

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

(21) **PI0616463-3 A2**

(22) Data de Depósito: 25/09/2006  
(43) Data da Publicação: 21/06/2011  
(RPI 2111)



**(51) Int.Cl.:**

C07D 471/10 2006.01  
C07D 493/20 2006.01  
C07D 498/08 2006.01  
A61K 31/4355 2006.01  
A61K 31/5386 2006.01  
A61P 3/00 2006.01  
A61P 15/00 2006.01

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

(30) Prioridade Unionista: 29/09/2005 US 60/721678

(73) Titular(es): MERCK & CO., INC.

(72) Inventor(es): Jian Liu, Ravi P. Nargund, Tianying Jian

(74) Procurador(es): MOMSEN, LEONARDOS & CIA

(86) Pedido Internacional: PCT US2006037196 de 25/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/041052 de 12/04/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO. Certos derivados inéditos de espiropiperidina N-acilados são ligantes do(s) receptor de melanocortina humano e, em particular, são ligantes seletivos do receptor de melanocortina-4 (MC-4R). Eles são, desta forma, usados para o tratamento, controle ou prevenção de doenças e distúrbios responsivos à modulação de MC-4R, tais como obesidade, diabetes, dependência de nicotina, alcoolismo, disfunção sexual, incluindo disfunção erétil e disfunção sexual feminina.

## “COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO”

### CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a derivados de  
5 espiropiperidina acilados, sua síntese, e seu uso como ligantes do receptor de  
melanocortina (MC-R) usados para modular peso corporal. Mais  
particularmente, os compostos da presente invenção são ligantes do receptor  
de melanocortina-4 (MC-4R) e são desta forma usados para o tratamento de  
distúrbios responsivos à modulação do receptor de melanocortina-4, tais como  
10 obesidade, diabetes, disfunção sexual masculina, feminina, disfunção sexual,  
caquexia, anorexia, desnutrição, e perda de peso.

### FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Obesidade é uma grande preocupação de saúde nas sociedades  
ocidentais. Estima-se que cerca de 97 milhões de adultos nos Estados Unidos  
15 estejam acima do peso ou obesos. Estudos epidemiológicos mostram que os  
aumentos no grau de sobrepeso e obesidade, são importantes precursores da  
diminuição da expectativa de vida. Obesidade causa ou exacerba muitos  
problemas de saúde, tanto independentemente quanto em associação a outras  
doenças. Os problemas médicos associados à obesidade, que podem ser sérios  
20 e ameaçarem a vida, incluem hipertensão; diabetes melito tipo 2;  
concentrações de insulina plasmática elevadas; resistência à insulina;  
dislipidemias; hiperlipidemia; câncer de endométrio, de mama e de cólon;  
osteoartrite; complicações respiratórias, tal como apnéia do sono obstrutiva;  
colelitíase; cálculo biliar; arteriosclerose; doença cardíaca; ritmo cardíaco  
25 anormal; e arritmias cardíacas (Kopelman, P.G., Nature 404, 635-643 (2000)).  
Obesidade é adicionalmente associada a morte prematura e com um aumento  
significativo na mortalidade e morbidade de acidente vascular cerebral, infarte  
do miocárdio, falha cardíaca congestiva, doença cardíaca coronária, e morte  
súbita.

