



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

(11) PI 0210866-6 B1

(22) Data do Depósito: 05/07/2002

(45) Data de Concessão: 05/07/2016



(54) Título: COMPOSTOS BETA-AMINO TETRA-HIDROIMIDAZO (1,2-A) PIRAZINA E TETRA-HIDROTRIAZOLO (4,3-A) PIRAZINA, USOS DOS MESMOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; A61K 31/4985; A61P 3/10

(30) Prioridade Unionista: 06/07/2001 US 60/303474

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

(72) Inventor(es): SCOTT D. EDMONDSON, MICHAEL H. FISHER, DOOSEOP KIM, MALCOLM MACCOSS, EMMA R. PARMEE, ANN E. WEBER, JINYOU XU

“COMPOSTOS BETA-AMINO TETRA-HIDROIMIDAZO (1,2-A)
PIRAZINA E TETRA-HIDROTRIAZOLO (4,3-A) PIRAZINA, USOS
DOS MESMOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

5 Diabetes refere-se a um processo doentio derivado de
múltiplos fatores causativos e é caracterizado por níveis elevados de
glicose plasmática ou hiperglicemia no estado de jejum ou após a
administração de glicose durante um teste de tolerância à glicose oral.
Hiperglicemia persistente ou incontrolada está associada com
10 mortalidade e morbidade prematuras e aumentadas. Com freqüência a
homeostasia de glicose anormal está associada tanto direta quanto
indiretamente com alterações do metabolismo de lipídeo, de
lipoproteína e de apolipoproteína e com outra doença hemodinâmica e
metabólica. Portanto os pacientes com diabetes mellitus de tipo 2
15 estão sob risco especialmente aumentado de complicações
macrovasculares e microvasculares, incluindo doença cardíaca
coronariana, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica,
hipertensão, nefropatia, neuropatia, e retinopatia. Portanto, o controle
terapêutico de homeostasia de glicose, o metabolismo de lipídeo e a
20 hipertensão são criticamente importantes no manejo clínico e no
tratamento do diabetes mellitus.

Há duas formas geralmente reconhecidas de diabetes. Em
diabetes tipo 1, ou diabetes mellitus dependente de insulina (IDDM),
os pacientes produzem pouca ou nenhuma insulina, o hormônio que
25 regula a utilização de glicose. Em diabetes tipo 2, ou diabetes mellitus
independente de insulina (NIDDM), os pacientes com freqüência
possuem níveis de insulina plasmática que são iguais ou até mesmo
elevados comparados com os dos indivíduos não diabéticos; contudo,
estes pacientes têm desenvolvido uma resistência ao efeito
30 estimulante de insulina sobre o metabolismo de lipídeo e de glicose em

tecidos principais sensíveis à insulina, que são músculo, fígado e tecidos adiposos, e os níveis de insulina plasmática, embora elevados, são insuficientes para suplantarem a resistência à insulina pronunciada.

- 5 A resistência à insulina não é principalmente devido a um número diminuído de receptores de insulina mas a um defeito de ligação de receptor de pós-insulina que ainda não está entendido. Esta resistência à responsividade à insulina resulta em insuficiente ativação por insulina da captação, oxidação e armazenagem de glicose em músculo e
- 10 inadequada repressão por insulina da lipólise em tecido adiposo e da produção e secreção de glicose no fígado.

- Os tratamentos disponíveis para diabetes tipo 2, que não têm mudado substancialmente em muitos anos, têm limitações reconhecidas. Embora exercício físico e reduções na ingestão
- 15 dietética de calorias melhorarão dramaticamente a condição de diabetes, a aceitação deste tratamento é muito insatisfatória por causa dos estilos de vida sedentária bem arraigados e do consumo excessivo de alimento, especialmente de alimentos contendo quantidades elevadas de gordura saturada. O aumento do nível
- 20 plasmático de insulina pela administração de sulfonil-uréias (por exemplo, tolbutamida e glipizida) ou meglitinida, que estimulam as células β pancreáticas para secretarem mais insulina, e/ou por injeção de insulina quando as sulfonil-uréias ou meglitinida se tornam ineficazes, pode resultar em concentrações de
- 25 insulina suficientemente altas para estimularem os tecidos muito resistentes à insulina. Contudo, níveis perigosamente baixos de glicose plasmática podem resultar da administração de insulina ou de

secretagogos (sulfonil-uréias ou meglitinida), e pode ocorrer um nível aumentado de resistência à insulina devido aos níveis de insulina plasmática ainda maiores. As biguanidas aumentam a sensibilidade à insulina resultando em alguma correção da hiperglicemia. Entretanto, as duas biguanidas, fenformina e metformina, podem induzir acidose láctica e náusea/diarréia. A metformina possui menos efeitos colaterais do que a fenformina e é freqüentemente prescrita para o tratamento de diabetes tipo 2.

As glitazonas (isto é 5-benzil-tiazolidina-2,4-dionas) são uma classe de compostos mais recentemente descrita com potencial para melhorar muitos sintomas de diabetes tipo 2. Estes agentes substancialmente aumentam a sensibilidade à insulina em músculo, fígado e tecido adiposo em vários modelos em animal de diabetes tipo 2 resultando em correção parcial ou completa dos níveis plasmáticos elevados de glicose sem ocorrência de hipoglicemia. As glitazonas que estão correntemente comercializadas são agonistas do receptor ativado proliferativo de peroxissoma (PPAR), principalmente o subtipo PPAR-gama. Em geral se acredita que o agonismo PPAR-gama é responsável pela sensibilização à insulina melhorada que é observada com as glitazonas. Agonistas de PPAR mais novos que estão sendo testados para o tratamento de diabetes tipo II são agonistas do subtipo alfa, gama ou delta, ou uma combinação destes, e em muitos casos são quimicamente diferentes das glitazonas (isto é, são tiazolidinadionas). Efeitos colaterais sérios (isto é, toxicidade hepática) têm ocorrido com algumas glitazonas, tal como troglitazona.

Métodos adicionais de tratamento da doença ainda estão sob investigação. Novas abordagens bioquímicas que têm sido recentemente introduzidas ou ainda estão sob desenvolvimento incluem o tratamento com inibidores de alfa-glicosidase (por exemplo acarbose) e inibidores de proteína tirosina-fosfatase-1B (PTB-1B).

IV (“DP-IV” ou “DPP-IV”) também estão sob investigação como drogas que podem ser úteis no tratamento de diabetes, e particularmente de diabetes tipo 2. Veja por exemplo WO 97/40832, 97/40832, WO 98/19998, Patente U.S. 5.939.560, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6 (10), 1163-1166 (1996); e *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6 (22), 2745-2748 (1996). A utilidade de inibidores de DP-IV no tratamento de diabetes tipo 2 baseia-se no fato de que DP-IV *in vivo* prontamente inativa peptídeo-1 semelhante a glicagônio (GLP-1) e peptídeo inibidor gástrico (GIP). GLP-1 excipiente estabilizador GIP são incretinas e são produzidos quando alimento é consumido. As incretinas estimulam a produção de insulina. A inibição de DP-IV acarreta a inativação diminuída das incretinas, e isto por sua vez resulta em efetividade aumentada das incretinas na estimulação da produção de insulina pelo pâncreas. A inibição de DP-IV portanto resulta em um nível aumentado de insulina sérica. Vantajosamente, visto que as incretinas são produzidas pelo corpo apenas quando alimento é consumido, não é esperado que a inibição de DP-IV aumente o nível de insulina em instantes apropriados, tais como entre as refeições, que podem acarretar açúcar sanguíneo excessivamente baixo (hipoglicemia). Portanto é esperado que a inibição de DP-IV aumente a insulina sem elevar o risco de hipoglicemia, que é um efeito colateral perigoso associado com o uso de secretagogos de insulina.

Os inibidores de DP-IV também possuem outras utilidades terapêuticas, como aqui discutidas. Os inibidores de DP-IV não têm sido estudados extensivamente até o presente, especialmente para utilidades diferentes do diabetes. Novos compostos são necessários de modo que inibidores de DP-IV melhorados possam ser encontrados para o tratamento de diabetes e potencialmente de outros diabetes e condições.

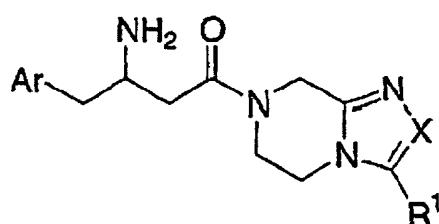
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se aos compostos que são

são úteis no tratamento ou na prevenção de doenças nas quais a enzima dipeptidil-peptidase-IV está envolvida, tais como diabetes e particularmente diabetes tipo 2. A invenção também se refere às composições farmacêuticas compreendendo estes compostos e ao uso destes compostos e destas composições na prevenção ou no tratamento de tais doenças nas quais a enzima dipeptidil-peptidase-IV está envolvida.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se aos compostos de Fórmula I:



I

na qual:

Ar é fenila que está não substituída ou substituída com 1-5 de R³, sendo que R³ é independentemente selecionado do grupo consistindo de:

(1) halogênio,

(2) C₁₋₆-alquila, que é linear ou ramificada e está não substituída ou substituída com 1-5 halogênios,

(3) OC₁₋₆-alquila, que é linear ou ramificada e está não substituída ou substituída com 1-5 halogênios,

(4) CN;

X é selecionado do grupo consistindo de:

(1) N, e

(2) CR²;

R¹ e R² são independentemente selecionados do grupo consistindo de:

(1) hidrogênio,

(3) C_{1-10} -alquila, que é linear ou ramificada e está não substituída ou substituída com 1-5 halogênios, ou fenila, que está substituída ou não substituída com 1-5 substituintes independentemente selecionados de halogênio, CN, OH, R^4 , OR^4 , $NHSO_2R^4$, SO_2R^4 , CO_2H , e CO_2C_{1-6} -alquila, sendo que CO_2C_{1-6} -alquila é linear ou ramificada,

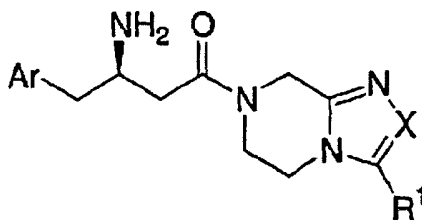
(4) fenila que está substituída ou não substituída com 1-5 substituintes independentemente selecionados de halogênio, CN, OH, R^4 , OR^4 , $NHSO_2R^4$, SO_2R^4 , CO_2H , e CO_2C_{1-6} -alquila, sendo que CO_2C_{1-6} -alquila é linear ou ramificada, e

(6) um heterociclo de 5 ou 6 membros que pode ser saturado ou insaturado compreendendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de N, S e O, o heterociclo estando não substituído ou substituído com 1-3 substituintes independentemente selecionados de oxo, OH, halogênio, C_{1-6} -alquila e OC_{1-6} -alquila, sendo que C_{1-6} -alquila e OC_{1-6} -alquila são lineares ou ramificadas e estão opcionalmente substituídas com 1-5 halogênios;

R^4 é C_{1-6} -alquila, que é linear ou ramificada e que está não substituída ou substituída com 1-5 grupos independentemente selecionados de halogênio, CO_2H , e CO_2C_{1-6} -alquila, sendo que CO_2C_{1-6} -alquila é linear ou ramificada;

e seu sais farmaceuticamente aceitáveis e seus diastereoisômeros individuais.

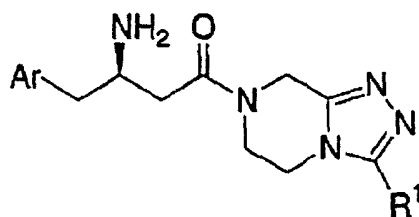
Uma modalidade da presente invenção inclui compostos de fórmula Ia:



na qual X, Ar e R¹ são como aqui definidos;

e seu sais farmaceuticamente aceitáveis e seus diastereoisômeros individuais.

5 Outra modalidade da presente invenção inclui compostos de fórmula Ib:

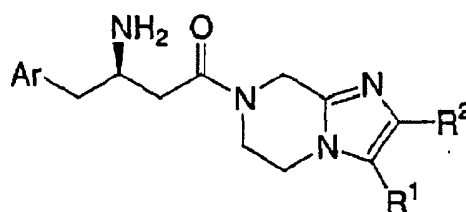


Ib

na qual Ar e R¹ são como aqui definidos;

e seu sais farmaceuticamente aceitáveis e seus diastereoisômeros individuais.

10 Outra modalidade da presente invenção inclui compostos de fórmula Ic:



Ic

na qual Ar, R¹ e R² são como aqui definidos;

e seu sais farmaceuticamente aceitáveis e seus diastereoisômeros individuais.

15 Na presente invenção é preferido que Ar seja fenila que está não substituída ou substituída com 1-5 substituintes que são independentemente selecionados do grupo consistindo de:

(1) flúor,

Na presente invenção é mais preferido que Ar seja selecionada do grupo consistindo de:

- (1) fenila,
- (2) 2-fluorofenila,
- 5 (3) 3,4-difluorofenila,
- (4) 2,5-difluorofenila,
- (5) 2,4,5-trifluorofenila,
- (6) 2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenila, e
- (7) 4-bromo-2,5-difluorofenila.

10 Na presente invenção é preferido que R¹ seja selecionado do grupo consistindo de:

- (1) hidrogênio, e
- (2) C₁₋₆-alquila, que é linear ou ramificada e está não substituída ou substituída com fenila ou 1-5 flúor,

15 Na presente invenção é mais preferido que R¹ seja selecionado do grupo consistindo de:

- (1) hidrogênio,
- (2) metila,
- (3) etila,
- 20 (4) CF₃,
- (5) CH₂CF₃,
- (5) CF₂CF₃
- (6) fenila, e
- (7) benzila.

25 Na presente invenção é mais preferido que R¹ seja selecionado do grupo consistindo de:

- (1) hidrogênio,
- (2) metila,

(4) CF_3 , e

(5) CH_2CF_3 .

Na presente invenção é ainda mais preferido que R^1 hidrogênio ou CF_3 .

5 Na presente invenção é preferido que R^2 seja selecionado de:

(1) hidrogênio,

(2) C_{1-6} -alquila, que é linear ou ramificada e está não substituída ou substituída com 1-5 flúor,

10 (3) fenila, que está não substituída ou substituída com 1-3 substituintes independentemente selecionados de flúor, CF_3 , e OCF_3 .

Na presente invenção é mais preferido que R^2 seja selecionado do grupo consistindo de:

(1) hidrogênio,

(2) metila,

15 (3) etila,

(4) CF_3 ,

(5) CH_2CF_3 ,

(5) CF_2CF_3 ,

(6) fenila,

20 (7) (4-metóxi)-fenila,

(8) (4-trifluorometóxi)-fenila,

(9) 4-fluorofenila, e

(10) 3,4-difluorofenila.

25 Na presente invenção é ainda mais preferido que R^2 seja CF_3 ou CF_2F_3 .

Na presente invenção é preferido que R^3 seja F, Br ou CF_3 .

Os compostos da presente invenção podem conter um ou mais centros assimétricos e podem portanto ocorrer como racematos e misturas

diastereoisômeros individuais. Os compostos da presente invenção possuem um centro assimétrico no átomo de carbono beta. Centros assimétricos adicionais podem estar presentes dependendo da natureza dos vários substituintes na molécula. Cada tal centro assimétrico independentemente
5 produzirá dois isômeros ópticos e é intencionado que todos os possíveis isômeros ópticos e diastereoisômeros nas misturas e como compostos puros ou parcialmente purificados estejam incluídos no âmbito desta invenção. A presente invenção compreende todas as tais formas isoméricas destes compostos.

10 Alguns dos compostos aqui descritos contêm ligações duplas olefinicas, e a não ser que seja indicado de outro modo, incluem isômeros geométricos tanto E quanto Z.

Alguns dos compostos aqui descritos podem existir como tautômeros, que possuem diferentes pontos de ligação de hidrogênio
15 acompanhados por um ou mais deslocamentos de ligação dupla. Por exemplo, uma cetona e sua forma de enol são tautômeros ceto-enol. Os tautômeros individuais bem como suas misturas abrangem os compostos da presente invenção.

A fórmula I mostra a estrutura da classe de compostos sem
20 estereoquímica preferida. Fórmula Ia mostra a estereoquímica preferida no átomo de carbono que está ligado no grupo amina do beta-aminoácido do qual estes grupos são preparados.

As sínteses independentes destes diastereoisômeros ou suas
preparações cromatográficas podem ser obtidas como conhecidas na técnica
25 por modificação rotineira da metodologia aqui descrita. Sua estereoquímica absoluta pode ser determinada por cristalografia de raios X de produtos cristalinos ou de intermediários cristalinos que são derivados, se necessário, com um reagente contendo um centro assimétrico de configuração absoluta

Se desejado, as misturas racêmicas dos compostos podem ser separadas de modo que os enantiômeros individuais sejam isolados. A separação pode ser conduzida por métodos bem conhecidos na técnica, tais como o acoplamento de uma mistura racêmica de compostos em um composto enantiomericamente puro para formar uma mistura diastereoisomérica, seguida pela separação de diastereoisômeros individuais por métodos padrão, tais como cromatografia ou cristalização fracionada. A reação de acoplamento é com frequência a formação de sais usando uma base ou um ácido enantiomericamente puro. Os derivados diastereoisoméricos podem ser então convertidos em enantiômeros puros por clivagem do resíduo quiral adicionado. A mistura racêmica dos compostos também pode ser separada diretamente por métodos cromatográficos utilizando fases estacionárias quirais, cujos métodos são bem conhecidos na técnica.

