02 g, 14,285 mmols). A mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, concentrada sob pressão reduzida e adicionada com 20 mL de solução de carbonato de sódio saturada, em seguida extraída com acetato de etila (80 mL × 3). A fase orgânica

10 combinada foi lavada com 15 mL de salmoura saturada, o acetato de etila foi secado em sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 1-[2-(5-hidroxil-octaidro-pentalen-2-ilamino)acetil]pirrolidina-2-carbonitrila **16a** (200 mg, rendimento 20,4%) como

15 um pó branco.

MS m/z (ESI) 278,5 [M+1].

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4,49 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 1,98 (m, 5H), 1,79 (m, 2H), 1,31 (m, 3H), 1,05 (m, 2H).

20 Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-hidroxil-octaidro-pentalen-2-ilamino) acetil]pirrolidina-2-carbonitrila **16**

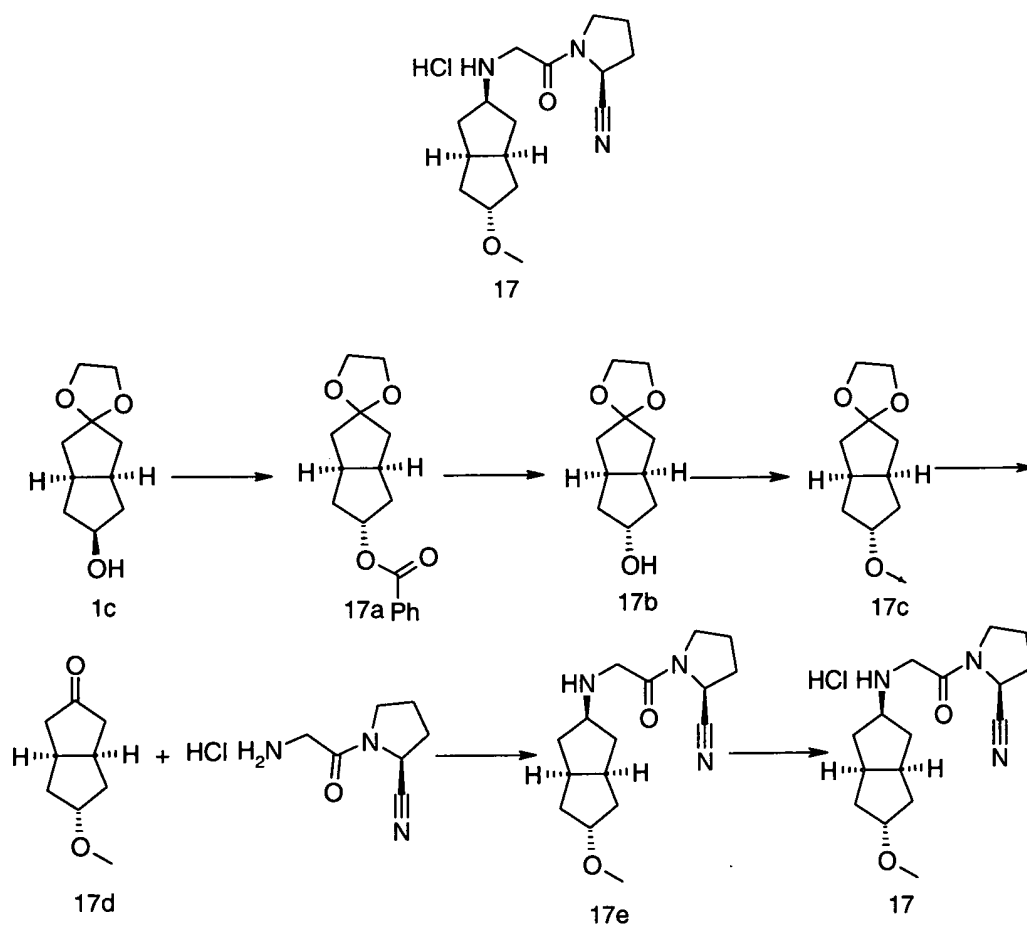
1-[2-(5-Hidroxil-octaidro-pentalen-2-ilamino)acetil]pirrolidina-2-carbonitrila **16a** (192 mg, 0,686 mmol) foi disperso em 10 mL de éter, em seguida uma solução de ácido clorídrico a 0,5N em 3 mL de éter foi adicionada em um banho de água gelada. O sólido resultante foi centrifugado para

25 produzir o composto do título cloridrato de 1-(2-(5-hidroxil-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil)pirrolidina-2-carbonitrila **16** (80 mg, rendimento 40%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 278,2 [M+1].

30 Exemplo 17

Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila



Preparação de 7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-benzoato **17a**

Uma solução de ácido benzóico (2,68 g, 22 mmols) e azodicarboxilato de dietila (3,828 g, 22 mmols) em 4 mL de éter, foi adicionada com uma solução de 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **1c** (3,68 g, 20 mmols) e trifetilfosfina (5,786 g, 22 mmols) em 50 mL de éter. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada durante 14 horas em temperatura ambiente, concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-benzoato **17a** (2,9 g, rendimento 50%) como um óleo incolor.

Preparação de 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **17b**

7,7-(Etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-benzoato **17a** (2,9 g, 10,0 mmols) e hidróxido de potássio (3,2 g, 22 mmols) foram dissolvidos em uma mistura de 73 mL de metanol e 37 mL de água, a mistura reacional foi agitada durante 2 horas a 40°C. A mistura reacional foi extraída com éter

acético (50 mL × 4). A fase orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **17b** (1,7 g, rendimento 93%) como um óleo incolor.

5 MS m/z (ESI) 185,5 [M+1].

Preparação de 3-metóxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **17c**

3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **17b** (0,86 g, 4,67 mmols) foi dissolvido em 50 mL de tetraidrofurano, em seguida hidreto de sódio (0,45 g, 9,34 mmols) foi adicionado. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente, adicionada com iodeto de metila (1,162 mL, 18,69 mmols) e aquecida em refluxo durante 2 horas, resfriada e adicionada com água (10 mL) para interromper a reação, extraída com acetato de etila (50 mL × 4). A fase orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título 3-metóxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **17c** para a próxima etapa.