Sabe-se que pro-opiomelanocortina (POMC) derivada de peptídeos afetam a ingestão de alimentos. Várias linhas de evidência suportam a noção de que os receptores acoplados à proteína G (GPCRs) da família do receptor de melanocortina (MC-R), vários dos quais são expressos no cérebro, são os alvos dos peptídeos derivados de POMC envolvidos no controle da ingestão de alimentos e metabolismo. Um MC-R simples específico que pode ser alvejado para o controle de obesidade ainda não foi identificado, embora evidências de que a sinalização de MC-4R é importante na mediação da conduta do alimento tenham sido apresentadas (S.Q. Giraudo et al., “Feeding effects of hypothalamic injection of melanocortin-4 receptores ligands,” Brain Research, 80: 302-306 (1998)). Evidência para o envolvimento de MC-R's na obesidade incluem: i) o camundongo (Avy) cutia que ectopicalmente expressa um antagonista do MC-1R, MC-3R e -4R é obeso, indicando que o bloqueio da ação destes três MC-R's pode levar a hiperfagia e distúrbios metabólicas; ii) camundongos knockout MC-4R (D. Huszar et al., *Cell*, 88: 131-141 (1997)) recapitulam o fenótipo dos camundongos cutia e estes camundongos são obesos; iii) o heptapeptídeo MT-II cíclico (um agonista MC-1R, -3R, -4R, e -5R não seletivo) injetado intracerebroventricularmente (ICV) em roedores, reduz a ingestão de alimentos em vários modelos de alimentação animal (NPY, ob/ob, cutia, jejuado) enquanto que ICY injetado com SHU-9119 (antagonista MC-3R e 4R; agonista MC-1R e -5R) reverte este efeito e pode induzir hiperfagia; iv) relatou-se que tratamento intraperitoneal crônico de ratos gordos Zucker com um derivado  $\alpha$ -NDP-MSH (HP228) ativa MC-1R, -3R, -4R, e - 5R e atenua a ingestão de alimentos e ganho de peso corporal durante um período de 12 semanas (I. Corcos et al., “HP228 é um potente agonista do receptor de melanocortina-4 e significativamente atenua obesidade e diabetes em ratos gordos Zucker,” *Society for Neuroscience Abstracts*, 23: 673 (1997)).

Estudos mostram que o sistema melanocortina contribui para a

regulação da conduta do alimento e peso corporal. Administração de antagonistas de melanocortina aumenta a ingestão de alimentos e peso corporal, enquanto que a administração de agonistas de melanocortina diminui a ingestão de alimentos e peso corporal. Suporte para o papel do subtipo MC4R no balanço energético é demonstrado pela evidência que mostra que a deficiência de receptor de melanocortina-4 em humanos parece ser a forma monogenética mais comum da obesidade com cerca de 5-6 % dos pacientes obesos apresentando esta mutação. Além do mais, a severidade do fenótipo parece ser maior em indivíduos que têm mutações que resultam em completa perda de funcionamento. Com base nestes preceitos, o sistema melanocortina foi alvejado para o desenvolvimento de agonistas de molécula pequena para tratar obesidade e antagonistas de molécula pequena para tratar caquexia.

Medicamentos de perda de peso que são atualmente usados em monoterapia para o tratamento de obesidade têm eficácia limitada e efeitos colaterais significativos. Estudos das medicações de perda de peso orlistat (Davidson, M.H. et al. (1999) JAMA 281:235-42), dexfenfluramina (Guy Grand, B. et al. (1989) Lancet 2:1142-5), sibutramina (Bray, G. UM. et al. (1999) Obes. Res. &:189-98) e fentermina (Douglas, A. et al. (1983) Int. J. Obes. 7:591-5) demonstraram uma perda de peso limitada de cerca de 5 %-10 % de peso corporal para medicamento comparado ao placebo. Em particular, tanto sibutramina quanto orlistat reduzem peso corporal menos que 10 % durante um período de 6 meses ou um 1 ano. Os efeitos colaterais destes medicamentos e agentes anti-obesidade adicionalmente limitam seu uso. Dexfenfluramina foi retirada do mercado em virtude da suspeita de vulvopatia cardíaca; orlistat é limitado pelos efeitos colaterais gastrintestinais; o uso de topiramate é limitado pelos efeitos no sistema nervoso central; e o use de sibutramina é limitado por seus efeitos colaterais cardiovasculares que levaram a registros de mortes e sua retirada do mercado na Itália.

Existe uma necessidade de um tratamento para perda de peso com melhor eficácia e menos efeitos colaterais indesejáveis. A presente invenção é dirigida a este problema fornecendo agonistas do receptor de melanocortina (MC-R), e em particular agonistas seletivos do receptor de melanocortina-4 (MC-4R), usados no tratamento e prevenção de obesidade e distúrbios relacionados à obesidade, incluindo diabetes.

O envolvimento de receptor de melanocortina na disfunção sexual masculina e femininas também foi registrada. Aproximadamente 140 milhões de homens no mundo inteiro sofrem de impotência ou disfunção erétil. As opções de tratamento atuais para disfunção erétil incluem inibidores da fosfodiesterase V, tais como citrato de sildenafil (Viagra®), cloridrato de vardenafil (Levitra®), e tadalafil (Cialis®). Sildenafil é efetivo em cerca de 70 % dos pacientes, entretanto ele é contra-indicado para pacientes com condições cardíacas instáveis ou doença cardiovascular, em particular pacientes tomando nitratos, tal como nitroglicerina, para tratar angina. Vardenafil e Tadalafil também são contra-indicados para pacientes que tomam nitratos e alfa bloqueadores devido ao risco de uma queda súbita de pressão sanguínea resultando em desmaio, ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral. Outros efeitos adversos associados ao uso clínico destes inibidores de PDE-5 incluem dor de cabeça, rubor, dispepsia, vertigem, indigestão, e visão anormal, que é caracterizada por uma cor azulada da visão, mas também uma maior sensibilidade à luz ou visão embaçada. Sildenafil também está sendo avaliado para o tratamento de disfunção sexual feminina.