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

O termo “sais farmaceuticamente aceitáveis” refere-se aos sais preparados a partir de ácidos ou bases atóxicos farmaceuticamente aceitáveis incluindo bases orgânicas ou inorgânicas e ácidos orgânicos ou inorgânicos. Sais derivados de bases inorgânicas incluem sais de alumínio, de amônio, de cálcio, de cobre, férrico, ferroso, de lítio, de magnésio, sais mangânicos, manganoso, de potássio, de sódio, de zinco, e semelhantes. Particularmente preferidos são os sais de amônio, de cálcio, de magnésio, de potássio, e de sódio. Tais na forma sólida podem existir em mais do que uma estrutura cristalina, e também podem estar na forma de hidratos. Sais derivados de bases atóxicas orgânicas farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias, e terciárias, de aminas substituídas incluindo aminas

básicas, tais como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenzil-etilenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanol-amina, etilenodiamina, N-etil-morfolina, N-etil-piperidina, glicamina, glicosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglicamina, 5 morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, e semelhantes.

Quando o composto da presente invenção for básico, sais poderão ser preparados a partir de ácidos atóxicos farmacologicamente 10 aceitáveis, incluindo ácidos orgânicos e inorgânicos. Tais ácidos incluem os ácido acético, benzeno-sulfônico, benzoico, canforo-sulfônico, cítrico, etano-sulfônico, fumárico, glicônico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, láctico, maleico, málico, mandélico, metano-sulfônico, místico, nítrico, pamóico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-tolueno- 15 sulfônico, e semelhantes. Particularmente preferidos são os ácidos cítrico, bromídrico, clorídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico, e tartárico.

Será entendido que, como aqui usadas, as referências aos compostos de fórmula I significam a inclusão também dos sais farmacologicamente aceitáveis.

20 Como apreciado por aquelas pessoas experientes na técnica, halo ou halogênio como aqui usados são intencionados para incluir flúor, cloro, bromo e iodo. Semelhantemente, C₁₋₈, como em C₁₋₈-alquila é definido para identificar o grupo como possuindo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 carbonos em um arranjo linear ou ramificado, de tal modo que C₁₋₈-alquila inclui metila, 25 etila, n-propila, isopropila, n-butila, iso-butila, terc-butila, pentila, hexila, heptila, e octila. Igualmente, C₀, como em C₀-alquila, é definido para identificar a presença de uma ligação covalente direta. Um grupo que é designado como estando independentemente substituído com substituintes

substituintes. O termo “heterociclo” como aqui usado é intencionado para incluir sistemas de anel de 5 ou 6 membros que estão dentro da seguinte lista: benzimidazolila, benzodioxanila, benzofuranila, benzopirazolila, benzotiadiazolila, benzotriazolila, benzotiofenila, benzoxadiazolila, benzoxazolila, carbazolila, carbolinila, cromanila, cinolinila, furanila, imidazolila, indolinila, indolila, indolazinila, indazolila, isobenzofuranila, isoindolila, isoquinolila, isotiazolila, isoxazolila, naftiridinila, oxadiazolila, oxazolila, pirazinila, pirazolila, piridopiridinila, piridazinila, piridila, pirimidila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila, quinoxalinila, tetrazolila, tiadiazolila, tiazolidinila, tiazolila, tienila, triazolila, azetidinila, 1,4-dioxanila, hexa-hidro-azepinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, tiomorfolinila, di-hidro-benzimidazolila, di-hidro-benzofuranila, di-hidro-benzotiofenila, di-hidro-benzoxazolila, di-hidro-furanila, di-hidro-imidazolila, di-hidro-indolila, di-hidro-isooxazolila, di-hidro-isotiazolila, di-hidro-oxadiazolila, di-hidro-oxazolila, di-hidro-pirazinila, di-hidro-pirazolila, di-hidro-piridinila, di-hidro-pirimidinila, di-hidro-pirrolila, di-hidro-quinolinila, di-hidro-tetrazolila, di-hidro-tiadiazolila, di-hidro-tiazolila, di-hidro-tienila, di-hidro-triazolila, di-hidro-azetidinila, metilenodioxibenzoíla, tetra-hidro-furanila, tetra-hidro-imidazolila, tetra-hidro-isoquinolinila, e tetra-hidro-tienila.

Exemplificação da invenção é o uso dos compostos descritos nos Exemplos e aqui.

Compostos específicos dentro da presente invenção incluem um composto que é selecionado do grupo consistindo de compostos descritos nos Exemplos seguintes e seus sais farmacêuticamente aceitáveis e seus diastereoisômeros individuais.

Os presentes compostos são úteis em um método de inibição da enzima dipeptidil-peptidase-IV em um paciente tal como um mamífero

quantidade efetiva do composto. A presente invenção refere-se ao uso de compostos aqui descritos como inibidores da atividade da enzima dipeptidil-peptidase-IV.

Em adição aos primatas, tais como humanos, uma variedade de outros mamíferos pode ser tratada de acordo com o método da presente invenção. Por exemplo, mamíferos incluindo, mas não se limitando a, vacas, ovelhas, cabras, cavalos, cães, gatos, porquinhos-da-índia, ratos ou outras espécies bovina, ovina, eqüina, canina, felina, rodente ou murina podem ser tratadas. Contudo, o método também pode ser praticado em outras espécies, tais como espécie aviária (por exemplo, galinhas).

A presente invenção refere-se em adição a um método para a manufatura de um medicamento para a inibição da atividade da enzima dipeptidil-peptidase-IV em humanos e em animais compreendendo a combinação de um composto da presente invenção com um diluente ou veículo farmacêutico.

O indivíduo tratado nos presentes métodos é em geral um mamífero, preferivelmente um ser humano, macho ou fêmea, no qual a inibição da atividade da enzima dipeptidil-peptidase-IV é desejada. O termo “quantidade terapeuticamente efetiva” significa a quantidade do presente composto que gerará a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou humano que estiver sendo almejada pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico.

O termo “composição” como aqui usado é intencionado para incluir um produto compreendendo os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, bem como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. Tal termo em relação à composição farmacêutica, é intencionado para incluir um produto compreendendo o(s) ingrediente(s)

qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, da combinação, complexação ou agregação de quaisquer dois ou mais dos ingredientes, ou da dissociação de um ou mais dos ingredientes, ou de outros tipos de reações ou interações de um ou mais dos ingredientes. Conseqüentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem qualquer composição feita pela mistura de um composto da presente invenção e um veículo farmacêuticamente aceitável. “Farmacêuticamente aceitável” significa que o veículo, diluente ou excipiente tem que ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não ser prejudicial para seu recipiente.

Os termos “administração de” e ou “administração a” de um composto devem ser entendidos com o significado de provisão de um composto da invenção ou de uma pró-droga de um composto da invenção ao indivíduo necessitando de tratamento.

A utilidade dos compostos de acordo com a presente invenção como inibidores da atividade de enzima dipeptidil-peptidase-IV pode ser demonstrada por metodologia conhecida na técnica. As constantes de inibição são determinadas como segue. Um ensaio fluorométrico contínuo é empregado com o substrato Gly-Pro-AMC, que é clivado por DP-IV para liberar o grupo de saída AMC fluorescente. Os parâmetros cinéticos que descrevem esta reação são os seguintes: $K_m = 50 \mu\text{M}$; $k_{cat} = 75 \text{ s}^{-1}$; $k_{cat}/K_m = 1,5 \times 10^{-6} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. Uma reação típica contém aproximadamente 50 pM de enzima, 50 μM de Gly-Pro-AMC, e solução-tampão (100 mM de HEPES, pH 7,5, 0,1 mg/mL de BSA) em um volume de reação total de 100 μL . A liberação de AMC é monitorada continuamente em um fluorômetro de placa de 96 cavidades usando um comprimento de onda de excitação de 360 nm e um comprimento de onda de emissão de 460 nm. Sob estas condições, aproximadamente 0,8 μM de AMC é produzido em 30 minutos a 25 graus C. A enzima usada nestes estudos foi proteína humana solúvel (domínio de

de expressão de baculovírus (Bac-To-Bac, Gibco BRL). Foi verificado que as constantes cinéticas para a hidrólise de Gly-Pro-AMC e GLP-1 estavam de acordo com os valores da literatura para a enzima nativa. Para medir as constantes de dissociação para compostos, soluções de inibidor em DMSO foram adicionadas nas reações contendo enzima e substrato (concentração de DMSO final é 1%). Todos os experimentos foram conduzidos na temperatura ambiente usando as condições de reação padrão descritas acima. Para determinar as constantes de dissociação (K_i), as velocidades de reação foram ajustadas por regressão não-linear à equação de Michaelis-Mentom para inibição competitiva. Os erros na reprodução das constantes de dissociação são tipicamente menores do que duas vezes.

Em particular, os compostos dos exemplos seguintes tiveram atividade na inibição da enzima dipeptidil-peptidase-IV nos ensaios acima mencionados, em geral com uma IC_{50} menor do que cerca de 1 μ M. Um tal resultado é indicativo da atividade intrínseca dos compostos em uso como inibidores da atividade de enzima dipeptidil-peptidase-IV.

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

Conseqüentemente, os presentes compostos são úteis em um método para a prevenção ou o tratamento das seguintes doenças, distúrbios e

Diabetes tipo II e distúrbios relacionados: Está bem estabelecido que as incretinas GLP-1 e GIP são rapidamente inativadas *in vivo* por DP-IV. Estudos com camundongos deficientes em DP-IV^(-/-) e testes clínicos preliminares indicam que a inibição de DP-IV aumenta as concentrações no estado de equilíbrio de GLP-1 e de GIP, resultando em tolerância à glicose aumentada. Em analogia à GLP-1 e GIP, é provável que outros peptídeos da família de glicagônio envolvidos na regulação de glicose também sejam inativados por DP-IV (por exemplo PACAP, glicagônio). A inativação destes peptídeos por DP-IV também pode desempenhar um papel na homeostasia de glicose.

Os inibidores de DP-IV da presente invenção portanto possuem utilidade no tratamento de diabetes tipo II e no tratamento e na prevenção de numerosas condições que com freqüência acompanham o diabetes tipo II, incluindo síndrome metabólica X, hipoglicemia reativa, e dislipidemia diabética. Obesidade, discutida abaixo, é outra condição que é freqüentemente encontrada com o diabetes tipo II que pode responder ao tratamento com os compostos desta invenção.

As seguintes doenças, distúrbios e condições estão relacionadas com o diabetes tipo 2, e portanto podem ser tratados, controlados ou em alguns casos prevenidos, pelo tratamento com os compostos desta invenção: (1) hiperglicemia, (2) baixa tolerância à glicose, (3) resistência à insulina, (4) obesidade, (5) distúrbios lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9), hipercolesterolemia, (10) níveis de HDL baixos, (11) níveis de LDL altos, (12) aterosclerose e suas seqüelas, (13) restenose vascular, (14) síndrome do intestino irritável, (15) doença inflamatória do intestino, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, (16) outras condições inflamatórias, (17) pancreatite, (18) obesidade abdominal, (19) doença neurodegenerativa, (20) retinopatia, (21) nefropatia, (22)

ovariana policística), e outros distúrbios onde a resistência à insulina é um componente.

Obesidade: Inibidores de DP-IV podem ser úteis para o tratamento de obesidade. Isto baseia-se nos efeitos inibidores observados sobre a ingestão de alimentos e o esvaziamento gástrico de GLP-1 e GLP-2. Administração exógena de GLP-1 em humanos diminui significativamente a ingestão de alimentos e torna lento o esvaziamento (Am. J. Physiol. 277, R910-R916 (1999)). Administração ICV de GLP-1 em ratos e camundongos também tem efeitos profundos sobre a ingestão de alimentos (Nature Medicine 2, 1254-1258 (1996)). Esta inibição da alimentação não é observada em camundongos GLP-1R^(-/-), indicando que estes efeitos são mediados através de receptores de GLP-1 cerebrais. Em analogia a GLP-1, é provável que GLP-2 também seja regulado por DP-IV. Administração ICV de GLP-2 também inibe a ingestão de alimentos, analogamente aos efeitos observados com GLP-1 (Nature Medicine 6, 802-807 (2000)).

Deficiência de hormônio de crescimento: A inibição de DP-IV pode ser útil para o tratamento da deficiência de hormônio de crescimento, baseado na hipótese de que o fator de liberação de hormônio de crescimento (GRF), um peptídeo que estimula a liberação de hormônio de crescimento da pituitária anterior, é clivado pela enzima DP-IV *in vivo* (WO 00/56297). Os seguintes dados proporcionam evidência de que GRF é um substrato endógeno: (1) GRF é eficientemente clivado *in vitro* para gerar o produto inativo RF[3-44] (BBA 1122, 147-153 (1992)); (2) GRF é rapidamente degradado em plasma a GRF[3-44]; isto é evitado pelo inibido de GRF diprotina A; e (3) GRF[3-44] é encontrado no plasma de um porco transgênico com GRF humano (J. Clin. Invest. 83, 1533-1540 (1989)). Assim os inibidores de DP-IV podem ser úteis para o mesmo espectro de indicações que têm sido consideradas para os secretagogos de hormônio de crescimento.

o tratamento de lesão intestinal é sugerido pelos resultados de estudos indicando que peptídeo-2 semelhante a glicagônio (GLP-2), provavelmente um substrato endógeno para DP-IV, pode exibir efeitos tróficos sobre epitélio intestinal (Regulatory Peptides 90, 27-32 (2000)). Administração de GLP-2
5 resulta em massa de intestino delgado aumentada em roedores e atenua lesão intestinal em modelos de colite e de enterite em roente.

Imunossupressão: Inibição de DP-IV pode ser útil para a modulação da resposta imune, baseado-se em estudos implicando a enzima DP-IV em ativação de célula T e em processamento de quimiocina, e a
10 eficácia dos inibidores de DP-IV em modelos de doença *in vivo*. Tem sido mostrado que DP-IV é idêntica a CD26, um marcador de superfície celular para células imunes ativadas. A expressão de CD26 é regulada pelo estado de ativação e diferenciação de células imunes. Em geral é aceito que CD26 funciona como uma molécula co-estimulante em modelos *in vitro* de ativação
15 de célula T. Numerosas quimiocinas contêm prolina na penúltima posição, presumivelmente para protegê-la contra a degradação por aminopeptidases não específicas. Muitas destas têm mostrado que são processadas *in vitro* por DP-IV. Em vários casos (RANTES, LD78-beta, MDC, eotaxina, SDF-plasma), a clivagem resulta em uma atividade alterada em ensaios de
20 quimiotaxia e de sinalização. Seletividade de receptor também parece ser modificada em alguns casos (RANTES). Múltiplas formas N-terminalmente truncadas de numerosas quimiocinas têm sido identificadas em sistemas de cultura de células *in vitro*, incluindo os produtos preditos de hidrólise de DP-IV.

25 Tem sido mostrado que os inibidores de DP-IV são imunossupressores eficazes em modelos de transplante e de artrite em animal. Foi mostrado que prodipina (Pro-Pro-difenil-fosfonato), um inibidor reversível de DP-IV, dobra a sobrevivência de aloenxerto cardíaco em ratos

IV têm sido testados em artrite induzida por alquildiamina e colágeno em ratos e mostrado uma atenuação estatisticamente significativa do inchamento da pata traseira neste modelo (Int. Immunopharmacology 19, 15-24 (1997), Immunopharmacology 40, 21-26 (1998)). DP-IV é supra-regulada em

5 numerosas doenças autoimunes incluindo artrite reumatóide, esclerose múltipla, doença de Grave, e tireoidite de Hashimoto (Immunology Today 20, 367-375 (1999)).

Infecção de HIV: A inibição de DP-IV pode ser útil para o tratamento ou a prevenção da infecção de HIV ou de AIDS porque numerosas

10 quimiocinas que inibem a entrada celular de HIV são substratos potenciais para DP-IV (Immunology Today 20, 367-375 (1999)). No caso de SDF-1alfa, clivagem diminui a atividade antiviral (PNAS 95, 6331-6 1998)). Assim, será esperado que a estabilização de SDF-1alfa por meio da inibição de DP-IV diminua a infectividade de HIV.

15 Hematopoiese: Inibição de DP-IV pode ser útil para o tratamento ou a prevenção de hematopoiese porque DP-IV pode estar envolvida em hematopoiese. Um inibidor de DP-IV, Val-Boro-Pro, estimulou hematopoiese em um modelo de neutropenia induzida por ciclo-fosfamida em camundongo (WO 99/56753).

20 Distúrbios neuronais: Inibição de DP-IV pode ser útil para o tratamento ou a prevenção de vários distúrbios neuronais ou psiquiátricos porque numerosos peptídeos implicados em uma variedade de processos neuronais são clivados *in vitro* por DP-IV. Um inibidor de DP-IV assim pode ter um benefício terapêutico no tratamento de distúrbios neuronais. Tem sido

25 mostrado que endomorfina-2, beta-casomorfina, e substância P são todas substratos *in vitro* para DP-IV. Em todos os casos, a clivagem *in vitro* é elevadamente eficiente, com $K_{cat}/K_m \sim 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ou maior. Em um modelo de teste de choque elétrico abrupto de analgesia em ratos, um inibidor de DP-IV

endomorfina-2 exógena (Brain Research 815, 278-286 (1999)).