Preparação de 5-metóxi-hexaidropentalen-2-ona **17d**

3-Metóxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano **17c** (920 mg, 4,67 mmols) foi dissolvido na mistura de 50 mL de acetato de etila e 25 mL de água, em seguida ácido etanodióico (1,134 g, 9 mmols) foi adicionado sob agitação. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, adicionada com 50 mL de água, extraída com acetato de etila (50 mL × 3). A fase orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título 5-metóxi-hexaidropentalen-2-ona **17d** (0,65 g) como um óleo incolor.

MS m/z (ESI) 157,3 [M+1].

Preparação de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **17e**

5-Metóxi-hexaidropentalen-2-ona **17d** (308 mg, 2 mmols) foi dissolvido em 50 mL de tetraidrofurano, em seguida cloridrato de 1-(2-amina-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrila (630 mg, 3,32 mmols) foi adicionado. A mistu-

ra reacional foi agitada durante 0,5 hora, e em seguida adicionada com sulfato de sódio (5 g), boroidreto de triacetóxi de sódio (1,4 g, 6,6 mmols). Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada durante 3 horas em temperatura ambiente, adicionada com 20 mL de solução de carbonato de sódio saturada, extraída com acetato de etila (50 mL × 5), extraída com diclorometano (50 mL × 10). A fase orgânica combinada foi lavada com 50 mL de salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **17e** (250 mg, rendimento 43%) como um óleo incolor.

MS m/z (ESI) 320,3 [M+1].

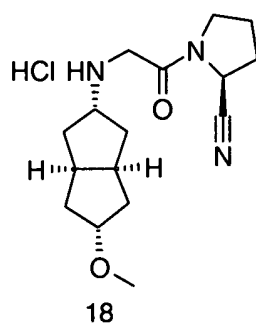
Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **17**

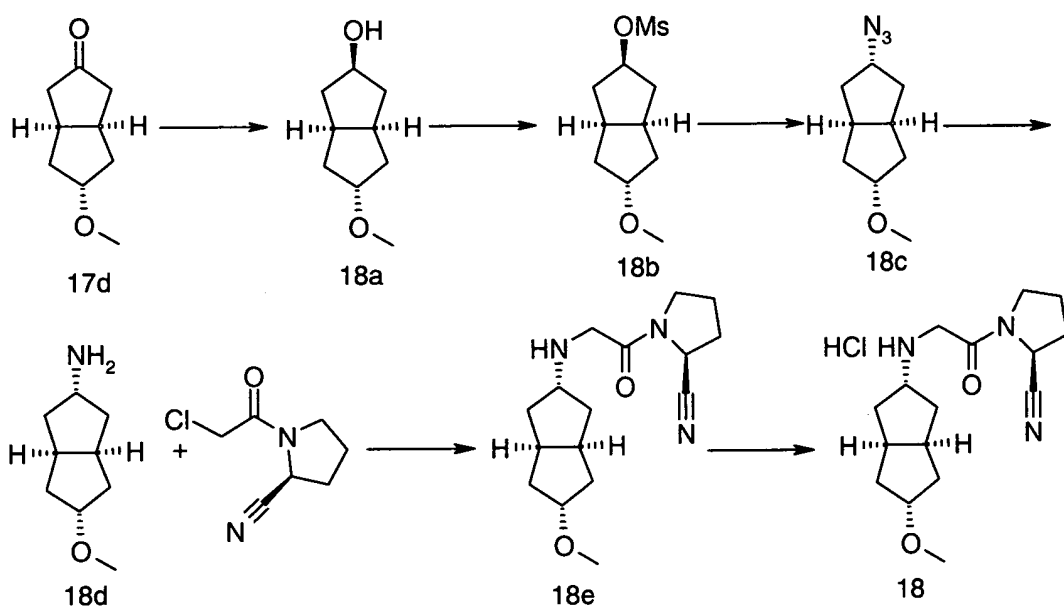
1-[2-(5-Metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **17e** (250 mg, 0,313 mmol) foi disperso em 10 mL de éter, em seguida uma solução de 2 mL de ácido clorídrico a 0,5N em éter foi adicionada em um banho de água gelada. O sólido resultante foi centrifugado para produzir o composto do título cloridrato de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **17** (250 mg, rendimento 76,3%) como um pó branco.

MS m/z (ESI) 292,6 [M+1].

Exemplo 18

Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]pirrolidina-2-carbonitrila **18**





Preparação de 5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ol **18a**

5-Metóxi-hexaidropentalen-2-ona **17d** (2,5 g, 7,12 mmols) foi dissolvido em 50 mL de metanol, em seguida boroidreto de sódio (0,537 g, 14,2 mmols) foi adicionado em um banho de água gelada. Na conclusão da

5 adição, a mistura reacional foi agitada durante 30 minutos, e em seguida adicionada com 10 mL de água e acetona em pequeno volume (2 mL) para interromper a reação, concentrada sob pressão reduzida, extraída com éter acético (50 mL $\times$ 3). A fase orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o

10 composto do título 5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ol **18a** (1,46 g) como um óleo incolor a ser utilizado diretamente na outra reação.

Preparação de 5-metóxi-octaidro-pentalen-2-il éster de ácido metanossulfônico **18b**

5-Metóxi-octaidro-pentalen-2-ol **18a** (1,47 g, 7,0 mmols) foi dissolvido em 50 mL de diclorometano, e trietilamina (1,95 mL, 14,0 mmols) foi

15 adicionada, em seguida cloreto de metanossulfonila (0,7 mL, 9,1 mmols) foi adicionado em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada durante a noite, adicionada com 50 mL de água, extraída com diclorometano (50 mL $\times$ 4). A fase orgânica combinada foi secada

20 em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir

o composto do título 5-metóxi-octaidro-pentalen-2-il éster de ácido metanosulfônico **18b** (1,13 g, rendimento 69,0%) como um óleo incolor.

Preparação de grupo azida de 5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ila **18c**

- 5-Metóxi-octaidro-pentalen-2-il éster de ácido metanossulfônico **18b** (1,13 g, 4,82 mmols), azida de sódio (0,313 g, 4,82 mmols) foram dissolvidos em 50 mL de N,N-dimetilformamida sob uma atmosfera de argônio, a mistura reacional foi aquecida a 65 °C durante a noite. A mistura resultante foi resfriada, concentrada, adicionada com 50 mL de água, em seguida extraída com acetato de etila (50 mL x 4). A fase orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o grupo azida de 5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ila **18c** (500 mg, rendimento 57%) como um óleo incolor.