Invasão de tumor e metástase: Inibição de DP-IV pode ser útil para o tratamento ou a prevenção de invasão de tumor e metástase porque um aumento ou uma diminuição na expressão de várias ectopeptidases incluindo DP-IV tem sido observado durante a transformação de células normais em um fenótipo maligno (J. Exp. Med. 190, 301-305 (1999)). Supra- e infra-regulação destas proteínas parecem ser específicas para tipo de célula e de tecido. Por exemplo, leucemia linfoblástica aguda de célula T, carcinomas de tireóide derivados de células, carcinomas de célula basal, e carcinomas de mama. Assim, os inibidores de DP-IV podem ter utilidade no tratamento de tais carcinomas.

Hipertrofia prostática benigna: Inibição de DP-IV pode ser útil para o tratamento de hipertrofia prostática benigna porque a atividade de DP-IV aumentada foi observada em tecido prostático de pacientes com BPH (Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 30, 333-338 (1992)).

Mobilidade de esperma / contracepção masculina: Inibição de DP-IV pode ser útil para a alteração da mobilidade de esperma e para a contracepção masculina porque em fluido seminal, prostatossomas, organelas derivados da próstata importantes para a mobilidade de esperma, possuem níveis muito altos de atividade de DP-IV (Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 30, 333-338 (1992)).

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

Osteoporose: Inibição de DP-IV pode ser útil para o tratamento ou a prevenção de osteoporose porque os receptores de GIP estão presentes em osteoblastos.

tratamento ou na prevenção de uma ou mais das seguintes condições ou doenças: (1) hiperglicemia, (2) baixa tolerância à glicose, (3) resistência à insulina, (4) obesidade, (5) distúrbios lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9), hipercolesterolemia, (10) níveis de HDL baixos, (11) níveis de LDL altos, (12) aterosclerose e suas seqüelas, (13) restenose vascular, (14) síndrome do intestino irritável, (15) doença inflamatória do intestino, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, (16) outras condições inflamatórias, (17) pancreatite, (18) obesidade abdominal, (19) doença neurodegenerativa, (20) retinopatia, (21) nefropatia, (22) neuropatia, (23) síndrome X, (24) hiperandrogenismo ovariano (síndrome ovariana policística), (25) diabetes tipo II, (26) deficiência de hormônio de crescimento, (27) neutropenia, (28) distúrbios neuronais, (29) metástase de tumor, (30) hipertrofia prostática benigna, (32) gengivite, (33) hipertensão, (34) osteoporose, e outras condições que podem ser tratadas ou prevenidas pela inibição de DP-IV.

Os presentes compostos são adicionalmente úteis em um método para a prevenção ou o tratamento de doenças, distúrbios e condições acima mencionadas em combinação com outros agentes.

Os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com uma ou mais outras drogas no tratamento, na prevenção, na supressão ou na melhoria de doenças ou condições para as quais os compostos de Fórmula I ou as outras drogas podem ter utilidade, onde a combinação das drogas juntas são mais seguras e mais efetivas do que qualquer droga sozinha. Tal(ais) outra(s) droga(s) pode(m) ser administrada(s), por uma rota e em uma quantidade comumente usada para a(s) mesma(s), contemporânea ou sequencialmente com um composto de Fórmula I. Quando um composto de Fórmula I é usado contemporaneamente com uma ou mais outras drogas, uma composição farmacêutica em forma de dosagem unitária contendo tais outras

combinação também pode incluir terapias nas quais o composto de Fórmula I e uma ou mais outras drogas são administrados em horários diferentes que se sobrepõem. Também é contemplado que quando usados em combinação com um ou mais outros ingredientes ativos, os compostos da presente invenção e os outros ingredientes ativos podem ser utilizados em doses menores do que quando cada um é usado individualmente. Conseqüentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem aquelas que contêm um ou mais outros ingredientes ativos, em adição a um composto de Fórmula I.

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

- (a) outros inibidores de dipeptidil-peptidase IV (DP-IV);
- (b) sensibilizadores à insulina incluindo (i) agonistas de PPAR γ tais como glitazonas (por exemplo troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, e semelhantes), e outros ligantes de PPAR, incluindo agonistas duais de PPAR α/γ , tal como KRP-297, e agonistas de PPAR α tais como derivados de ácido fenofibrato (genfibrozila, clofibrato, fenofibrato e bezafibrato), (ii) biguanidas tais como metformina e fenformina, e (iii) inibidores de proteína-tirosina-fosfatase-1B (PTB-1B);
- (c) insulina e miméticos de insulina;
- (d) sulfonil-uréias e outros secretagogos de insulina tais como tolbutamida e glipizida, meglitinida, e materiais relacionados;
- (e) inibidores de α -glicosidase (tal como acarbose);
- (f) antagonistas de receptor de glicagênio tais como aqueles descritos em WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088, e WO 00/69810;
- (g) GLP-1, miméticos de GLP-1, e agonistas de receptor de

(h) GPI e miméticos de GPI tais como aqueles descritos em WO 00/58360, e agonistas de receptor de GPI;

(i) PACAP, miméticos de PACAP, e agonistas de receptor 3 de PACAP tais como aqueles descritos em WO 01/23420;

5 (j) agentes abaixadores de colesterol tais como (i) inibidores de HMG-CoA redutase (lovastatina, sinvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatina, rosuvastatina, e outras estatinas), (ii) seqüestrantes (colestiramina, colestipol, e derivados dialquil-amino-alquilados de um dextrano reticulado), (iii) nicotinil-álcool, ácido nicotínico ou um seu
10 sal, (iv) agonistas de PPAR α tais como derivados de ácido fenofíbrico (genfibrozil, clofibrato, fenofibrato e bezafibrato), (v) agonistas duais de PPAR α/γ , tal como KRP-297, (vi) inibidores da absorção de colesterol, tais como beta-sitosterol e ezetimibe, (vii) inibidores de acil-CoA:colesterol-acil-transferase, tal como avasimibe, e (viii) antioxidantes, tal como probucol;

15 (k) agonistas de PPAR δ , tais como aqueles descritos em WO 97/28149;

(l) compostos antiobesidade tais como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, inibidores de neuropeptídeo Y5, e agonistas de receptor adrenérgico β_3 ;

20 (m) um inibidor de transportador de ácido biliar ileal; e

(n) agentes intencionados para uso em condições inflamatórias tais como aspirina, drogas antiinflamatórias não-esteroidais, glicocorticóides, azulfidina, e inibidores de ciclo-oxigenase 2 seletivos.

25 As combinações acima incluem combinações de um composto da presente invenção não apenas com um outro composto ativo, mas também com dois ou mais outros compostos ativos. Exemplos não limitantes incluem combinações de compostos possuindo a Fórmula I com dois ou mais compostos ativos selecionados de biguanidas, sulfonil-uréias, inibidores de

inibidores de DP-IV, e compostos antiobesidade.

Igualmente, compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com outras drogas que são utilizadas no tratamento/prevenção/supressão ou melhoria de doenças ou condições para as
5 quais os compostos da presente invenção são úteis. Tais outras drogas podem ser administradas, por uma rota e em uma quantidade comumente usada para as mesmas, contemporânea ou seqüencialmente com um composto da presente invenção. Quando um composto da presente invenção for usado contemporaneamente com uma ou mais outras drogas, uma composição
10 farmacêutica contendo tais outras drogas em adição ao composto da presente invenção será preferida. Conseqüentemente, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem aquelas que também contêm um ou mais outros ingredientes ativos, em adição a um composto da presente invenção.

A razão em peso do composto do composto da presente invenção para o segundo ingrediente ativo pode ser variada e dependerá da
15 dose efetiva de cada ingrediente. Em geral, uma dose efetiva de cada um será empregada. Assim, por exemplo, quando um composto da presente invenção for combinado com outro agente, a razão em peso do composto da presente invenção para o outro agente em geral variará de cerca de 1.000:1 a cerca de
20 1:1.000, preferivelmente de cerca de 200:1 a cerca de 1:200. Combinações de um composto da presente invenção e outros ingredientes ativos em geral também estarão dentro da faixa acima mencionada, mas em cada caso, uma dose efetiva de cada ingrediente ativo deverá ser utilizada.

Em tais combinações o composto da presente invenção e os
25 outros ingredientes ativos podem ser administrados separada ou conjuntamente. Em adição, a administração de um elemento pode ser antes da, concorrente à, ou subsequente à, administração de outro(s) agente(s).

Os compostos da presente invenção podem ser administrados

intraperitoneal, intravenosa, ICV, injeção intracisternal ou infusão, injeção subcutânea, ou implante), por borrifo de inalação, nasal, vaginal, retal, sublingual, ou por rotas de administração tópica e podem ser formulados, sozinhos ou juntos, em formulações de unidade de dosagem adequadas contendo veículos, adjuvantes e agentes de transporte farmacêuticamente atóxicos convencionais apropriados para cada rota de administração. Em adição ao tratamento de animais de sangue quente tais como camundongos, ratos, cavalos, gado, ovelha, cães, gatos, macacos etc., os compostos da invenção podem ser efetivos para uso em humanos.

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

25 As composições farmacêuticas contendo o ingrediente ativo podem estar em uma forma apropriada para uso oral, por exemplo, como tabletes, trociscos, confeitos rômnicos, suspensões aquosas ou oleosas,

xaropes ou elixires. As composições intencionadas para uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para manufatura de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo consistindo de agentes

5 edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes e agentes conservantes com o propósito de proporcionar preparações farmacêuticamente elegantes e palatáveis. Tabletes contêm o ingrediente ativo misturado com excipientes farmacêuticamente aceitáveis atóxicos que são adequados para a manufatura de tabletes. Estes excipientes podem ser por

10 exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes granuladores e desintegrantes, por exemplo, amido de milho, ou ácido algínico; agentes aglutinantes, por exemplo, amido, gelatina ou acácia, e agentes lubrificantes, por exemplo estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os tabletes

15 podem estar não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e a absorção no trato gastrointestinal e deste modo proporcionar uma ação prolongada durante um período mais longo. Por exemplo, um material retardador de tempo tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila pode ser empregado. Também podem ser

20 revestidos por técnicas descritas nas Patentes U.S. 4.256.108; 4.166.452; e 4.265.874 para formar tabletes terapêuticos osmóticos para liberação controlada.

Formulações para uso oral também podem se apresentar como cápsulas de gelatina dura nas quais o ingrediente ativo é misturado com um

25 diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina mole nas quais o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo óleo de amendoim, parafina líquida, ou azeite de oliva.

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

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

Grânulos e pós dispersáveis adequados para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água proporcionam o ingrediente ativo

um ou mais conservantes. Agentes dispersantes ou umectantes apropriados são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, por exemplo agentes edulcorantes, aromatizantes e colorantes, também podem estar presentes.

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

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

- 20 As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão oleosa ou aquosa injetável estéril. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida usando aqueles agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão que têm sido mencionados acima. A preparação injetável estéril também pode ser uma suspensão ou
- 25 solução injetável estéril em um solvente ou diluente parenteralmente aceitável atóxico, por exemplo como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os solventes e veículos aceitáveis que podem ser empregados encontram-se água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Em adição, óleos

de suspensão. Para este propósito qualquer óleo fixo brando pode ser empregado incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Em adição, ácidos graxos tal como ácido oleico encontram uso na preparação de injetáveis.

Os compostos da presente invenção também podem ser administrados na forma de supositórios para administração retal da droga. Estas composições podem ser preparadas pela mistura da droga com um excipiente não-irritante apropriado que é sólido em temperaturas ordinárias mas líquido na temperatura retal e portanto se fundirá no reto para liberar a droga. Tais materiais são manteiga de cacau e polietileno-glicóis.

Para uso tópico, cremes, ungüentos, geléias, soluções ou suspensões, etc., contendo os compostos da presente invenção são empregados. (Para os propósitos deste pedido, a aplicação tópica deve incluir soluções para gargarejo e lavagem bucal).

A composição farmacêutica e o método da presente invenção podem compreender adicionalmente outros compostos terapeuticamente ativos como aqui observados que são usualmente aplicados no tratamento das condições patológicas acima mencionadas.

No tratamento ou na prevenção de condições que requerem a inibição da atividade da enzima dipeptidil-peptidase-IV um nível de dosagem apropriado em geral será de cerca de 0,01 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal do paciente por dia que pode ser administrado em doses únicas ou múltiplas. Preferivelmente, o nível de dosagem será de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 250 mg/kg por dia; com maior preferência de cerca de 0,5 mg/kg a cerca de 100 mg/kg por dia. Um nível de dosagem adequado pode ser de cerca de 0,01 mg/kg a 250 mg/kg por dia, de cerca de 0,05 mg/kg a 100 mg/kg por dia, ou de cerca de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg por dia. Dentro desta faixa a dosagem pode ser de 0,05 mg/kg a 0,5 mg/kg, de 0,5 mg/kg a 5 mg/kg ou de 5 mg/kg a 50 mg/kg por dia. Para a administração oral, as composições

miligrama a 1.000 miligramas de ingrediente ativo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, e 1.000,0 miligramas de ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem para o paciente a ser tratado. Os
5 compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia, preferivelmente uma vez ou duas vezes por dia.

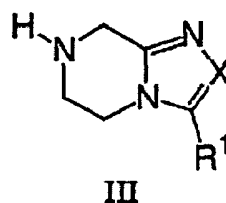
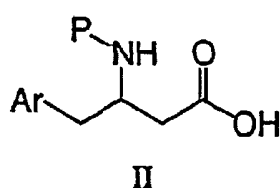
Quando se trata ou previne diabetes mellitus e/ou hiperglicemia ou hipertrigliceridemia ou outras doenças para as quais os compostos da presente invenção são indicados, em geral resultados
10 satisfatórios são obtidos quando os compostos da presente invenção são administrados em uma dosagem diária de cerca de 0,1 miligrama a cerca de 100 miligramas por quilograma de peso corporal animal, preferivelmente dada como uma dose diária única ou em doses divididas duas a seis vezes ao dia, ou na forma de liberação prolongada. Para mamíferos muito maiores, a
15 dosagem diária total é de cerca de 1,0 miligrama a cerca de 1.000 miligramas, preferivelmente de cerca de 1 miligrama a cerca de 50 miligramas. No caso de um humano adulto de 70 kg, a dose diária total em geral será de cerca de 7 miligramas a cerca de 350 miligramas. Este regime de dosagem pode ser ajustado para proporcionar a resposta terapêutica ótima.

20 Será entendido, contudo, que o nível de dose específico e a frequência de dosagem para qualquer paciente particular podem ser variados e dependerão da uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, o estado metabólico e a duração da ação daquele composto, a idade, o peso corporal, a saúde geral, o sexo, a dieta, o modo e o
25 horário de administração, a velocidade de excreção, a combinação de drogas, a severidade da condição particular, e o hospedeiro sofrendo terapia.

Vários métodos para a preparação dos compostos desta invenção são ilustrados nos seguintes Esquemas e Exemplos. Os materiais

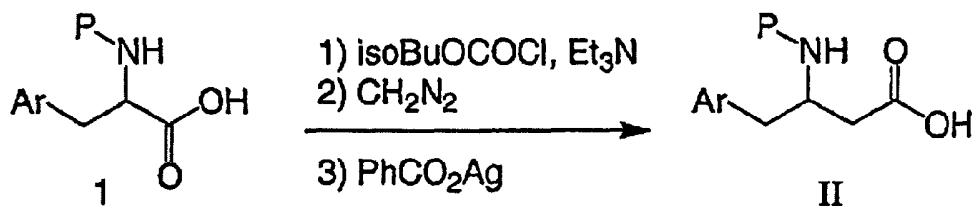
como aqui ilustrados.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados a partir de intermediários de beta-aminoácido tais como aqueles de fórmula II e intermediários heterocíclicos substituídos tais como aqueles de fórmula III, usando condições de acoplamento de peptídeo padrão seguidas por desproteção. A preparação destes intermediários é descrita nos seguintes esquemas.



nas quais Ar, X e R¹ são como definidos acima e P é um grupo protetor de nitrogênio apropriado tal como terc-butóxi-carbonila, benzil-óxi-carbonila, ou 9-fluorenil-metóxi-carbonila.

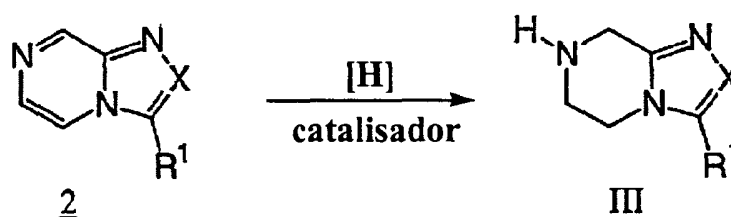
ESQUEMA 1



Os compostos de fórmula II estão comercialmente disponíveis, são conhecidos na literatura ou podem ser convenientemente preparados por uma variedade de métodos familiares por aquelas pessoas experientes na técnica. Uma rota comum é ilustrada no Esquema 1. O ácido 1, que pode estar comercialmente disponível ou ser prontamente preparado a partir de aminoácido correspondente por proteção usando, por exemplo, dicarbonato de di-terc-butila (para P = Boc), cloreto de carbobenziloxila (para P = Cbz), ou N-(9-fluorenil-metóxi-carbonil-óxi)-succinimida (para P = Fmoc), é tratado com cloro-formiato de isobutila e uma base tal como trietilamina ou

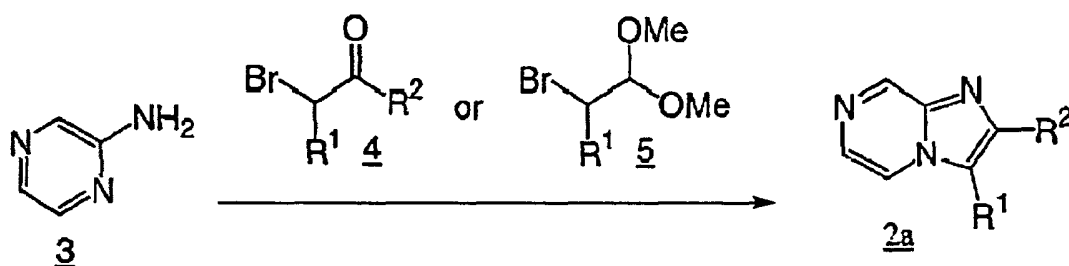
então tratada com benzoato de prata em um solvente tal como metanol ou dioxano aquoso e pode ser submetida à sonificação seguindo o procedimento de Sewald *et al.*, *Synthesis*, 837 (1997) com o propósito de proporcionar o beta-aminoácido II. Como será entendido por aquelas pessoas experientes na técnica, para a preparação de beta-aminoácidos enantiomericamente puros, alfa-aminoácidos 1 enantiomericamente puros podem ser usados. Rotas alternativas para estes compostos podem ser encontradas nas seguintes revisões: E. Juaristi, *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, Ed., Wiley-VCH, New York: 1997, Juaristi *et al.*, *Aldrichimica Acta*, 27,3 (1994), Cole *et al.*, *Tetrahedron*, 32,9517 (1994).

ESQUEMA 2



Os compostos III estão comercialmente disponíveis, são conhecidos na literatura ou podem ser convenientemente preparados por uma variedade de métodos familiares por aquelas pessoas experientes na técnica. Um método conveniente é mostrado no Esquema 2. Derivado insaturado 2 é reduzido, por exemplo, pelo tratamento com gás hidrogênio e um catalisador tal como paládio sobre carbono ou óxido de platina em um solvente tal como metanol ou etanol para proporcionar o Composto III.

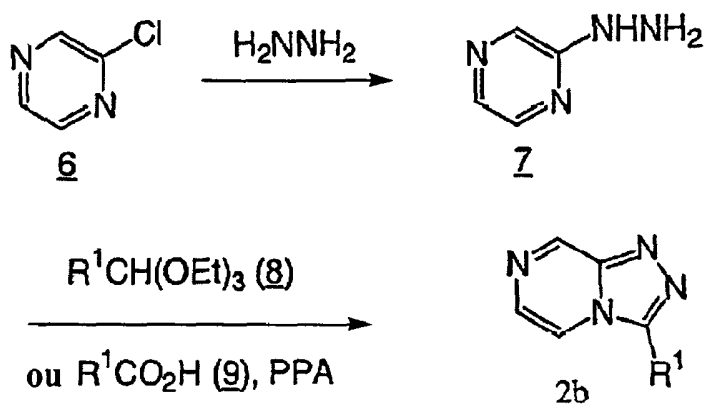
ESQUEMA 3



Os intermediários 2 do Esquema 2. estão propriamente

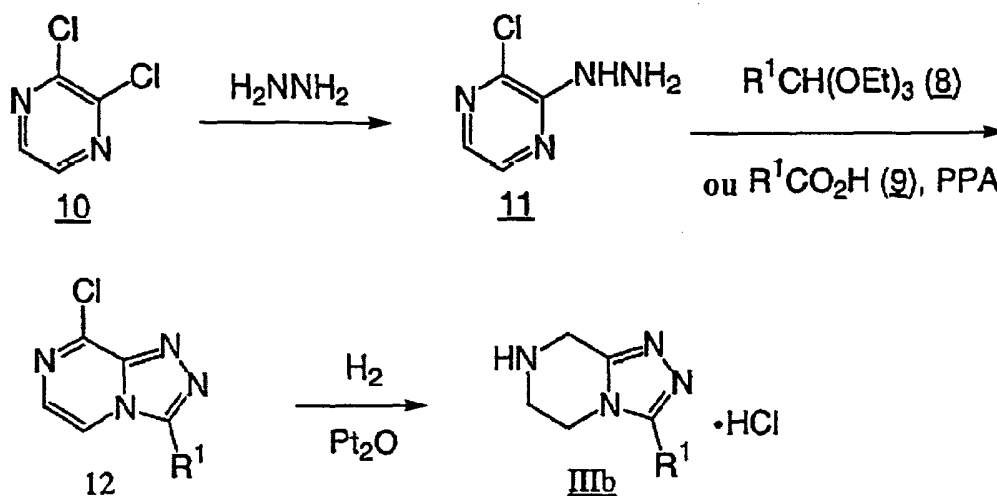
convenientemente preparados por uma variedade de métodos familiares por aquelas pessoas experientes na técnica. Um tal método quando X for CR^2 é ilustrado no Esquema 3. Amino-pirazina 3 é tratada com uma 2-halo-cetona tal como 2-bromo-cetona 4 em um solvente tal como metanol ou etanol para proporcionar o intermediário 2a. Alternativamente, para a preparação do intermediário 2a no qual R^2 é H, 2-bromo-dimetil-acetal 5 e uma quantidade catalítica de ácido tal como ácido clorídrico podem ser empregados no lugar do intermediário 4.

ESQUEMA 4



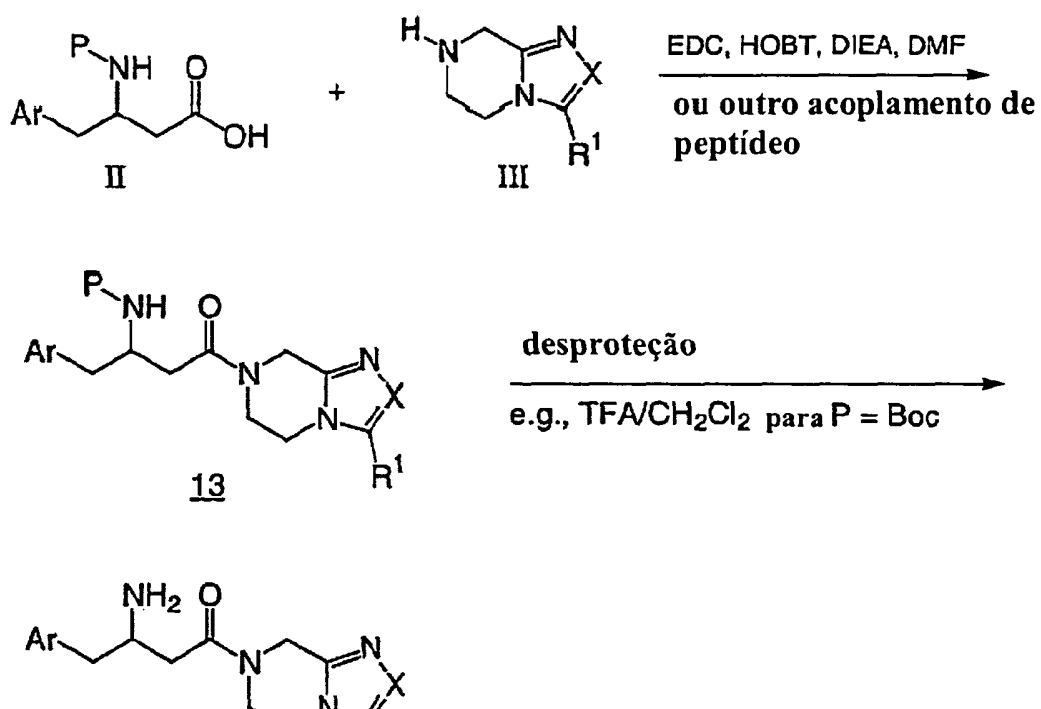
Um método conveniente para a preparação de intermediário 2b, no qual X é N, é ilustrado no Esquema 4. Cloro-pirazina 6 é tratada com hidrazina para proporcionar hidrazino-pirazina 7. O composto 7 pode ser condensado quer com um orto-éster tal como trietil-orto-éster 8 para 2b quer com um ácido carboxílico 9 em ácido polifosfórico em temperaturas elevadas para dar 2b.

ESQUEMA 5



Uma rota alternativa para a preparação de Composto **IIIb** no qual X é N é ilustrada no Esquema 5. O composto **12** é preparado de acordo com o método esboçado acima empregando dicloro-pirazina **10** no lugar de cloro-pirazina **6**. O composto **12** é então submetido à hidrogenação catalítica usando um catalisador tal como óxido de platina para proporcionar o Composto **IIIb**, como seu sal de monocloridrato.

ESQUEMA 6

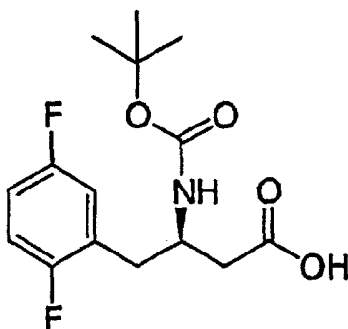


Os intermediários II e III são acoplados sob condições de acoplamento de peptídeo padrão, por exemplo, usando 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida (EDC), 1-hidróxi-benzotriazol (HOBT), e uma base, em geral diisopropil-etil-amina, em um solvente tal como N,N-dimetil-
5 formamida (DMF) ou diclorometano por 3 a 48 horas na temperatura ambiente para proporcionar o intermediário 13 como mostrado no Esquema 6. O grupo protetor é então removido com, por exemplo, ácido trifluoroacético ou cloreto de hidrogênio metanólico no caso de Boc para dar a amina I desejada. O produto é purificado dos produtos secundários indesejados, se
10 necessário, por recristalização, trituração, cromatografia em camada fina preparativa, cromatografia por vaporização instantânea em sílica gel como descrito por W. C. Still *et al.*, *J. Org. Chem.*, 43, 2923 (1978), ou HPLC. Compostos que são purificados por HPLC podem ser isolados como o sal correspondente. A purificação de intermediários é conseguida na mesma
15 maneira.

Em alguns casos o intermediário 13 da reação de acoplamento descrita no esquema 6 pode ser adicionalmente modificado antes da remoção do grupo protetor, por exemplo, por manipulação de substituintes em X ou R¹. Estas manipulações podem incluir, mas não se limitam a, reações de redução,
20 de oxidação, de alquilação, de acilação, e de hidrólise que são comumente conhecidas por aquelas pessoas experientes na técnica.

Em alguns casos a ordem de realização dos esquemas de reação acima pode variar para facilitar a reação ou para evitar produtos de reação indesejados. Os seguintes exemplos são proporcionados de modo que a
25 invenção possa ser mais completamente entendida. Estes exemplos são apenas ilustrativos e em nenhum modo devem ser entendidos como limitantes da invenção.

INTERMEDIÁRIO 1



Ácido (3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(2,5-difluorofenil)-butanóico

Etapa A. (R,S)-N-(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-2,5-difluorofenilalanina

5 Em uma solução de 0,5 g (2,49 mmol) de 2,5-difluoro-DL-fenilalanina em 5 mL de terc-butanol foram adicionados 1,5 mL de solução aquosa de hidróxido de sódio 2 N e 543 mg de dicarbonato de di-terc-butila. A reação foi realizada na temperatura ambiente por 16 h e diluída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada seqüencialmente com ácido clorídrico 1 N
10 e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea (sílica-gel, 97:2:1 diclorometano: metanol: ácido acético) para dar 671 mg de composto do título. MS 302 (M+1).

Etapa B. (R,S)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-1-diazo-4-(2,5-difluorofenil)-butan-2-ona

15 Em uma solução de 2,23 g (7,4 mmol) de (R,S)-N-(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-2,5-difluorofenilalanina em 100 mL de dietil-éter a 0°C foram adicionados seqüencialmente 1,37 mL (8,1 mmol) de trietilamina e 0,931 mL (7,5 mmol) de cloro-formiato de isobutila e a reação foi agitada
20 nesta temperatura por 15 min. Uma solução etérea resfriada de diazometano foi então adicionada até que a cor amarela persistisse e a agitação foi continuada por mais 16 horas. O excesso de diazometano foi eliminado por

lavada seqüencialmente com ácido clorídrico 5%, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada em vácuo. Purificação por cromatografia por vaporização instantânea (sílica-gel, 4:1 hexano: acetato de etila) deu 1,5 g de diazocetona.

5 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,03-6,95 (m, 1H), 6,95-6,88 (m, 2H), 5,43 (bs, 1H), 5,18 (bs, 1H), 4,45 (bs, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,97-2,80 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Etapa C. Ácido (3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(2,5-difluorofenil)-butanóico

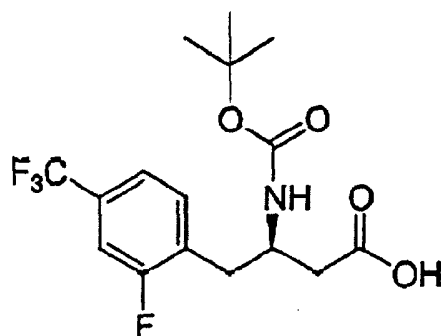
10 Em uma solução de 2,14 g (6,58 mmol) de (R,S)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-1-diazo-4-(2,5-difluorofenil)-butan-2-ona dissolvidos em 100 mL de metanol a -30°C foram adicionados seqüencialmente 3,3 mL (19 mmol) de diisopropil-etil-amina e 302 mg (1,32 mmol) de benzoato de prata. A reação foi agitada por 90 min antes da diluição

15 com acetato de etila e a lavagem seqüencial com ácido clorídrico 2 N, bicarbonato de sódio aquoso saturado, e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, concentrada em vácuo e os enantiômeros foram separados por HPLC quiral preparativa (coluna Chiralpak AD, 5% de etanol em hexanos) para dar 550 mg de (R)-isômero desejado, que foi primeiro

20 eluído. Este material foi dissolvido em 50 mL de uma mistura de tetraidrofurano: metanol: hidróxido de lítio aquoso 1 N (3:1:1) e agitado a 50°C por 4 h. A reação foi resfriada, acidulada com ácido clorídrico diluído 5% e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio e concentrada em

25 vácuo para dar 360 mg de composto do título como um sólido espumoso branco. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,10 (bs, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

INTERMEDIÁRIO 2



Ácido (3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]-butanóico

Etapa A. (2R,5S)-2,5-di-hidro-3,6-dimetóxi-2-(2'-fluoro-4'-(trifluorometil)-benzil)-5-isopropil-pirazina

- Em uma solução de 3,32 g (18 mmol) de (2S)-2,5-di-hidro-3,6-dimetóxi-2-isopropil-pirazina em 100 mL de tetraidrofurano e -70°C foram adicionados 12 mL (19 mmol) de uma solução de butil-lítio a 1,6 em hexanos. Após agitação nesta temperatura por 20 min, 5 g (19,5 mmol) de brometo de 2-fluoro-4-trifluorometil-benzila em 20 mL de tetraidrofurano foram adicionados e a agitação foi continuada por 3 h antes do aquecimento da reação para a temperatura ambiente. A reação foi interrompida com água, concentrada em vácuo, e extraída com acetato de etila. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca, e concentrada em vácuo.
- Purificação por cromatografia por vaporização instantânea (sílica-gel, 0-5% de acetato de etila em hexanos) deu 5,5 g de composto do título. ¹H RMN (500 MHz CDCl₃) δ 7,33-7,25 (m, 3H), 4,35-4,31 (m, 1H), 3,75 (s, 3), 3,65 (s, 3H), 3,60 (t, H, J = 3,4 Hz), 3,33 (dd, 1H, J = 4,6, 13,5 Hz), 3,03 (dd, 1H, J = 7, 13,5 Hz), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,0 (d, 3H, J = 7 Hz), 0,66 (d, 3H, J = 7 Hz).
- Etapa B. (R)-N-(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-2-fluoro-4-trifluorometil)-fenilalanina metil-éster

Em uma solução de 5,5 g (15 mmol) de (2R,5S)-2,5-di-hidro-

50 mL de uma mistura de acetonitrila: diclorometano (10:1) foram adicionados 80 mL de ácido trifluoroacético aquoso 1 N. A reação foi agitada por 16 h e os solventes orgânicos foram removidos em vácuo. Carbonato de sódio foi adicionado até que a solução se tornasse básica ($> \text{pH } 8$), e então a
 5 reação foi diluída com 100 mL de tetraidrofurano e 10 g (46 mmol) de dicarbonato de di-terc-butila foram adicionados. A lama resultante foi agitada por 16 h, concentrada em vácuo, e extraída com acetato de etila. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca, e concentrada em vácuo. Purificação por cromatografia por vaporização instantânea (sílica-gel, 20% de
 10 acetato de etila em hexanos) deu 5,1 g de composto do título. ^1H RMN (500 MHz CDCl_3) δ 7,38-7,28 (m, 3H), 5,10 (bd, 1H), 4,65-3,98 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Etapa C. (R)-N-(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-2-fluoro-4-trifluorometil)-fenilalanina

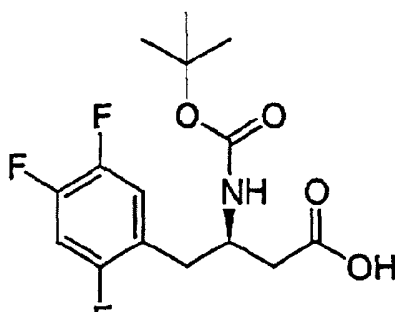
15 Uma solução de 5,1 g (14 mmol) de (R)-N-(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-2-fluoro-4-trifluorometil)-fenilalanina metil-éster em 350 mL de uma mistura de tetraidrofurano: metanol: hidróxido de lítio 1 N (3:1:1) foi agitada a 50°C por 4 h. A reação foi resfriada, acidificada com ácido clorídrico diluído 5% e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas
 20 combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio e concentradas em vácuo para dar 4,8 g de composto do título. ^1H RMN (500 MHz CD_3OD) δ 7,45-7,38 (m, 3H), 4,44-4,40 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H, $J = 9,6, 13,5 \text{ Hz}$), 1,44 (s, 9H).