Preparação de 5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamina **18d**

- O grupo azida de 5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ila **18c** (0,15 g, 0,83 mmol) foi dissolvido em 50 mL de metanol, Pd-C (0,05 g) e clorofórmio (0,1 mL) foram adicionados. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi hidrogenada durante 3 horas sob 0,3Mpa em temperatura ambiente, filtrada e lavada com metanol (10 mL x 5). O filtrado foi evaporado para produzir o composto do título 5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamina **18d** (0,16 g) a ser utilizado diretamente na próxima etapa.

MS m/z (ESI) 156,5 [M+1].

Preparação de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **18e**

- 5-Metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamina **18d** (0,16 g, 0,83 mmol), 1-(2-cloro-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrila (143 mg, 0,83 mmol) [J. Med. Chem. 2002 45(12), 2362-2365], carbonato de potássio (0,230 g, 1,66 mmol) e iodeto de potássio em quantidade catalítica foram dissolvidos em 100 mL de acetonitrilo. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, adicionada com 20 mL de água, ajustada em pH >10 com solução de hidróxido de sódio de 1N e extraída com acetato de etila (50 mL x 8) ao mesmo tempo que mantendo o pH >10 em fase aquo-

sa. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura saturada (50 mL),
 secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão re-
 duzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel
 para produzir o composto do título 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-
 5 ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **18e** (0,142 g) como um óleo incolor a
 ser utilizado diretamente na outra etapa.

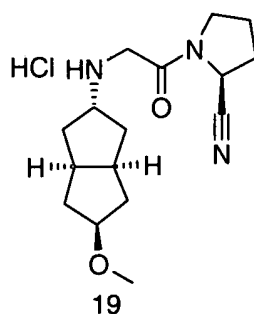
MS m/z (ESI) 292,6 [M+1].

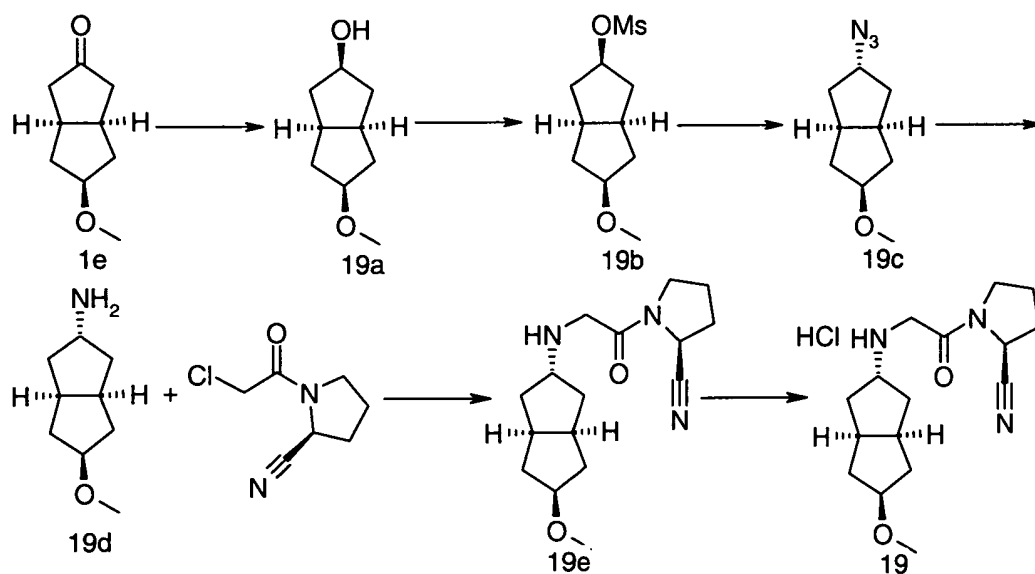
Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-
 acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **18**

- 10 1-[2-(5-Metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-
 carbonitrila **18e** (142 mg, 0,487 mmol) foi disperso em 10 mL de éter, em
 seguida uma solução de 2 mL de ácido clorídrico a 0,5N em éter, foi adicio-
 nada em um banho de água gelada. O sólido resultante foi centrifugado para
 produzir o composto do título cloridrato de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-
 15 2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **18** (142 mg, rendimento 89%) co-
 mo um pó branco.

Exemplo 19

Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-
 acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **19**





Preparação de 5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ol **19a**

5-Metóxi-hexaidropentalen-2-ona **1e** (2,5 g, 7,12 mmols) foi dissolvido em 50 mL de metanol, em seguida boroidreto de sódio (0,537 g, 14,2 mmols) foi adicionado em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada durante 30 minutos, em seguida adicionada com 10 mL de água e acetona em pequeno volume (2 mL) para interromper a reação, concentrada sob pressão reduzida, extraída com éter acético (50 mL × 3). A fase orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título 5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ol **19a** (1,46 g) como um óleo incolor ser utilizado diretamente na outra reação.

Preparação de 5-metóxi-octaidro-pentalen-2-il éster de ácido metanossulfônico **19b**

5-Metóxi-octaidro-pentalen-2-ol **19a** (1,46 g, 7,12 mmols) foi dissolvido em 50 mL de diclorometano, e trietilamina (1,98 mL, 14,2 mmols) foi adicionada, em seguida cloreto de metanossulfonila (0,66 mL, 8,54 mmols) foi adicionado em um banho de água gelada. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada durante a noite, adicionada com 50 mL de água, extraída com diclorometano (50 mL × 4). A fase orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 5-metóxi-octaidro-pentalen-2-il éster de ácido

metanossulfônico **19b** (1,47 g, rendimento 88,1%) como um óleo incolor.

Preparação de grupo azida de 5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ila **19c**

5-Metóxi-octaidro-pentalen-2-il éster de ácido metanossulfônico **19b** (1,47 g, 6,27 mmols), azida de sódio (0,408 g, 6,27 mmols) foram dissolvidos em 50 mL de N,N-dimetilformamida sob uma atmosfera de argônio, a mistura reacional foi aquecida a 65°C durante a noite. A mistura resultante foi resfriada, concentrada sob pressão reduzida, adicionada com 50 mL de água e extraída com acetato de etila (50 mL x 4). A fase orgânica combinada foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título grupo azida de 5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ila **19c** (540 mg, rendimento 48%) como um óleo incolor.