25 Etapa D. Ácido (3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]-butanóico

Em uma solução de 3,4 g (9,7 mmol) do produto da Etapa C em 60 mL de tetraidrofurano a 0°C foram adicionados sequencialmente 2,3 mL (13 mmol) de diisopropil-etil-amina e 1,7 mL (13 mmol) de cloro-

Uma solução etérea resfriada de diazometano foi então adicionada até que a cor amarela persistisse e agitação foi continuada por mais 16 h. O excesso de diazometano foi eliminado por adição em gotas de ácido acético, e a reação foi diluída com acetato de etila e lavada sequencialmente com ácido clorídrico 5%, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada em vácuo. Purificação por cromatografia por vaporização instantânea (sílica-gel, 9:1 hexano: acetato de etila) deu 0,5 g de diazocetona. Em uma solução de 0,5 g (1,33 mmol) de diazocetona dissolvido em 100 mL de metanol a 0°C foram adicionados sequencialmente 0,7 mL (4 mmol) de diisopropil-etil-amina e 32 mg (0,13 mmol) de benzoato de prata. A reação foi agitada por 2 h antes da diluição com acetato de etila e lavagem sequencial com ácido clorídrico 2 N, bicarbonato de sódio aquoso saturado, e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, concentrada em vácuo e dissolvida em 50 mL de uma mistura de tetraidrofurano: metanol: hidróxido de lítio aquoso 1 N (3:1:1) e agitada a 50°C por 3 h. A reação foi resfriada, acidificada com ácido clorídrico diluído 5% e extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio e concentradas em vácuo para dar 410 mg de composto do título como um sólido espumoso branco. ¹H RMN (500 MHz CD₃OD) δ 7,47-7,33 (m, 3H), 4,88 (bs, 1H), 4,26-3,98 (m, 1H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H), 2,58-2,50 (m, 2H), 1,29 (s, 9H).

INTERMEDIÁRIO 3



butanóico

Etapa A. (2S,5R)-2,5-di-hidro-3,6-dimetóxi-2-isopropil-5-(2',4',5'-trifluorobenzil)-pirazina

O composto do título (3,81 g) foi preparado a partir de 3,42 g (18,5 mmol) de (2S)-2,5-di-hidro-3,6-dimetóxi-2-isopropil-pirazina usando o procedimento descrito para o Intermediário 2, Etapa A. ¹H RMN (500 MHz CDCl₃) δ 7,01 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,64 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 0,99 (d, 3H, J = 8 Hz), 0,62 (d, 3H, J = 8 Hz).

Etapa B. (R)-N-(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-2,4,5-trifluorofenilalanina metil-éster

Em uma solução de 3,81 g (11,6 mmol) de (2S,5R)-2,5-di-hidro-3,6-dimetóxi-2-isopropil-5-(2',4',5'-trifluorobenzil)-pirazina em 20 mL de acetonitrila foram adicionados 20 mL de ácido clorídrico 2 N. A reação foi agitada por 72 h e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em 30 mL de diclorometano e 10 mL (72 mmol) de trietilamina e 9,68 g (44,8 mmol) de dicarbonato de di-terc-butila foram adicionados. A reação foi agitada por 16 h, diluída com acetato de etila e lavada sequencialmente com ácido clorídrico 1 N e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, concentrada em vácuo e purificada por cromatografia por vaporização instantânea (sílica-gel, 9:1 hexanos: acetato de etila) para dar 2,41 g de composto do título. ¹H RMN (500 MHz CDCl₃) δ 6,99 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

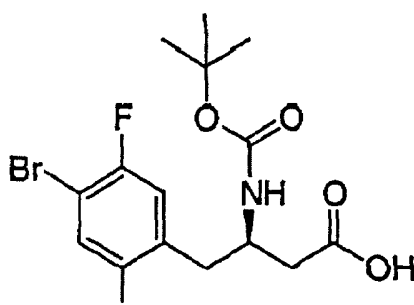
Etapa C. (R)-N-(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-2,4,5-trifluorofenilalanina

O composto do título (2,01 g) foi preparado a partir de 2,41 g (7,5 mmol) de (R)-N-(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-2,4,5-trifluorofenilalanina metil-éster usando o procedimento descrito para o Intermediário 2, Etapa C. MS (M + 1)-BOC 220,9.

trifluorofenil)-butanóico

Em uma solução de 0,37 g (1,16 mmol) de (R)-N-(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-2,4,5-trifluorofenilalanina em 10 mL de dietil-éter a -20°C foram adicionados seqüencialmente 0,193 mL (1,3 mmol) de trietilamina e 0,18 mL (1,3 mmol) de cloro-formiato de isobutila, e a reação foi agitada nesta temperatura por 15 min. Uma solução etérea resfriada de diazometano foi então adicionada até que a cor amarela persistisse e agitação foi continuada por mais 1 h. O excesso de diazometano foi eliminado por adição em gotas de ácido acético, e a reação foi diluída com acetato de etila e lavada seqüencialmente com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada em vácuo. Purificação por cromatografia por vaporização instantânea (sílica-gel, 3:1 hexano: acetato de etila) deu 0,36 g de diazocetona. Em uma solução de 0,35 g (1,15 mmol) de diazocetona dissolvido em 12 mL de 1,4-dioxano: água (51) foram adicionados 26 mg (0,113 mmol) de benzoato de prata. A solução resultante foi sonificada por 2 h antes da diluição com acetato de etila e lavagem seqüencial com ácido clorídrico 1 N e salmoura, secagem sobre sulfato de magnésio e concentração em vácuo. Purificação por cromatografia por vaporização instantânea (sílica-gel, 97:2:1 diclorometano: metanol: ácido acético) deu 401 mg de composto do título. ¹H RMN (500 MHz CDCl₃) δ 7,06 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,06 (bs, 1H), 4,18 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

INTERMEDIÁRIO 4



difluorofenil)-butanóicoEtapa A. Brometo de 4-bromo-2,5-difluorobenzila

Em uma solução de 2 g (8,44 mmol) de ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzóico (preparado de acordo com o procedimento de Ishikawa *et al.*, *Kogyo Kagaku Zasshi*, pg 972-979, 1970) em 20 mL de tetraidrofurano foram adicionados 40 mL de uma solução 1 M de complexo de borano-tetraidrofurano. A solução foi aquecida sob refluxo por 64 h, resfriada para a temperatura ambiente e 100 mL de metanol foram adicionados. A reação foi então aquecida por mais 2 h, resfriada e concentrada em vácuo. Purificação por cromatografia por vaporização instantânea (sílica-gel, 9:1 hexano: acetato de etila) deu 1,6 g de 4-bromo-2,5-difluoro-benzil-álcool. Em uma solução de 1,3 g (5,6 mmol) de 4-bromo-2,5-difluoro-benzil-álcool em 20 mL de diclorometano a 0°C foram adicionados 2,27 (6,7 mmol) de tetrabrometo de carbono e 1,8 g (6,7 mmol) de trifenilfosfina. A reação foi agitada por 2 h nesta temperatura, o solvente foi removido em vácuo e o resíduo foi agitado com 100 mL de dietil-éter. A solução foi filtrada, concentrada em vácuo, e purificada por cromatografia por vaporização instantânea (sílica-gel, 9:1 hexano: acetato de etila) para dar 1,5 g de composto do título.

Etapa B. (2S,5R)-2,5-di-hidro-3,6-dimetóxi-2-isopropil-5-(4'-bromo-2',5'-difluorobenzil)-pirazina

O composto do título (1,61 g) foi preparado a partir de 0,865 g (4,7 mmol) de (2S)-2,5-di-hidro-3,6-dimetóxi-2-isopropil-pirazina e 1,5 g (5,2 mmol) de brometo de 4-bromo-2,5-difluorobenzila usando o procedimento descrito para o Intermediário 2, Etapa A. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70-3,64 (m, 4H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 1,01 (d, 3H, J = 8 Hz), 0,65 (d, 3H, J = 8 Hz).

Etapa C. (R)-N-(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-4-bromo-2,5-difluorofenilalanina

Em uma solução de 1,61 g (4,14 mmol) de (2S,5R)-2,5-dihidro-3,6-dimetóxi-2-isopropil-5-(4'-bromo-2',5'-difluorobenzil)-pirazina em 10 mL de acetonitrila foram adicionados 10 mL de ácido clorídrico 2 N. A reação foi agitada por 16 h e concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em 30 mL de diclorometano e 5,6 mL (40 mmol) de trietilamina e 2,2 g (10 mmol) de dicarbonato de di-terc-butila foram adicionados. A reação foi agitada por 16 h, diluída com acetato de etila e lavada sequencialmente com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, concentrada em vácuo e purificada por cromatografia por vaporização instantânea (sílica-gel, 9:1 hexanos: acetato de etila) para dar 1,22 g de composto do título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,15 (m, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 5,08 (bs, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,23-3,18 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

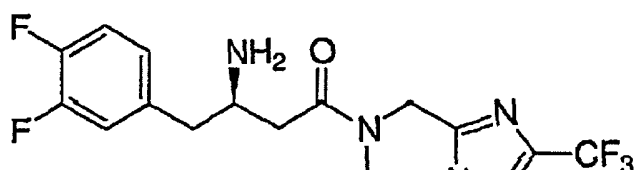
Etapa D. (R)-N-(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-4-bromo-2,5-difluorofenilalanina

O composto do título (1,34 g) foi preparado a partir de 1,4 g (3,5 mmol) de (R)-N-(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-4-bromo-2,5-difluorofenilalanina metil-éster usando o procedimento descrito para o Intermediário 2, Etapa C. MS (M + 1) 380,3 e 381,3.

Etapa E. Ácido (3R)-(3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(4'-bromo-2',5'-difluorofenil)-butanóico

O composto do título (0,36 g) foi preparado a partir de 0,6 g (1,57 mmol) de (R)-N-(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-4-bromo-2,5-difluorofenilalanina usando o procedimento descrito para o Intermediário 3, Etapa D. MS (M + 1) 394,1 e 396,1.

EXEMPLO 1



Dicloridrato de 7-[(3R)-3-Amino-4-(3,4-difluorofenil)-butanoil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]pirazina,

Etapa A. 2-(Trifluorometil)-imidazo[1,2-a]pirazina

Em uma solução de 2-amino-pirazina (5,25 g, 55,2 mmol) em
 5 etanol (120 mL) foi adicionada 1-bromo-3,3,3-trifluoro-acetona (5,73 mL, 55,2 mmol). A reação foi agitada sob refluxo por 20 h. Após evaporação do solvente, o resíduo foi particionado entre acetato de etila e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre
 10 sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea (sílica-gel, 1:1 acetato de etila: hexano, depois 100% acetato de etila) para dar 2,35 g de composto do título como um sólido. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 9,22 (s, 1H). ESI-MS 188 (M + 1).

15 Etapa B. 2-(Trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]pirazina

Em uma solução de 2-(trifluorometil)-imidazo[1,2-a]pirazina (2,0 g, 10,46 mmol, da Etapa A) em metanol (100 mL) foi adicionado paládio 10% sobre carbono (400 mg). A mistura foi agitada sob hidrogênio atmosférico na temperatura ambiente por 14 h. A mistura foi filtrada através
 20 de Celite e lavada com metanol (3 x). O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia por vaporização instantânea (sílica gel, 10% de metanol em acetato de etila, depois 15% de metanol em clorofórmio com 1% de hidróxido de amônio aquoso) para dar 1,33 g de composto do título como um sólido. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,93 (bs, 1H), 3,26 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 3,99 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 4,10 (s, 1H), 7,16 (s, 1H). ESI-MS 192 (M + 1).

Etapa C. 7-[(3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(3,4-difluorofenil)-butanoil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]pirazina

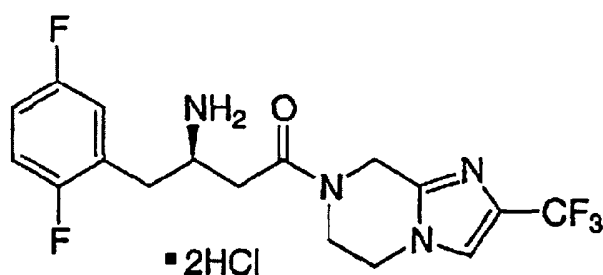
Em uma solução de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-

[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(3,4-difluorofenil)-butanóico (105,9 mg, 0,34 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionado HBOT (54,5 mg, 0,42 mmol) a 0°C. A reação foi agitada a 0°C por 10 min, depois EDC (96,6 mg, 0,50 mmol) foi adicionada. Após a remoção do banho de gelo, a reação
 5 foi permitida agitar na temperatura ambiente por 14 h. A mistura foi concentrada e purificada por HPLC (Gilson; coluna YMC-Pack Pro C18, 100 mm x 20 mm D.I.; gradiente de solvente de 10% de acetonitrila, 90% de água, e 0,1% de ácido trifluoroacético a 90% de acetonitrila, 10% de água, e 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 115 mg de composto do título como um
 10 sólido espumoso. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (s, 9H), 2,62 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,34 (bs, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,05 (m, 4H), 4,85 (m, 1H), 5,30-5,38 (m, 1H), 6,97 (m, 3H), 7,28 (m, 1H). LC/MS 489 (M + 1).

Etapla D. Dicloridrato de 7[(3R)-3-Amino-4-(3,4-difluorofenil)-butanoil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]pirazina,

15 Em 7-[(3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(3,4-difluorofenil)-butanoil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]pirazina (110,8 mg, 0,226 mmol, da Etapa C) foram adicionados 2 mL de metanol saturado com cloreto de hidrogênio. A reação foi agitada na temperatura ambiente por 1 h. Concentração deu 89,5 mg de composto do
 20 título como um sólido espumoso. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 2,97-3,10 (m, 4H), 3,91-4,34 (m, 5H), 4,90-5,04 (m, 2H), 7,16-7,33 (m, 2H), 8,01-8,08 (m, 1H). ESI-MS 389 (M + 1).

EXEMPLO 2



(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-*a*]pirazina,

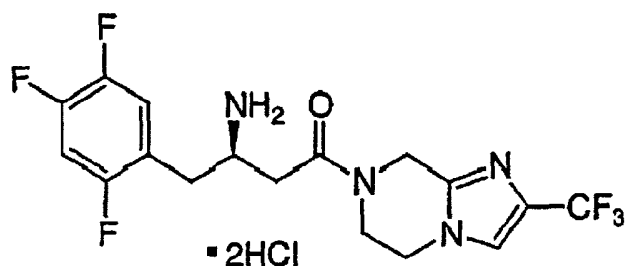
Etapa A. 7[(3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(2,5-difluorofenil)-butanoil]-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-*a*]pirazina

O composto do título foi preparado a partir de 2-
 5 (trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-*a*]pirazina (277 mg, 1,45 mmol, do Exemplo 1, Etapa B), ácido (3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(2,5-difluorofenil)-butanóico (Intermediário 1, 416 mg, 1,32 mmol), DIPEA (226 mg, 1,58 mol), HOBT (216 mg, 1,98 mol) e HATU (753 mg, 1,98 mol) em DMF (6 mL), usando um procedimento análogo àquele descrito
 10 no Exemplo 1, Etapa C, exceto o método de purificação. O composto foi purificado por TLC preparativa (sílica-gel, 20% de hexano em acetato de etila, 10% de metanol em diclorometano) para dar 360 mg de composto do título como um sólido espumoso. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (s, 9H), 2,62 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,88-4,16 (m, 5H), 4,73 (s, 1H), 4,85 (m, 1H),
 15 5,26-5,39 (m, 1H), 6,90 (bs, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), ESI-MS 489 (M + 1).

Etapa B. Dicloridrato de 7[(3R)-3-Amino-4-(2,5-difluorofenil)-butanoil]-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-*a*]pirazina,

O composto do título foi preparado a partir de 7[(3R)-3-[(1,1-
 20 dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(2,5-difluorofenil)-butanoil]-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-*a*]pirazina (349,8 mg, 0,72 mmol, da Etapa A) em 1,5 mL de metanol saturado com cloreto de hidrogênio, usando um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 1, Etapa D. Evaporação do solvente deu
 299 mg de composto do título como um sólido espumoso. ¹H RMN (500
 25 MHz, CD₃OD) δ 3,10-3,17 (m, 2H), 2,89-2,99 (m, 2H), 3,94-4,22 (m, 4H), 4,33 (m, 1H), 4,91-5,48 (m, 2H), 7,07-7,23 (m, 3H), 8,05 (m, 1H). ESI-MS 389 (M + 1).

EXEMPLO 3



Dicloridrato de 7[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butanoil]-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-*a*]pirazina,

Etapa A. 7[(3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butanoil]-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-*a*]pirazina

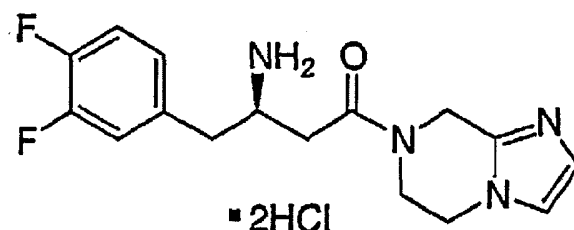
O composto do título foi preparado a partir de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-*a*]pirazina (31,7 mg, 0,166 mmol, do Exemplo 1, Etapa B), ácido (3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butanóico (Intermediário 3, 57 mg, 0,166 mmol), HOBT (26,9 mg, 0,199 mmol) e EDC (47,8 mg, 0,249 mmol) em 4 mL de diclorometano, usando um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 1, Etapa C. Purificação por TLC preparativa (sílica-gel, 100% de acetato de etila, depois 10% de metanol em diclorometano) deu 40 mg de composto do título como um sólido espumoso. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (s, 9H), 3,00 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 4,04-4,24 (m, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,97-5,48 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 8,04 (m, 1H). ESI-MS 507 (M + 1).

Etapa B. Dicloridrato de 7[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butanoil]-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-*a*]pirazina,

O composto do título foi preparado a partir de 7[(3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butanoil]-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-*a*]pirazina (38 mg, 0,075 mmol, da Etapa A) em 1,5 mL de metanol saturado com cloreto de hidrogênio, usando um procedimento

CD₃OD) δ 2,59-2,66 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,89-4,16 (m, 5H), 4,70-4,84 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,24 (m, 1H). ESI-MS 407 (M + 1).

EXEMPLO 4



5 Dicloridrato de 7[(3R)-3-Amino-4-(3,4-difluorofenil)-butanoil]-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]pirazina.

Etapa A. Imidazo[1,2-a]pirazina

Em uma solução de 2-amino-pirazina (2,0 g, 21,03 mmol) em etanol (40 mL) foi adicionado 2-bromo-1,1-dimetóxietano (2,5 mL, 21,03 mmol) seguido por 5 gotas de ácido clorídrico concentrado. Após refluxar por 14 horas, o solvente foi evaporado. O resíduo foi particionado entre acetato de etila e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea (100% de acetato de etila, 10% de metanol em acetato de etila, depois 10% de metanol em diclorometano) para dar 536 mg de composto do título como um sólido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (bs, 1H), 7,82 (bs, 1), 7,89 (d, 1H, H = 4,4 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 4,6 Hz), 9,12 (s, 1H).

20 Etapa B. 5,6,7,8-Tetra-hidro-imidazo[1,2-a]pirazina

O composto do título foi preparado a partir de imidazo[1,2-a]pirazina (500 mg, 4,20 mmol, da Etapa A) e óxido de platina (250 mg) em metanol (50 mL), usando um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 1. Etapa B. Concentração deu o composto do título (512 mg) como

4,18 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 4,88 (s, 1H), 7,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, 1H).

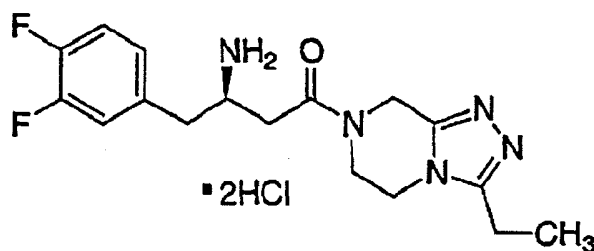
Etapa C. 7[(3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(3,4-difluorofenil)-butanoil]-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]pirazina

O composto do título foi preparado a partir de 5,6,7,8-tetra-
 5 hidro-imidazo[1,2-a]pirazina (31,3 mg, 0,254 mmol, da Etapa B), ácido (3R)-
 3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(3,4-difluorofenil)-butanóico (80
 mg, mmol) DIPEA (32, mg, 0,254 mmol), HOBT (41,2 mg, 0,305 mmol) e
 EDC (73 mg, 381 mmol) em 5 mL de diclorometano, usando um
 procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 1, Etapa C. Purificação por
 10 HPLC (Gilson; coluna YMC-Pack Pro C18, 100 mm x 20 mm D.I.; gradiente
 de solvente de 10% de acetonitrila, 90% de água, e 0,1% de ácido
 trifluoroacético a 90% de acetonitrila, 10% de água, e 0,1% de ácido
 trifluoroacético) deu 75 mg de composto do título como um óleo viscoso. ¹H
 RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H), 2,05 (bs, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,89 (m,
 15 2H), 3,81-4,04 (m, 5H), 4,64-4,88 (m, 2H), 5,38 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,05
 (m, 3H). ESI-MS 421 (M+1).

Etapa D. Dicloridrato de 7-[(3R)-3-Amino-4-(3,4-difluorofenil)-butanoil]-5,6,7,8-tetra-hidro-imidazo[1,2-a]pirazina,

O composto do título foi preparado a partir de 7[(3R)-3-[(1,1-
 20 dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(3,4-difluorofenil)-butanoil]-5,6,7,8-tetra-
 hidro-imidazo[1,2-a]pirazina (72 mg, 0,171 mmol, da Etapa C) em 1,5 mL de
 metanol saturado com cloreto de hidrogênio, usando um procedimento
 análogo àquele descrito no Exemplo 1, Etapa D. Concentração deu 66 mg de
 composto do título como um sólido espumoso. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD)
 25 δ 2,96-3,13 (m, 4H), 3,93 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,26-4,38 (m, 2H), 4,26-
 4,38 (m, 2H), 4,90-5,04 (m, 2H), 7,19-7,36 (m, 3H), 7,58 (m, 1H). ESI-MS
 321 (M + 1).

EXEMPLO 5



Dicloridrato de 7-[(3R)-3-Amino-4-(3,4-difluorofenil)-butanoil]-3-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina,

Etapa A. 8-Cloro-3-etil-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina

5 Em 3-cloro-2-hidrazino-pirazina (3,0 g, 20,75 mmol), preparada a partir de 2,3-dicloro-pirazina e hidrazina usando um procedimento análogo àquele descrito na literatura (Huynh-Dinh *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 1028), foram adicionados 8 mL de ortopropionato de trietila. Após refluxar por 10 h, a reação foi resfriada para a temperatura ambiente e o precipitado foi filtrado. O sólido foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea (100% de acetato de etila, 10% de metanol em acetato de etila) para dar 2,73 g de composto do título como um sólido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,54 (t, 3H, t = 7,6 Hz), 3,16 (q, 2H, J = 2,8 Hz), 7,70 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 4,8 Hz).

15 Etapa B. 3-Etil-5,6,7,8-tetra-hidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina, cloridrato

O composto do título foi preparado a partir de 8-cloro-3-etil-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina (2,70 g, 14,8 mmol, da Etapa A) e óxido de platina (0,4 g) em 200 mL de metanol em um agitador Paar sob hidrogênio (345 kPa) por 14 horas. Filtração através de Celite seguida por concentração deu o composto do título como um sólido. (500 MHz, CD₃OD) δ 1,36 (t, 3H, J = 6,0 Hz), 2,84 (q, 2H, J = 6,0 Hz), 3,70 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 4,28 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 4,06 (s, 2H). ESI-MS 153 (M + 1).

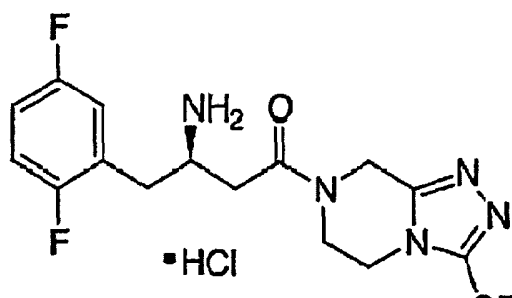
Etapa C. 7-[(3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(3,4-difluorofenil)-

etil-5,6,7,8-tetra-hidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina (400 mg, 2,12 mmol, da Etapa B), ácido (3R)-3[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(3,4-difluorofenil)-butanóico (668 mg, 2,12 mmol), DIPEA (1,1 mL, 4,24 mmol), HOBT (343,8 mg, 2,54 mmol) e EDC (609,6 mg, 3,18 mmol) em 20 mL de diclorometano, usando um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 1, Etapa C. O produto bruto foi purificado por HPLC (Gilson; coluna YMC-Pack Pro C18, 100 mm x 20 mm D.I.; gradiente de solvente de 10% de acetonitrila, 90% de água, e 0,1% de ácido trifluoroacético a 90% de acetonitrila, 10% de água, e 0,1% de ácido trifluoroacético) para dar 366,3 mg de composto do título como um óleo viscoso. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,31-1,34 (m, 12H), 2,67-2,92 (m, 6H), 4,03-4,12 (m, 4H), 5,03-5,31 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 7,05 (m, 2H). ESI-MS 450 (M + 1).

Etapa D. Dicloridrato de 7-[(3R)-3-Amino-4-(3,4-difluorofenil)-butanoil]-3-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina.

O composto do título foi preparado a partir de 7-[(3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(3,4-difluorofenil)-butanoil]-3-etil-5,6,7,8-tetra-hidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina (30 mg, 0,067 mmol da Etapa C), em 1,5 mL de metanol saturado com cloreto de hidrogênio, usando um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 1, Etapa D. Evaporação do solvente deu 28 mg de composto do título como um óleo viscoso. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,45 (t, 3H), 2,93-3,07 (m, 6H), 3,90-4,31 (m, 5H), 5,08 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,31 (m, 2H). ESI-MS 350 (M + 1).

EXEMPLO 6



tetra-hidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina, cloridratoEtapa A. 3-(Trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina

Uma mistura de 2-hidrazino-pirazina (820 mg, 7,45 mmol), preparada a partir de 2-cloro-pirazina e hidrazina usando um procedimento análogo àquele descrito na literatura (P. J. Nelson e K. T. Potts, *J. Org. Chem.* 1962, 27, 3243, exceto que o produto bruto foi extraído em 10% de metanol / diclorometano e filtrado, e o filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia por vaporização instantânea sobre sílica-gel, eluindo com 100% de acetato de etila seguido por 10% de metanol em diclorometano), TFA (2,55 g, 22,4 mmol), e ácido polifosfórico (10 mL) foi aquecida para 140°C com agitação por 18 h. A solução foi adicionada em gelo e neutralizada pela adição de hidróxido de amônio. A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x), lavada com salmoura, e seca sobre sulfato de magnésio anidro. Concentração seguida por cromatografia por vaporização instantânea (sílica-gel, 1:1 hexano: acetato de etila, depois 100% de acetato de etila) deu o composto do título como um sólido (861 mg). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,17-8,20 (m, 2H), 9,54 (s, 1H). LC/MS (M + 1) 189.

Etapa B. 3-(Trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina

3-(Trifluorometil)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina (540 mg, 2,87 mmol, da Etapa A) foi hidrogenada sob atmosfera de hidrogênio com 10% Pd/C (200 mg) como um catalisador em etanol (10 mL) na temperatura ambiente por 18 h. Filtração através de Celite seguida por concentração deu um óleo colorido escuro. Diclorometano foi adicionado no óleo acima e o precipitado preto insolúvel foi filtrado. Concentração do filtrado deu o composto do título como um óleo (495 mg). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 2,21 (br, 1H), 3,29 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 4,09 (t, 2H, J = 5,5 Hz), 4,24 (s, 2H). LC/MS (M + 1) 193.

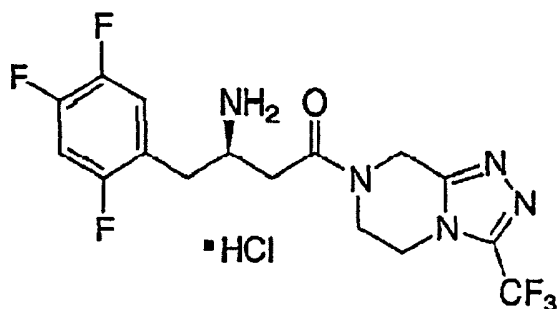
Etapa C. 7-[(3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(2,5-difluorofenil)-

O composto do título foi preparado a partir de ácido (3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(2,5-difluorofenil)-butanóico (Intermediário 1, 50 mg, 0,16 mmol) e 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina (30 mg, 0,16 mmol) usando um procedimento análogo àquele descrito para o Exemplo 1, Etapa C. O produto bruto foi purificado por TLC preparativa (sílica-gel, 100% de acetato de etila, depois 10% de metanol / diclorometano (2X)) para dar o composto do título (38,1 mg) como um sólido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H), 2,57-3,05 (m, 4H), 3,85-4,30 (m, 5H), 4,90 (s, 1H), 4,95-5,15 (m, 1H), 5,22-5,40 (br, 1H), 6,86-7,24 (m, 3H). LC/MS (M + 1-t-Boc) 390.

Etapa D. 7-[(3R)-3-Amino-4-(2,5-difluorofenil)-butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina, cloridrato

O composto do título foi preparado a partir de 7-[(3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(2,5-difluorofenil)-butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina (19,1 mg, 0,039 mmol, da Etapa C) usando um procedimento análogo àquele descrito para o Exemplo 1, Etapa D. Concentração deu o composto do título (16,1 mg) como um sólido. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 2,75-3,16 (m, 4H), 3,86-4,35 (m, 5H), 4,95-5,05 (m, 2H), 7,03-7,20 (m, 3H). LC/MS (M + 1) 390.

EXEMPLO 7



7-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina, cloridrato

Etapa A 7-[(3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(2,4,5-

triazolo[4,3-*a*]pirazina

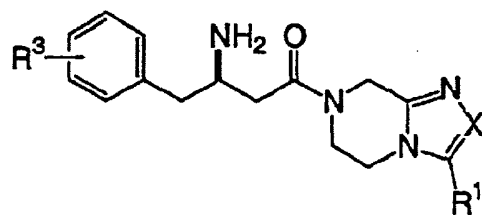
O composto do título foi preparado a partir de ácido (3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butanóico (Intermediário 3, 50,1 mg, 0,15 mmol) e 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina (39,2 mg, 0,20 mmol) usando um procedimento análogo àquele descrito para o Exemplo 1, Etapa C. O produto bruto foi purificado por TLC preparativa (sílica-gel, 100% de acetato de etila) para dar o composto do título (29 mg) como um sólido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (s, 9H), 2,61-3,00 (m, 4H), 3,92-4,30 (m, 5H), 4,93 (s, 1H), 4,95-5,12 (m, 1H), 5,22-5,35 (br, 1H), 6,83-6,95 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 1H). LC/MS (M + 1-t-Bu) 452.

Etapa B. 7-[(3R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina, cloridrato

O composto do título foi preparado a partir de 7-[(3R)-3-[(1,1-dimetil-etóxi-carbonil)-amino]-4-(2,4,5-trifluorofenil)-butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetra-hidro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pirazina (22 mg, 0,039 mmol, Etapa A) usando um procedimento análogo àquele descrito para o Exemplo 1, Etapa D. Concentração deu o composto do título (165 mg) como um sólido. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 2,75-3,15 (m, 4H), 3,82-4,35 (m, 5H), 4,90-5,05 (m, 2H), 7,16-7,25 (m, 1H), 7,30-7,42 (m, 1H). LC/MS (M + 1) 408.

Seguindo essencialmente os procedimentos esboçados para os Exemplos 1-7, foram preparados os compostos listados na Tabela 1.