Preparação de 5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamina **19d**

Grupo azida de 5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ila **19c** (0,52 g, 2,87 mmols) foi disperso em 20 mL de metanol, em seguida Pd-C (0,25 g) foi adicionado. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi hidrogenoada durante 3 horas sob 0,3Mpa em temperatura ambiente, filtrado e Pd-C foi lavado com metanol (10 mL x 5). O filtrado foi concentrado para produzir o composto do título 5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamina **19d** (0,42 g, rendimento 92,2%).

MS m/z (ESI) 156,5 [M+1].

Preparação de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **19e**

5-Metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamina **19d** (0,42 g, 1,3 mmol), 1-(2-cloro-acetil)-pirrolidina-2-carbonitrila (334 mg, 1,9 mmol) [J. Med. Chem. 2002 45(12), 2362-2365], carbonato de potássio (0,719 g, 5,2 mmols) e iodeto de potássio (100 mg, 0,6 mmol) foram dissolvidos em 20 mL de diclorometano. Na conclusão da adição, a mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, adicionada com 20 mL de água, ajustada em pH >10 com solução de hidróxido de sódio de 1N e extraída com acetato de etila (50 mL x 8) ao mesmo tempo que mantendo o pH >10 em fase aquosa. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura saturada (50 mL), secada

em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir o composto do título 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **19e** (0,2 g, rendimento 35%) como um óleo incolor.

5 MS m/z (ESI) 292,6 [M+1].

Preparação de cloridrato de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **19**

1-[2-(5-Metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **19e** (200 mg, 0,687 mmol) foi disperso em 10 mL de éter, em
10 seguida uma solução de 2 mL de ácido clorídrico a 0,5N em éter foi adicionada em um banho de água gelada. O sólido resultante foi centrifugado para produzir o composto do título cloridrato de 1-[2-(5-metóxi-octaidro-pentalen-2-ilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carbonitrila **19** (180 mg, rendimento 80%) como um pó branco.

15 **ENSAIOS BIOLÓGICOS**

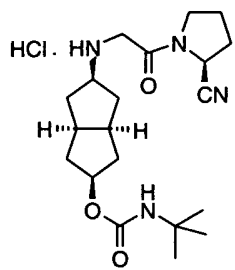
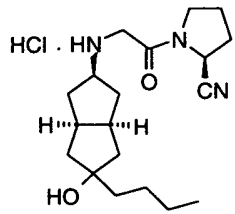
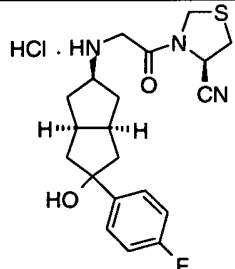
Ensaio de DPP IV de Inibição ativa

Para direcionar diretamente ao alvo DPP IV, o método de Detecção é o ensaio Luminescent químico, utilizando-se o Protease Assay Kit DPP IV-Glo® (cat. G8350) Promega company e Dipeptidilpeptidase IV, Human Placenta (cat. 317630) Calbiochem company. De acordo com o manual
20 do *kit*, esta invenção inspecionou a quantidade de cada reagente na quantidade experimental, correspondente de enzima DPPIV e métodos de detecção de quimioluminescência.

A invenção inspecionou a IC₅₀ das amostras-teste para dois tra-
25 tamentos paralelos, a taxa de inibição de compostos para DPP IV é medida e mostrada na tabela 1.

Tabela 1 Compostos para resultados de ensaio de inibição de DPP IV

Exemplo	Estrutura	IC ₅₀ (μM)
2		0,1269
3		0,0405
4		0,0613
5		0,0322
6		0,1211
7		0,2036

8		0,3257
10		0,0183
14		>2

Avaliação preliminar sobre a atividade hipoglicêmica de inibidores de DPPIV

- Os efeitos sobre a tolerância à glicose em camundongos ICR normais dos exemplos 15 e 16 foram determinados. Atividades hipoglicêmicas *in vivo* foram preliminarmente avaliados.

Fármacos-teste:

- Procedimento de preparação: os fármacos foram pesados com precisão e dissolvidos em água duas vezes destilada, bem misturados para obter suspensão de 0,5 mg/ml, em seguida diluídos em soluções incolores e claras cuja concentrações foram 0,15, 0,05 e 0,015 mg/ml.

Dose administrada: as doses orais foram 0,3, 1, 3, 10 mg/kg e o volume foi 20 ml/kg.

Controle positivo:

- Nome: LAF-237

Procedimento de preparação: os fármacos foram pesados com precisão e dissolvidos em água duas vezes destilada, bem misturados para obter suspensão de 0,5 mg/ml, em seguida diluídos em soluções incolores e

claras cujas concentrações foram 0,15, 0,05 e 0,015 mg/ml. As doses orais foram 0,3, 1, 3, 10 mg/kg e o volume foi 20 ml/kg.

Determinação de glicose de soro:

Kits de glicose foram utilizados na determinação de níveis de glicose de soro. Tirados 250 µl de fluido de enzima, em seguida adicionar 5 µl de soro. Estabelecer um tubo vazio (adicionando-se 5 µl destilado duas vezes) e o tubo-padrão (adicionando-se 5 µl de solução de glicose padrão) simultaneamente, bem misturados banho de água a 37°C durante 20 minutos. Ajustar em zero o valor com um tubo vazio. Os níveis de OD(505 nm) foram determinados.

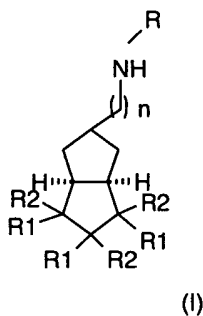
Nível de glicose de soro BG(mmol/l)= $OD_{\text{tubo de amostra}}/OD_{\text{tubo padrão}} \times 5,55$.