Exemplo	R ³	X	R ¹	MS (M+1)
8	2-F	C-Et	H	331
9	3-F,4-F	C-Et	H	349
10	2-F	CH	H	303
11	2-F	C-CF ₃	H	371
12	3-F,4-F	C-(4-F-Ph)	H	415
13	3-F,4-F	C-Ph	H	397
14	3-F,4-F	C-(4-OMe-Ph)	H	427
15	3-F,4-F	C-(3-F,4-F-Ph)	H	433
16	3-F,4-F	C-(4-OCF ₃ -Ph)	H	481
17	3-F,4-F	C-C ₂ F ₅	H	439
18	2-F	N	Et	352
19	3-F,4-F	N	Et	336
20	2-F	N	Me	318

21	2-F,5-F	N	Et	350
22	2-F	N	H	304
23	3-F,4-F	N	H	322
24	3-F,4-F	N	CF ₃	390
25	2-F,4-CF ₃	N	CF ₃	440
26	3-F,4-F	N	CH ₂ CF ₃	404
27	2-F,5-F	N	CH ₂ CF ₃	404
28	2-F	CH	CH ₂ Ph	393
29	2-F	CH	Ph	379
30	2-F, 4-CF ₃	C-CF ₃	H	439
31	2-F,4-F,5-F	C-CF ₂ CF ₃	H	379
32	4-Br,2-F,5-F	C-CF ₃	H	467, 469
33	4-Br,2-F,5-F	N	CF ₃	468, 470

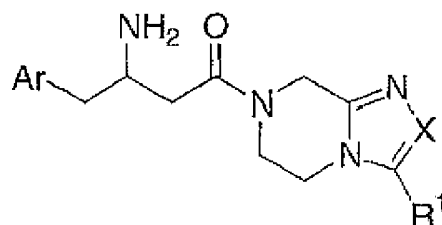
Embora a invenção tenha sido descrita e ilustrada com referência a certas modalidades particulares da mesma, aquelas pessoas experientes na técnica reconhecerão que várias adaptações, mudanças, modificações, substituições, deleções, ou adições dos procedimentos e protocolos podem ser feitas sem se desviarem do espírito e do escopo da invenção. Por exemplo, doses efetivas diferentes das doses particulares como descritas aqui acima podem ser aplicáveis como uma consequência de variações na responsividade do mamífero sendo tratado para qualquer uma das indicações com os compostos da invenção acima indicados. As respostas farmacológicas específicas observadas podem variar de acordo com e dependendo dos compostos ativos particulares selecionados ou onde houver

modo de administração empregados, e tais variações ou diferenças esperadas nos resultados são contempladas de acordo com os objetivos e as práticas da presente invenção. É intencionado, portanto, que a invenção seja definida pelo escopo das reivindicações que seguem e que tais reivindicações sejam

5 interpretadas tão amplamente quanto o for razoável.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos beta-amino tetra-hidroimidazo (1,2-a) pirazina e tetra-hidrotiazolo (4,3-a) pirazina, caracterizados pelo fato de serem de Fórmula I:



I

5 na qual:

Ar é fenila que está não substituída ou substituída com 1-5 de R³, sendo que R³ é independentemente selecionado do grupo consistindo de:

(1) halogênio,

10 (2) C₁₋₆-alquila, que é linear ou ramificada e está não substituída ou substituída com 1-5 halogênios,

(3) CN;

X é selecionado do grupo consistindo de:

(1) N, e

(2) CR²;

15 R² é selecionado do grupo consistindo em:

(1) hidrogênio,

(2) CN,

20 (3) C₁₋₁₀-alquila, que é linear ou ramificada e está não substituída ou substituída com 1-5 halogênios, ou fenila, que está não substituída ou substituída com 1-5 substituintes independentemente selecionados de halogênio, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, CO₂H, e CO₂C₁₋₆-alquila, sendo que CO₂C₁₋₆-alquila é linear ou ramificada,

(4) fenila que está não substituída ou substituída com 1-5 substituintes independentemente selecionados de halogênio, CN, OH, R⁴,

OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, CO₂H, e CO₂C₁₋₆-alquila, sendo que CO₂C₁₋₆-alquila é linear ou ramificada, e

(6) um heterociclo de 5 ou 6 membros que pode ser saturado ou insaturado compreendendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de N, S e O, o heterociclo estando não substituído ou substituído com 1-3 substituintes independentemente selecionados de oxo, OH, halogênio, C₁₋₆-alquila e OC₁₋₆-alquila, sendo que C₁₋₆-alquila e OC₁₋₆-alquila são lineares ou ramificadas e estão não substituídas ou substituídas com 1-5 halogênios;

em que R² não consiste em um heterociclo de 5 membros saturado compreendendo três heteroátomos selecionados de O, N e S, sendo heterociclo substituído com dois substituintes selecionados de OH e OC₁₋₆ alquila;

R¹ é selecionado do grupo consistindo em:

- (1) hidrogênio,
- (2) CN,
- (3) C₁₋₁₀-alquila, que é linear ou ramificada e está não substituída ou substituída com 1-5 halogênios, ou fenila, que está não substituída ou substituída com 1-5 substituintes independentemente selecionados de halogênio, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, CO₂H, e CO₂C₁₋₆-alquila, sendo que CO₂C₁₋₆-alquila é linear ou ramificada,

(4) fenila que está não substituída ou substituída com 1-5 substituintes independentemente selecionados de halogênio, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, CO₂H, e CO₂C₁₋₆-alquila, sendo que CO₂C₁₋₆-alquila é linear ou ramificada, e

(6) um heterociclo de 5 ou 6 membros que pode ser saturado ou insaturado compreendendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de N, S e O, o heterociclo estando não substituído ou substituído com 1-3 substituintes independentemente selecionados de oxo, OH, halogênio, C₁₋₆-alquila e OC₁₋₆-alquila, sendo que C₁₋₆-alquila e OC₁₋₆-alquila são lineares

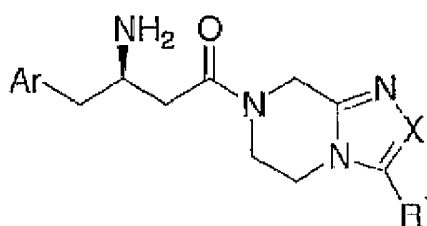
ou ramificadas e estão não substituídas ou substituídas ou com 1-5 halogênios;

em que R^1 não consiste em um heterociclo de 6 membros insaturado compreendendo dois heteroátomos selecionados de N e S, sendo o heterociclo substituído com três substituintes selecionados de OH, OC_{1-6} alquila e oxo;

R^4 é C_{1-6} -alquila, que é linear ou ramificada e que está não substituída ou substituída com 1-5 grupos independentemente selecionados de halogênio, CO_2H , e CO_2C_{1-6} -alquila, sendo que CO_2C_{1-6} -alquila é linear ou ramificada;

e seu sais farmaceuticamente aceitáveis e seus diastereoisômeros individuais.

2. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula Ia:

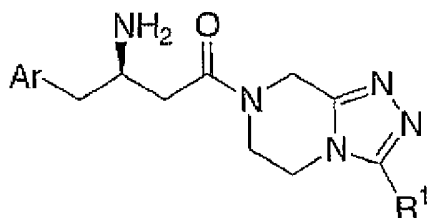


Ia

na qual X, Ar e R^1 são como definidos na reivindicação 1;

e seu sais farmaceuticamente aceitáveis e seus diastereoisômeros individuais.

3. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula Ib:

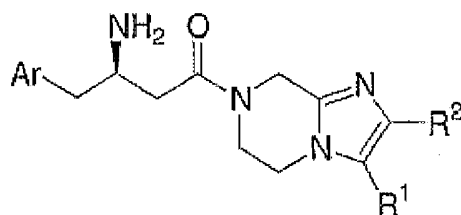


Ib

na qual Ar e R^1 são como definidos na reivindicação 1;

e seu sais farmaceuticamente aceitáveis e seus diastereoisômeros individuais.

4. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula Ic:



Ic

na qual Ar, R¹ e R² são como definidos na reivindicação 1;

e seu sais farmaceuticamente aceitáveis e seus diastereoisômeros individuais.

5 5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Ar é fenila que está não substituída ou substituída com 1-5 substituintes que são independentemente selecionados do grupo consistindo de:

- (1) flúor,
- (2) bromo, e
- (3) CF₃.

10 6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Ar é selecionada do grupo consistindo de:

- (1) fenila,
- (2) 2-fluorofenila,
- (3) 3,4-difluorofenila,
- 15 (4) 2,5-difluorofenila,
- (5) 2,4,5-trifluorofenila,
- (6) 2-fluoro-4-(trifluorometil)-fenila, e
- (7) 4-bromo-2,5-difluorofenila.

20 7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ é selecionando do grupo consistindo de:

- (1) hidrogênio, e
- (2) C₁₋₆-alquila, que é linear ou ramificada e está não substituída ou substituída com fenila ou 1-5 flúor.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que R^1 é selecionado do grupo consistindo de:

- (1) hidrogênio,
- (2) metila,
- (3) etila,
- (4) CF_3 ,
- (5) CH_2CF_3 ,
- (6) CF_2CF_3
- (7) fenila, e
- (8) benzila.

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

- (1) hidrogênio,
- (2) metila,
- (3) etila,
- (4) CF_3 , e
- (5) CH_2CF_3 .

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é hidrogênio ou CF_3 .

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^2 é selecionado de:

- (1) hidrogênio,
- (2) C_{1-6} -alquila, que é linear ou ramificada e está não substituída ou substituída com 1-5 flúor,
- (3) fenila, que está não substituída ou substituída com 1-3 substituintes independentemente selecionados de flúor, OCH_3 , e OCF_3 .

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

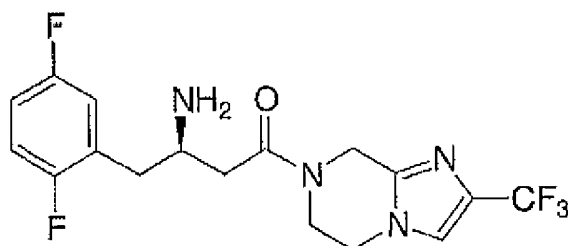
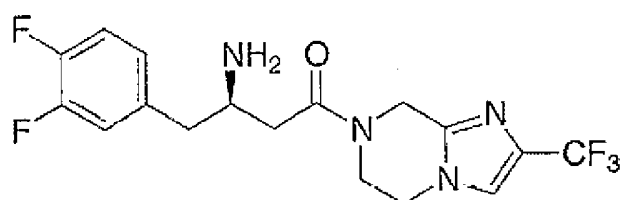
- (1) hidrogênio,
- (2) metila,

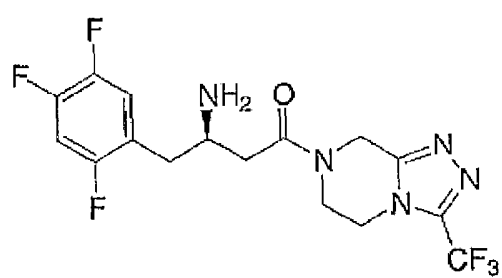
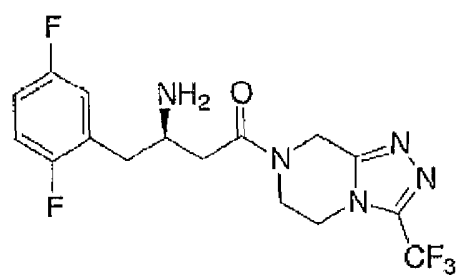
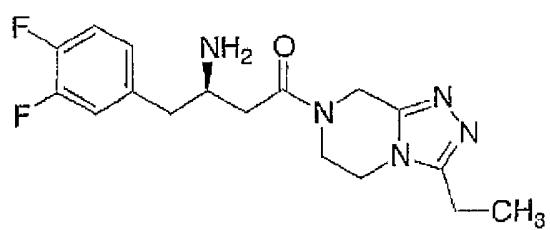
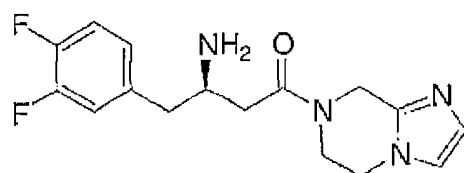
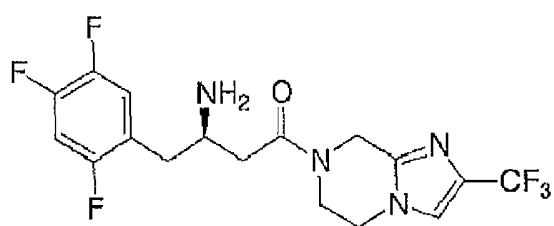
- (3) etila,
- (4) CF_3 ,
- (5) CH_2CF_3 ,
- (6) CF_2CF_3 ,
- (7) fenila,
- (8) (4-metóxi)-fenila,
- (9) (4-trifluorometóxi)-fenila,
- (10) 4-fluorofenila, e
- (11) 3,4-difluorofenila.

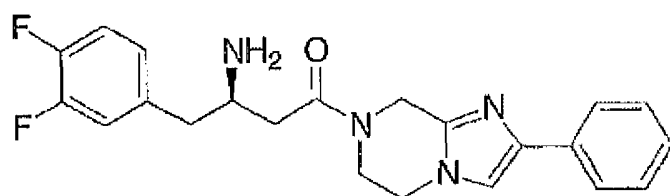
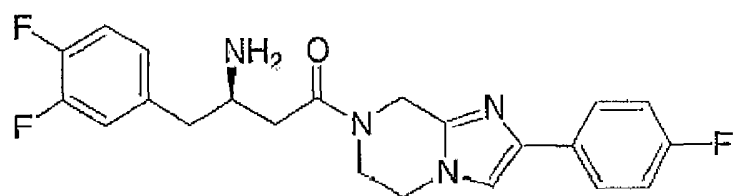
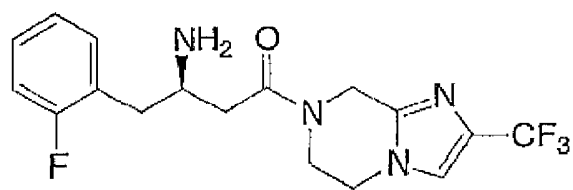
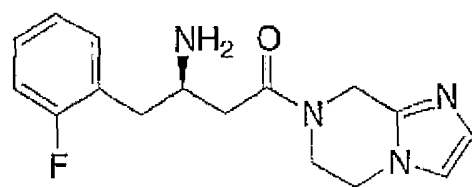
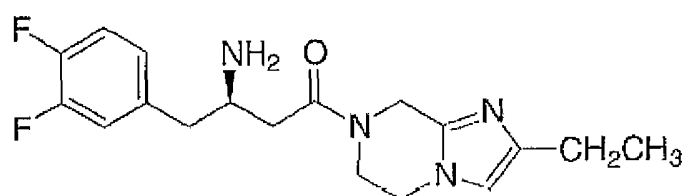
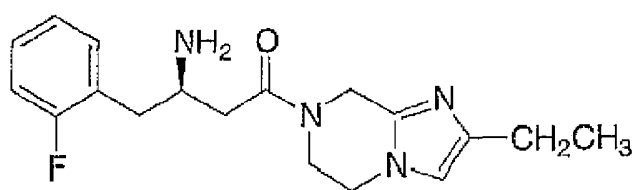
10 13. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^2 é CF_3 ou CF_2F_3 .

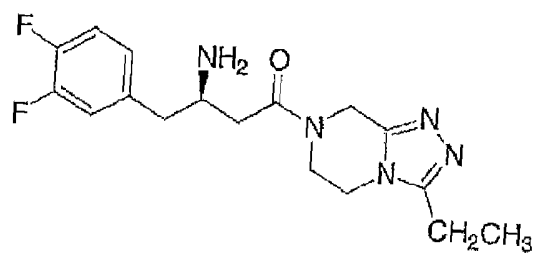
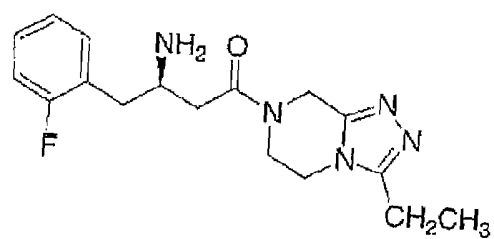
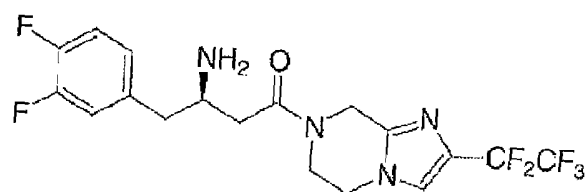
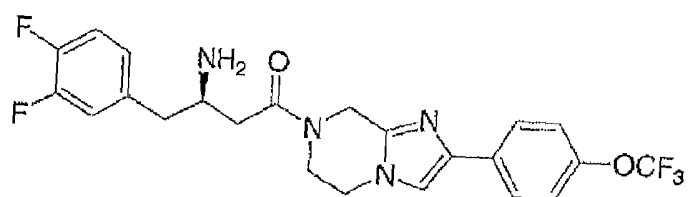
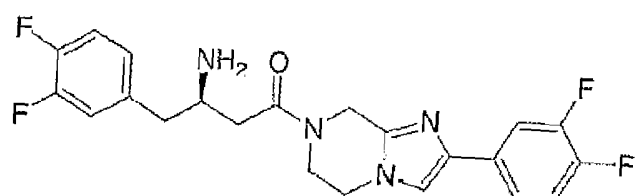
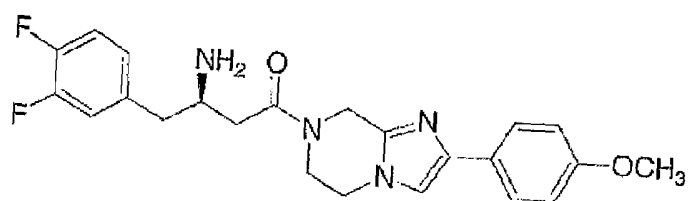
14. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 é F, Br ou CF_3 .