Conclusão:

Foi constatado que ambos os exemplos 15 e 16 têm boas atividades de inibidor de DPPIV *in vivo*, em que o exemplo 16 é ligeiramente melhor do que LAF-237.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de acordo com a fórmula (I) ou sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo:



em que:

- 5 R é selecionado do grupo consistindo em alquila, cicloalquila, haloalquila, arila, heteroarila, aminocarbonil alquila, amida alquila, heterociclo aminocarbonil alquila e aminoalquila, em que o heterociclo é selecionado do grupo consistindo em anel hetero de 5- ou 6-membros também substituído por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e halogênio;

- 15 R₁ e R₂ são cada independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, hidroxila, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -OR₄, -(CH₂CH₂O)_rR₆, -(CH₂)_mC(O)OR₄, -(CH₂)_mC(O)NR₄R₅, -(CH₂)_mOC(O)NR₄R₅, -C(O)R₄, -NR₆C(O)R₅, -NR₄C(O)OR₅, -OC(O)OR₄, -OC(O)NR₄R₅, -NC(O)NR₄R₅ e -NR₄R₅, em que a alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é também substituída por um ou mais grupos consistindo em alquila, halogênio, arila, hidroxila, amina, alquil amina, grupo amida, alcoxila, ariloxila, heterocicloalquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

- 20 em que R₁ e R₂ são ligados entre si com o átomo para formar um anel de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 3 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O e S, e o anel hetero de 3 a 8 membros desse modo formado é também substituído por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila,

haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_4R_5$;

R_4 e R_5 são cada independentemente selecionados do grupo
 5 consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila é também substituída por um ou mais grupos consistindo em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano,
 10 aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, trifluorometila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

enquanto isso, R_4 e R_5 são ligados entre si com o átomo N para formar o anel hetero de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 5 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados do grupo
 15 consistindo em N, O e S, e o anel de 3 a 8 membros desse modo formados são também substituídos por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e –
 20 NR_4R_5 ;

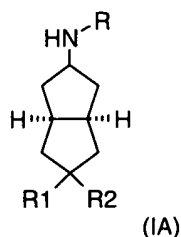
R_6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio ou alquila;

n é um número inteiro de 0 a 4;

r é um número inteiro de 1 a 6;

m é um número inteiro de 0 a 6.

25 2. Compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo de reivindicação 1, em que os compostos incluem a fórmula (IA) :



em que:

R é selecionado do grupo consistindo em alquila, cicloalquila, haloalquila, arila, heteroarila, aminocarbonil alquila, amida alquila, heterociclo aminocarbonil alquila e aminoalquila, em que o heterociclo é selecionado do grupo consistindo em anel hetero de 5 ou 6 membros também substituído por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e halogênio;

R₁ e R₂ são cada independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, hidroxila, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -OR₄, -(CH₂CH₂O)_rR₆, -(CH₂)_mC(O)OR₄, -(CH₂)_mC(O)NR₄R₅, -(CH₂)_mOC(O)NR₄R₅, -C(O)R₄, -NR₆C(O)R₅, -NR₄C(O)OR₅, -OC(O)OR₄, -OC(O)NR₄R₅, -NC(O)NR₄R₅ e -NR₄R₅, em que a alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é também substituída por um ou mais grupos consistindo em alquila, halogênio, arila, hidroxila, amina, alquil amina, grupo amida, alcoxila, ariloxila, heterocicloalquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

em que R₁ e R₂ são ligados entre si com o átomo para formar um anel de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 3 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O e S, e o anel hetero de 3 a 8 membros desse modo formado é substituído por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e -NR₄R₅;

R₄ e R₅ são cada independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila é também substituída por um ou mais grupos consistindo em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano,

aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, trifluorometila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

enquanto isso, R_4 e R_5 são ligados entre si com o átomo N para formar o anel hetero de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 5 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O e S, e o anel hetero de 3 a 8 membros desse modo formado é também substituído por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e –
 NR_4R_5 ;

R_6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio ou alquila;

r é um número inteiro de 1 a 6;

m é um número inteiro de 0 a 6.

3. Compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo de acordo com a reivindicação 1, em que:

R é heterociclo aminocarbonil alquila, em que o heterociclo é selecionado do grupo consistindo em anel hetero de 5 ou 6 membros também substituído por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e halogênio;

R_1 é hidrogênio ou hidroxila;

R_2 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, hidroxila, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-OR_4$, $-(CH_2CH_2O)_rR_6$, $-(CH_2)_mC(O)OR_4$, $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$, $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$, $-C(O)R_4$, $-NR_6C(O)R_5$, $-NR_4C(O)OR_5$, $-OC(O)OR_4$, $-OC(O)NR_4R_5$, $-NC(O)NR_4R_5$ e $-NR_4R_5$, em que a alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é também substituída por um ou mais grupos consistindo em alquila, halogênio, arila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, alcoxila, ariloxila, heterocicloalquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R_4 e R_5 são cada independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila é também substituída por um ou mais grupos consistindo em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, trifluorometila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

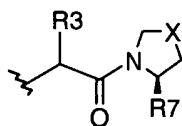
enquanto isso, R_4 e R_5 são ligados entre si com o átomo N para formar o anel hetero de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 5 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O e S, e o anel hetero de 3 a 8 membros desse modo formado é substituído por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_4R_5$;

R_6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio ou alquila;

r é um número inteiro de 1 a 6;

m é um número inteiro de 0-6.

4. Compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo de acordo com a reivindicação 1, em que R é a fórmula:



em que R_3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila é também substituída por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R_7 é selecionado do grupo consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heteroalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e halogênio;

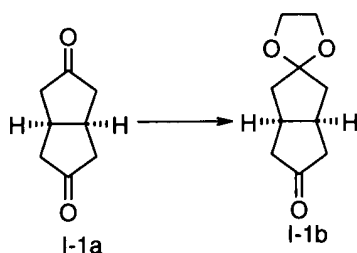
5 X é C, S ou O.

5. Compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo de reivindicação 1, em que n é 0.

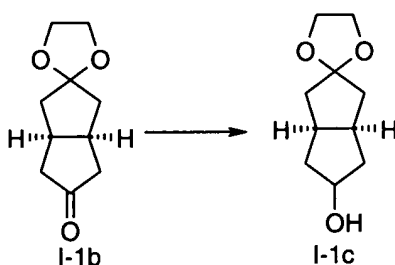
6. Compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo de acordo com a reivindicação 1, em que os compostos de fórmula (I) são na
10 forma livre farmaceuticamente aceitável e as formas de sais de adição de ácido, em que os sais compreendem os sais formados com os ácidos selecionados do grupo consistindo em ácido clorídrico, ácido metanossulfônico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido acético e ácido trifluoroacético.

15 7. Compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo de acordo com a reivindicação 6, em que os ácidos são ácido clorídrico ou ácido trifluoroacético.

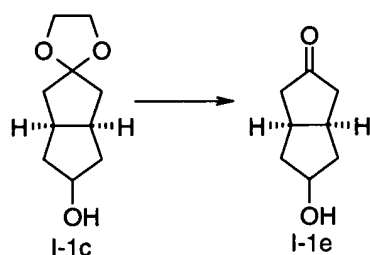
8. Processo de preparação dos compostos de fórmula (I) como definida na reivindicação 1, em que o processo de preparação compreende
20 as etapas de :



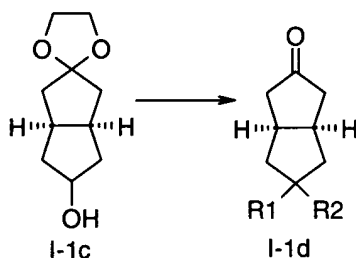
reagir o material de partida tetraidro-pentaleno-2,5-diona(I-1a) com etileno glicol e um catalisador de ácido p-toluenossulfônico através de refluxo no solvente de benzeno para fornecer 7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-ona protegido (I-1b);



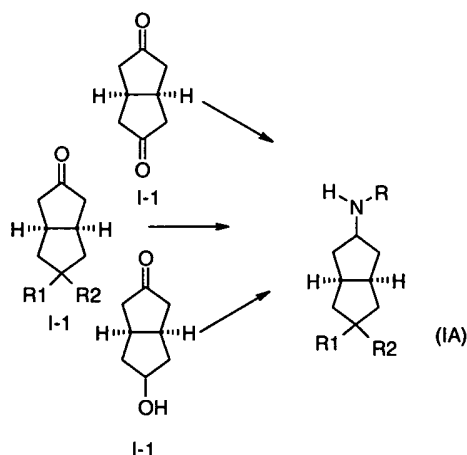
reduzir o 7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-ona obtido (I-1b) por NaBH_4 em temperatura ambiente para fornecer 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano (I-1c);



- 5 reagir o 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano obtido (I-1c) com ácido oxálico no solvente misto de acetato de etila e água para fornecer 5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona (I-1e);



- 10 ou reagir o 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano obtido (I-1c) com diferente isocianato e trimetilclorosilano em temperatura ambiente ou com diferente reagente Grignard no solvente de éter e em seguida acidificando-o também por 2N de ácido clorídrico para fornecer os compostos da fórmula (I-1d);



reagir os compostos de fórmula (I-1a) ou fórmula (I-1d) ou fórmula (I-1e) cada independentemente com diferente amina equivalente no solvente de metanol sob a presença de trietoxiboroidreto de sódio e trietilamina em temperatura ambiente para fornecer os compostos de fórmula (IA); em que:

- 5 R é selecionado do grupo consistindo em alquila, cicloalquila, haloalquila, arila, heteroarila, aminocarbonil alquila, amida alquila, heterociclo aminocarbonil alquila e aminoalquila, em que o heterociclo é selecionado do grupo consistindo em anel hetero de 5 ou 6 membros também substituído por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e halogênio;
- 10

- R₁ e R₂ são cada independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, hidroxila, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -OR₄, -(CH₂CH₂O)_rR₆, -(CH₂)_mC(O)OR₄, -
- 15 (CH₂)_mC(O)NR₄R₅, -(CH₂)_mOC(O)NR₄R₅, -C(O)R₄, -NR₆C(O)R₅, -NR₄C(O)OR₅, -OC(O)OR₄, -OC(O)NR₄R₅, -NC(O)NR₄R₅ e -NR₄R₅, em que a alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é também substituída por um ou mais grupos consistindo em alquila, halogênio, arila, hidroxila, amina, alquil amina, grupo amida, alcoxila, ariloxila, heterocicloalquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;
- 20

em que R₁ e R₂ são ligados entre si com o átomo para formar um anel de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 3 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N,

O e S, e o anel hetero de 3 a 8 membros desse modo formado é substituído por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_4R_5$;

R_4 e R_5 são cada independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila é também substituída por um ou mais grupos consistindo em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, trifluorometila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

enquanto isso, R_4 e R_5 são ligados entre si com o átomo N para formar o anel hetero de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 5 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O e S, e o anel hetero de 3 a 8 membros desse modo formado é também substituído por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_4R_5$;

R_6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio ou alquila;
 r é um número inteiro de 1 a 6;
 m é um número inteiro de 0 a 6.

9. Processo de preparação de acordo com a reivindicação 8, em que:

R é heterociclo aminocarbonil alquila, em que o heterociclo é selecionado do grupo consistindo em anel hetero de 5 ou 6 membros também substituído por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida,

aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e halogênio;

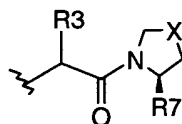
R_1 é hidrogênio ou hidroxila, e R_2 é selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, hidroxila, alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, $-OR_4$, $-(CH_2CH_2O)_rR_6$, $-(CH_2)_mC(O)OR_4$, $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$, $-(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$, $-C(O)R_4$, $-NR_6C(O)R_5$, $-NR_4C(O)OR_5$, $-OC(O)OR_4$, $-OC(O)NR_4R_5$, $-NC(O)NR_4R_5$ e $-NR_4R_5$, em que a alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é também substituída por um ou mais grupos consistindo em alquila, halogênio, arila, hidroxila, amina, alquil amina, grupo amida, alcoxila, ariloxila, heterocicloalquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R_4 e R_5 são cada independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila é também substituída por um ou mais grupos consistindo em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, trifluorometila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

enquanto isso, R_4 e R_5 são ligados entre si com o átomo N para formar o anel hetero de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 5 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O e S, e o anel hetero de 3 a 8 membros desse modo formados são substituídos por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_4R_5$;

R_6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio ou alquila;
 r é um número inteiro de 1 a 6;
 m é um número inteiro de 0 a 6.

10. Processo de preparação de acordo com a reivindicação 8, em que R é a fórmula



em que, R₃ é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila é também substituída por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R₇ é selecionado do grupo consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heteroalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e halogênio;

X é C, S ou O.