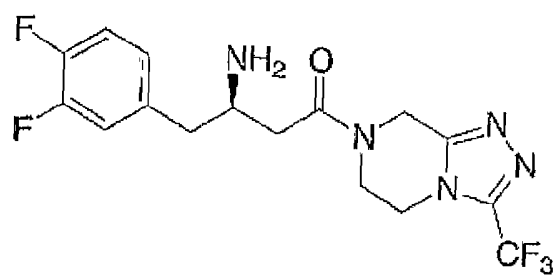
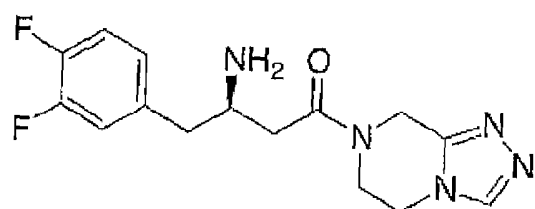
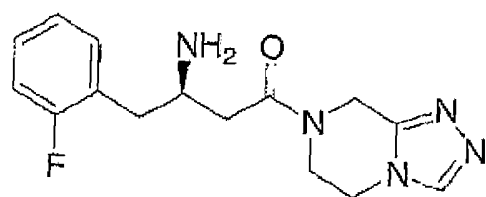
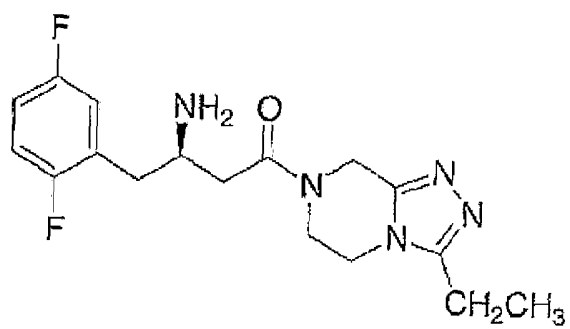
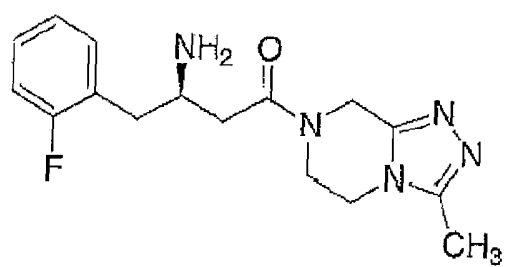
15 15. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo consistindo de:

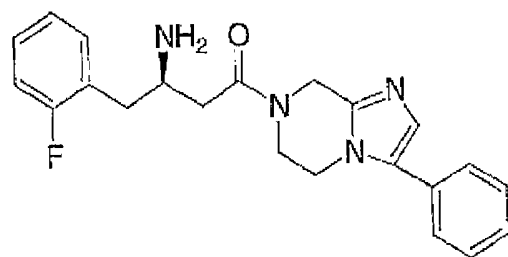
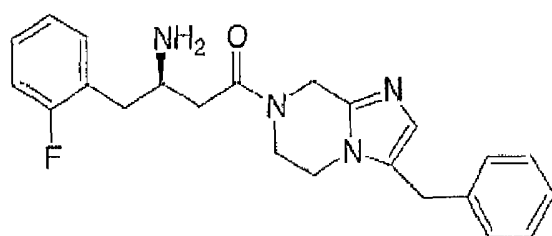
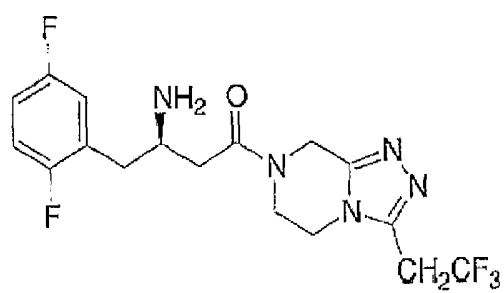
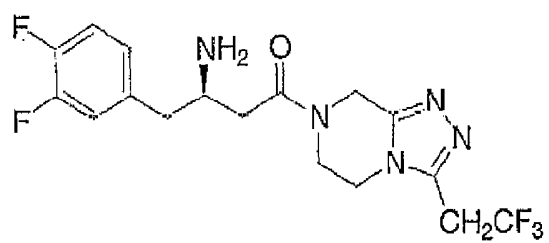
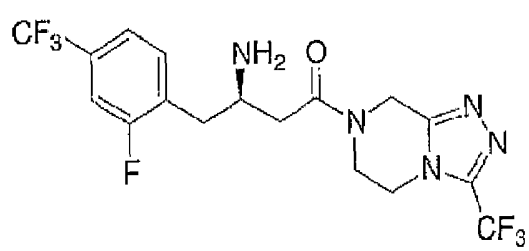


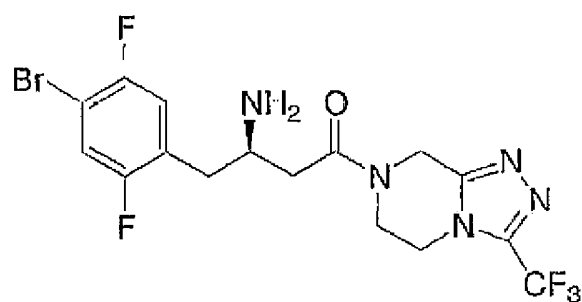
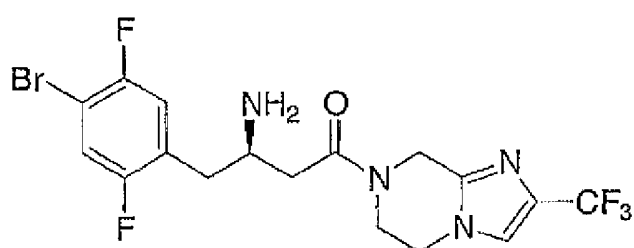
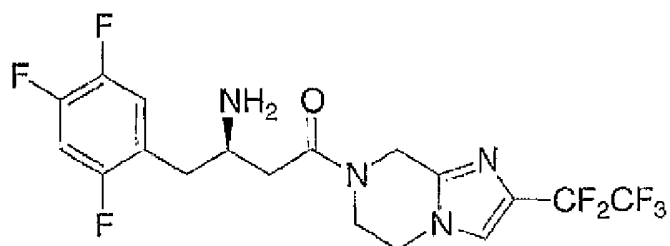
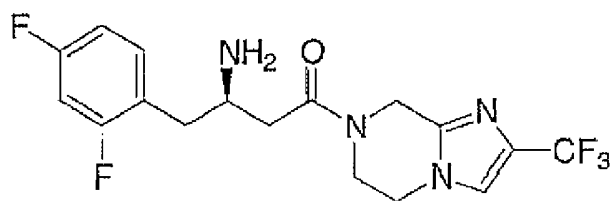






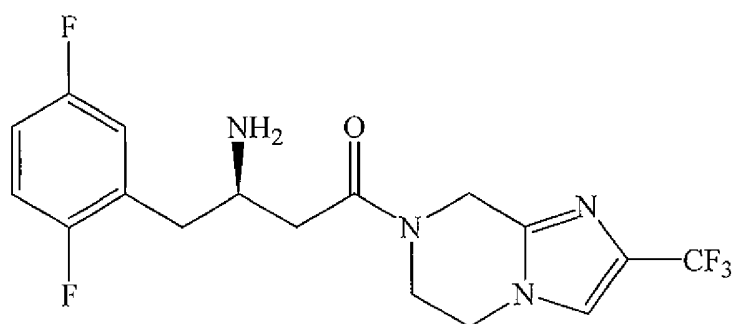


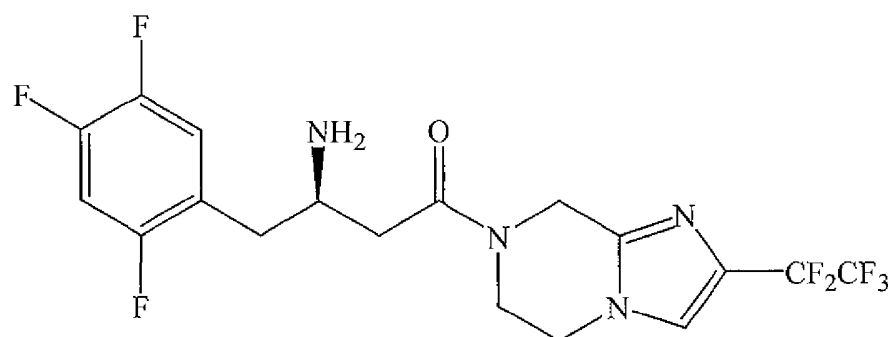
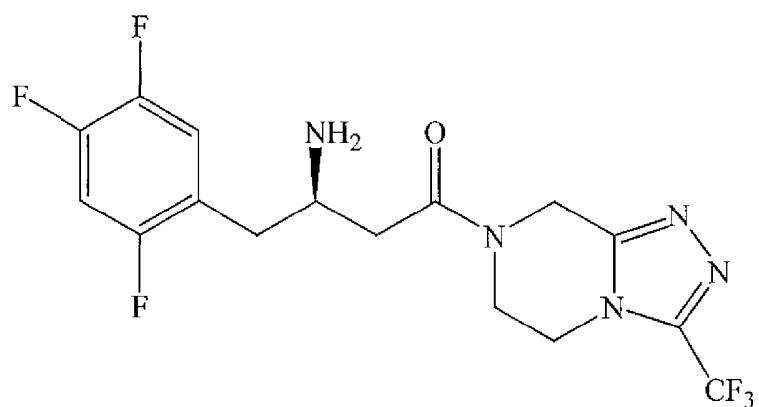
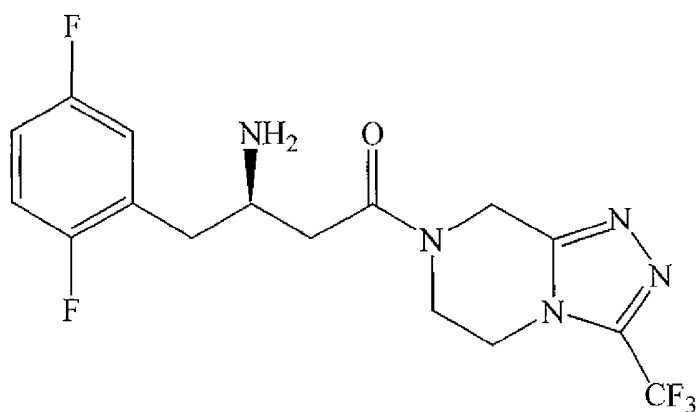
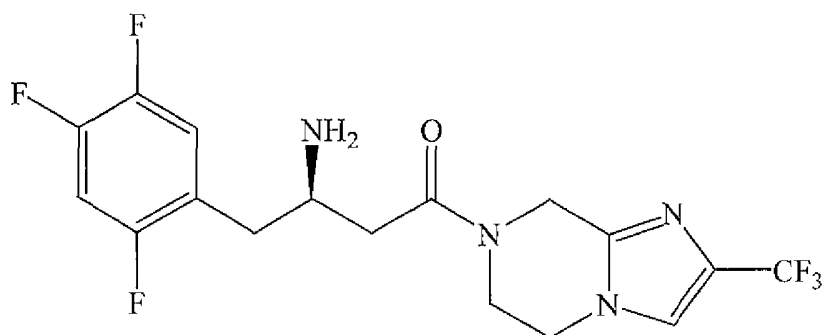




e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo de:

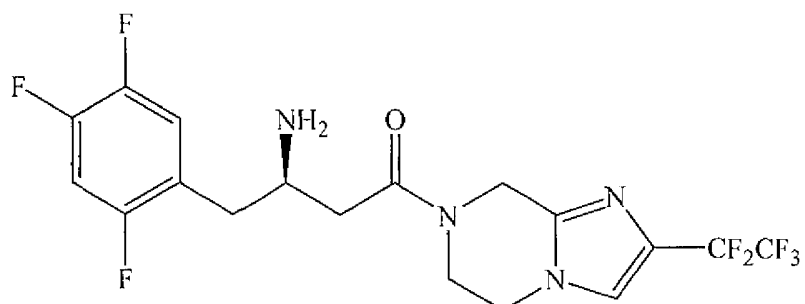




ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

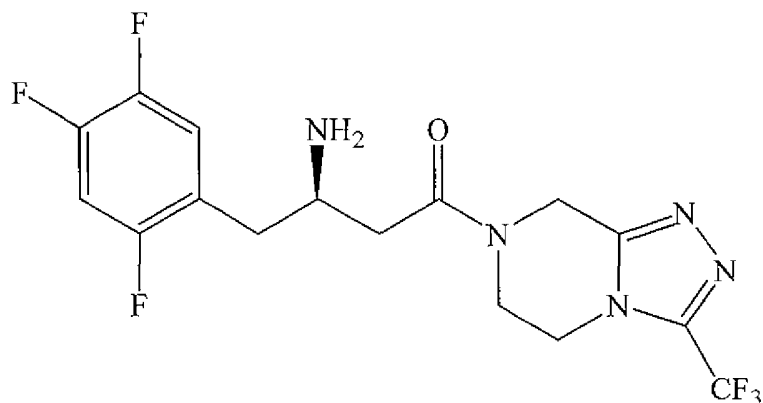
17. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado

pelo fato de que é



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

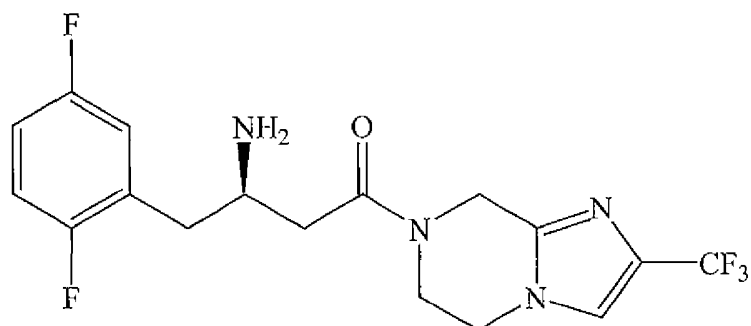
18. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que é



5

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

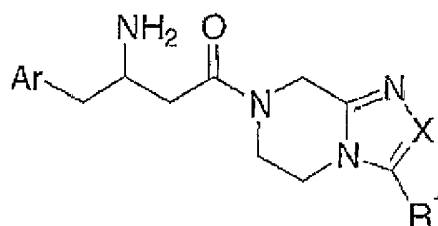
19. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que é



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

20. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um veículo inerte e um composto de fórmula geral:

10



I

na qual:

Ar é fenila que está não substituída ou substituída com 1-5 de R^3 , sendo que R^3 é independentemente selecionado do grupo consistindo de:

(1) halogênio,

5 (2) C_{1-6} -alquila, que é linear ou ramificada e está não substituída ou substituída com 1-5 halogênios,

(3) CN;

X é selecionado do grupo consistindo de:

(1) N, e

10 (2) CR^2 ;

R^2 é selecionado do grupo consistindo em:

(1) hidrogênio,

(2) CN,

15 (3) C_{1-10} -alquila, que é linear ou ramificada e está não substituída ou substituída com 1-5 halogênios, ou fenila, que está não substituída ou substituída com 1-5 substituintes independentemente selecionados de halogênio, CN, OH, R^4 , OR^4 , $NHSO_2R^4$, SO_2R^4 , CO_2H , e CO_2C_{1-6} -alquila, sendo que CO_2C_{1-6} -alquila é linear ou ramificada,

20 (4) fenila que está não substituída ou substituída com 1-5 substituintes independentemente selecionados de halogênio, CN, OH, R^4 , OR^4 , $NHSO_2R^4$, SO_2R^4 , CO_2H , e CO_2C_{1-6} -alquila, sendo que CO_2C_{1-6} -alquila é linear ou ramificada, e

(6) um heterociclo de 5 ou 6 membros que pode ser saturado ou insaturado compreendendo 1-4 heteroátomos independentemente

selecionados de N, S e O, o heterociclo estando não substituído ou substituído com 1-3 substituintes independentemente selecionados de oxo, OH, halogênio, C₁₋₆-alquila e OC₁₋₆-alquila, sendo que C₁₋₆-alquila e OC₁₋₆-alquila são lineares ou ramificadas e estão não substituídas ou substituídas com 1-5 halogênios;

- 5 em que R² não consiste em um heterociclo de 5 membros saturado compreendendo três heteroátomos selecionados de O, N e S, sendo heterociclo substituído com dois substituintes selecionados de OH e OC₁₋₆ alquila;

R¹ é selecionado do grupo consistindo em:

- 10 (1) hidrogênio,
 (2) CN,
 (3) C₁₋₁₀-alquila, que é linear ou ramificada e está não substituída ou substituída com 1-5 halogênios, ou fenila, que está não substituída ou substituída com 1-5 substituintes independentemente
 15 selecionados de halogênio, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, CO₂H, e CO₂C₁₋₆-alquila, sendo que CO₂C₁₋₆-alquila é linear ou ramificada,

- (4) fenila que está não substituída ou substituída com 1-5 substituintes independentemente selecionados de halogênio, CN, OH, R⁴, OR⁴, NHSO₂R⁴, SO₂R⁴, CO₂H, e CO₂C₁₋₆-alquila, sendo que CO₂C₁₋₆-alquila
 20 é linear ou ramificada, e

- (6) um heterociclo de 5 ou 6 membros que pode ser saturado ou insaturado compreendendo 1-4 heteroátomos independentemente selecionados de N, S e O, o heterociclo estando não substituído ou substituído com 1-3 substituintes independentemente selecionados de oxo, OH, halogênio,
 25 C₁₋₆-alquila e OC₁₋₆-alquila, sendo que C₁₋₆-alquila e OC₁₋₆-alquila são lineares ou ramificadas e estão não substituídas ou substituídas com 1-5 halogênios;

 em que R¹ não consiste em um heterociclo de 6 membros insaturado compreendendo dois heteroátomos selecionados de N e S, sendo o heterociclo substituído com três substituintes selecionados de OH, OC₁₋₆alquila e

oxo;

R^4 é C_{1-6} -alquila, que é linear ou ramificada e que está não substituída ou substituída com 1-5 grupos independentemente selecionados de halogênio, CO_2H , e CO_2C_{1-6} -alquila, sendo que CO_2C_{1-6} -alquila é linear ou
5 ramificada;

e seu sais farmacêuticamente aceitáveis e seus diastereoisômeros individuais.

21. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para o
10 tratamento de uma condição selecionada do grupo consistindo em hiperglicemia e diabetes tipo 2.

RESUMO

“COMPOSTOS BETA-AMINO TETRA-HIDROIMIDAZO (1,2-A) PIRAZINA E TETRA-HIDROTRIAZOLO (4,3-A) PIRAZINA, USOS DOS MESMOS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

5 A presente invenção refere-se aos compostos que são inibidores da enzima dipeptidil-peptidase-IV (“inibidores de DP-IV”) e que são úteis no tratamento ou na prevenção de doenças nas quais a enzima dipeptidil-peptidase-IV está envolvida, tais como diabetes e particularmente diabetes tipo 2. A invenção também se refere às composições farmacêuticas
10 compreendendo estes compostos e ao uso destes compostos e destas composições na prevenção ou no tratamento de tais doenças nas quais a enzima dipeptidil-peptidase-IV está envolvida.