11. Processo de preparação de acordo com a reivindicação 8, em que o processo de preparação também compreende que os compostos obtidos de fórmula (IA) através de purificação são diretamente reagidos com ácidos no solvente de éter sob um banho de água gelada para fornecer o sal de adição de ácido do mesmo.

12. Processo de preparação de acordo com a reivindicação 8, em que o processo de preparação também compreende que os compostos obtidos de fórmula (IA) são reagidos com dicarbonato de diterc-butila para proteger átomo de nitrogênio, purificados os compostos por cromatografia de coluna de sílica-gel, em seguida reagidos com ácido no solvente de éter sob um banho de água gelada para fornecer o sal de adição de ácido do mesmo.

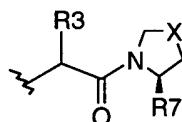
13. Processo de preparação de acordo com a reivindicação 11 ou 12, em que os ácidos são ácido clorídrico, ácido metanossulfônico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido acético ou ácido trifluoroacético.

14. Processo de preparação de reivindicações 11 ou 12, em que os ácidos são ácido clorídrico ou ácido trifluoroacético.

15. Processo de preparação de acordo com a reivindicação 8, em que os compostos de fórmula (I-1a) ou fórmula (I-1d) ou fórmula (I-1e) são cada independentemente reagidos com RNH_2 equivalente no solvente de metanol sob a presença de trietoxiboroidreto de sódio e trietilamina em temperatura ambiente para fornecer os compostos de fórmula (IA); em que

R é selecionado do grupo consistindo em alquila, cicloalquila, haloalquila, arila, heteroarila, aminocarbonil alquila, amida alquila, heterociclo aminocarbonil alquila e aminoalquila, em que o heterociclo é selecionado do grupo consistindo em anel hetero de 5 ou 6 membros também substituído por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico e halogênio;

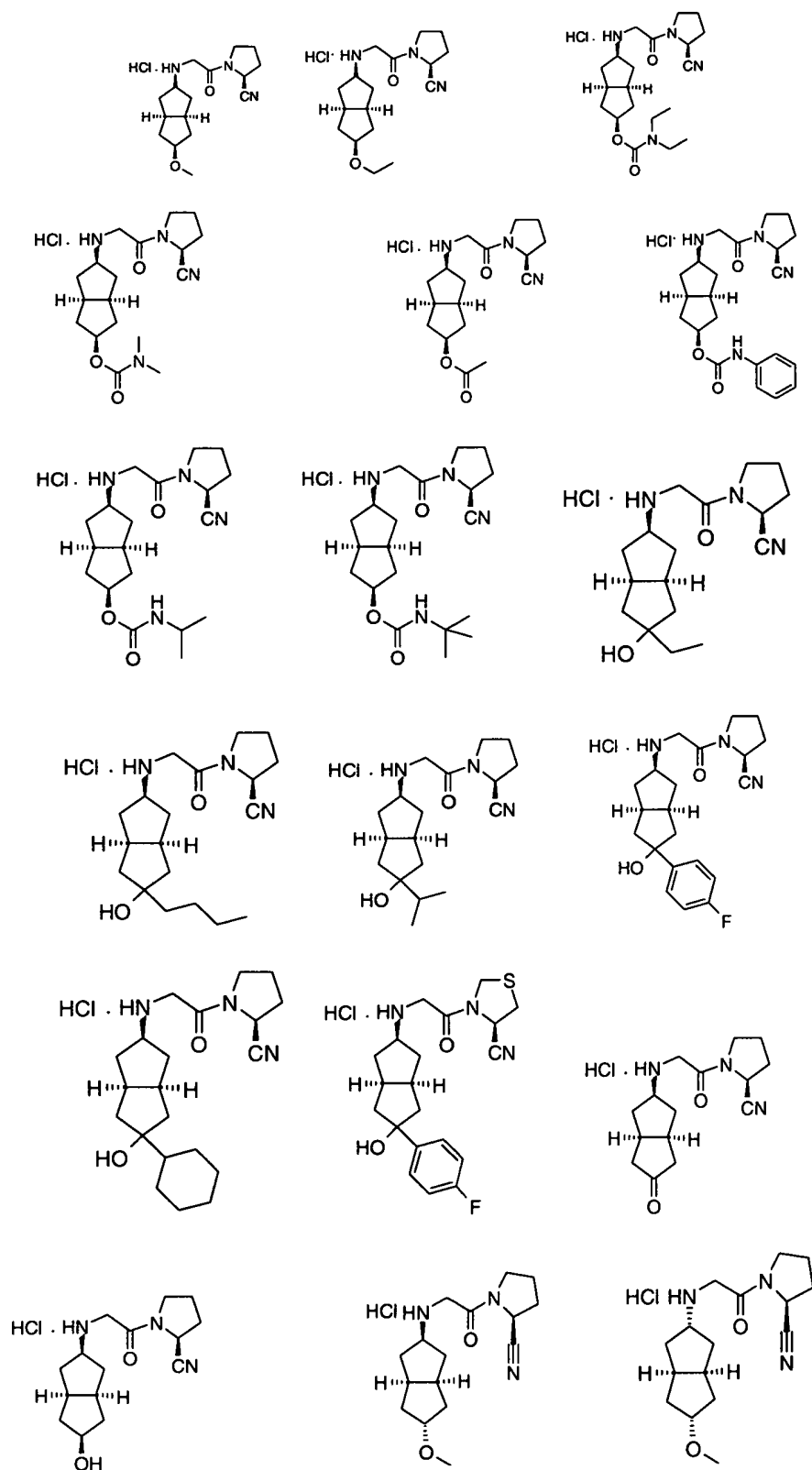
16. Processo de preparação de acordo com a reivindicação 15, em que R é a fórmula

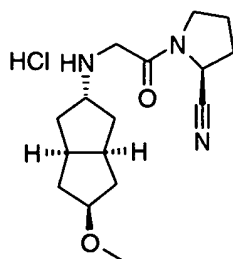


em que, R_3 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila é também substituída por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, ácido carboxílico e éster carboxílico; R_7 é selecionado do grupo consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heteroarila, ácido carboxílico, éster carboxílico e halogênio;

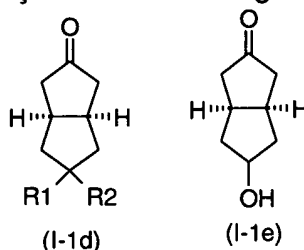
X é C, S ou O.

17. Compostos ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo de acordo com a reivindicação 1, em que os compostos são selecionados do grupo consistindo em:





18. Compostos como intermediários na síntese de compostos como definidos na reivindicação 1 tendo a seguinte fórmula (I-1d) ou (I-1e):



em que:

R_1 e R_2 são cada independentemente selecionados do grupo

5 consistindo em alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -
 OR_4 , $-(CH_2CH_2O)_rR_6$, $-(CH_2)_mC(O)OR_4$, $-(CH_2)_mC(O)NR_4R_5$, -
 $(CH_2)_mOC(O)NR_4R_5$, $-C(O)R_4$, $-NR_6C(O)R_5$, $-NR_4C(O)OR_5$, $-OC(O)OR_4$, -
 $OC(O)NR_4R_5$, $-NC(O)NR_4R_5$ ou $-NR_4R_5$, em que a alquila, cicloalquila, hete-
 rocicloalquila, arila ou heteroarila é também substituída por um ou mais

10 grupos consistindo em alquila, halogênio, arila, hidroxila, amina, alquil amina,
 grupo amida, alcoxila, ariloxila, heterocicloalquila, ácido carboxílico e éster
 carboxílico;

R_4 e R_5 são cada independentemente selecionados do grupo

15 consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heteroci-
 cloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalqui-
 la é também substituída por um ou mais grupos consistindo em alquila, ci-
 cloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila,
 halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano,
 aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, trifluoro-

20 metila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

enquanto isso, R_4 e R_5 são ligados entre si com o átomo N para formar o anel hetero de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 5 a 8 membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados do grupo

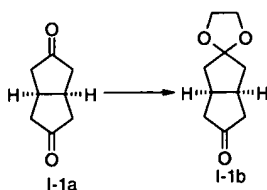
- consistindo em N, O e S, e o anel hetero de 3 a 8 membros desse modo formado é substituído por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_4R_5$;

R_6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio ou alquila;

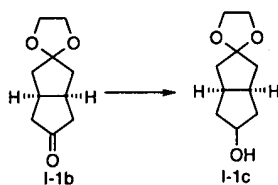
r é um número inteiro de 1 a 6;

m é um número inteiro de 0 a 6.

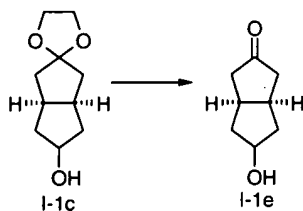
19. Processo de preparação dos compostos de fórmula (I-1d) ou (I-1e) como definidos na reivindicação 18: compreendendo as seguintes etapas de:



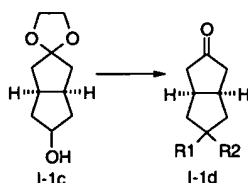
- reagir o material de partida tetrahidro-pentaleno-2,5-diona(I-1a) com etileno glicol e um catalisador de ácido p-toluenossulfônico através de refluxo no solvente de benzeno para fornecer 7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-ona protegido (I-1b);



reduzindo o 7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano-3-ona obtido (I-1b) por $NaBH_4$ em temperatura ambiente para fornecer 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano (I-1c);



reagir o 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano obtido (I-1c) com ácido oxálico no solvente misto de acetato de etila e água para fornecer 5-hidróxi-hexaidro-pentalen-2-ona (I-1e);



ou reagir o 3-hidróxi-7,7-(etilideno acetal)biciclo[3.3.0]octano obtido (I-1c) com diferente isocianato e trimetilclorosilano em temperatura ambiente ou com diferente reagente Grignard no solvente de éter e em seguida acidificando-o também por 2N de ácido clorídrico para fornecer os compostos da fórmula (I-1d);

em que:

R₁ e R₂ são cada independentemente selecionados do grupo consistindo em alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, -OR₄, -(CH₂CH₂O)_rR₆, -(CH₂)_mC(O)OR₄, -(CH₂)_mC(O)NR₄R₅, -(CH₂)_mOC(O)NR₄R₅, -C(O)R₄, -NR₆C(O)R₅, -NR₄C(O)OR₅, -OC(O)OR₄, -OC(O)NR₄R₅, -NC(O)NR₄R₅ e -NR₄R₅, em que a alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila ou heteroarila é também substituída por um ou mais grupos consistindo em alquila, halogênio, arila, hidroxila, amina, alquil amina, grupo amida, alcoxila, ariloxila, heterocicloalquila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

R₄ e R₅ são cada independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, alquila, cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, em que a alquila, cicloalquila, arila, heteroarila ou heterocicloalquila é também substituída por um ou mais grupos consistindo em alquila, cicloalquila, arila, heteroarila, alcoxila, cicloalcoxila, ariloxila, heteroariloxila, halogênio, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, heterocicloalcoxila, trifluorometila, ácido carboxílico e éster carboxílico;

enquanto isso, R₄ e R₅ são ligados entre si com o átomo N para formar o anel hetero de 3 a 8 membros, em que o anel hetero de 5 a 8

membros também contém um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O e S, e o anel hetero de 3 a 8 membros desse modo formados são substituídos por um ou mais grupos consistindo em alquila, arila, heteroarila, haloalquila, haloalcoxila, hidroxila, amina, alquilamino, grupo amida, aminocarbonila, ciano, alcoxila, ariloxila, aminoalquila, hidroxialquila, heterocicloalquila, ácido carboxílico, éster carboxílico, halogênio e $-NR_4R_5$;

R_6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio ou alquila;

r é um número inteiro de 1 a 6;

m é um número inteiro de 0 a 6.

10 20. Composição farmacêutica compreendendo um composto ou sal do mesmo em uma dose terapêutica eficaz como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, 17, bem como veículo farmaceuticamente aceitável.

15 21. Uso dos compostos ou sais do mesmo como definidos na reivindicação 1, na preparação de um medicamento como um inibidor de dipeptidil peptidase IV (DPPIV).

22. Uso da composição como definida na reivindicação 20, na preparação de um medicamento como um inibidor dipeptidil peptidase IV (DPPIV).

A presente invenção refere-se a novos derivados de dicitloocta-
5 no representados pela fórmula geral (I),