Existe uma necessidade de um tratamento para disfunção sexual com menos efeitos colaterais indesejáveis. A presente invenção endereça este problema fornecendo agonistas do receptor de melanocortina (MC-R), e em particular agonistas seletivos do receptor de melanocortina-4 (MC-4R), usados no tratamento e prevenção de obesidade e distúrbios relacionados à obesidade, incluindo diabetes.

Observou-se que agonistas sintéticos do receptor de melanocortina (peptídeos melanotrópicos) iniciam ereções em homens com disfunção erétil psicogenética. O análogo do hormônio que estimula  $\alpha$ -melanócito que age centralmente, melanotan-II (MT-II), apresentou uma taxa de resposta de 75 % quando injetado intramuscular ou subcutaneamente em machos com disfunção erétil psicogênica [Ver H. Wessells *et al.*, “Synthetic Melanotropic Peptide Initiates Erections in Men With Psychogenic Erectile Dysfunction: Double-Blind, Placebo Controlled Crossdurante Study,” *J. Urol.*, 160: 389-393 (1998); *Fifteenth American Peptide Symposium*, Junho 14-19, 1997 (Nashville TN)]. MT-II (o heptapeptídeo cíclico Ac-Nle-c[Asp-His-DPhe-Arg-Trp-Lys]-NH<sub>2</sub>) é um agonista MC-1R, -3R, -4R, e -5R não seletivo (Dorr *et al.*, *Life Sciences*, Vol. 58, 1777-1784, 1996). Reações adversas observadas com MT-II incluem náusea, rubor, perda de apetite, estiramento, e bocejo e podem ser o resultado da ativação de MC-1R, MC-2R, MC-3R, e/ou MC-5R. Adicionalmente, MT-II deve ser administrado parenteralmente, tais como por meio de subcutânea, intravenosa ou intramuscular, uma vez que ele não é absorvido na circulação sistêmica quando dado pela por meio de oral.

Composições de peptídeos melanotrópicos e métodos para o tratamento de disfunção erétil psicogenética estão descritos na patente US No. 5.576.290. Métodos de estimular resposta sexual em fêmeas usando peptídeos melanotrópicos foram descritos na patente US No. 6.051.555. Derivados de espiropiperidina, piperidina e piperazina foram descritos em WO 99/64002; WO 00/74679; WO 01/70708; WO 01/70337; WO 01/91752; WO 02/015909; WO 02/059095; WO 02/059107; WO 02/059108; WO 02/059117; WO 02/068387; WO 02/068388; WO 02/079146; WO 03/061660, WO 03/007949; WO 03/009847; WO 03/009850; WO 03/068738; WO 03/092690; WO 03/093234; WO 03/094918; WO 04/024720; WO 04/048345; WO 04/058735; WO 04/078717; WO 04/112793; WO 04/224957; WO 04/089307; WO 04/078716; WO 04/078717; WO

04/087159; WO 05/042516; WO 05/040109; WO 05/009950; US2003096827; US2003092732; US2003232807, e US2004224901 como agonistas do receptor de melanocortina e particularmente como agonistas seletivos do receptor MC-4R e desta forma usados para o tratamento de doenças e distúrbios, tais como obesidade, diabetes, e disfunção sexual, incluindo disfunção erétil e disfunção sexual feminina.

Em virtude das deficiências não resolvidas dos vários agentes farmacológicos discutidos anteriormente, existe uma necessidade contínua na tecnologia médica de melhores métodos e composições para tratar indivíduos que sofrem de disfunção sexual psicogênica e/ou orgânica. Tais métodos devem ter aplicabilidade mais ampla, melhor conveniência e fácil adaptação ao paciente, curto início de ação, duração razoavelmente longa da ação e mínimos efeitos colaterais com poucas contra-indicações, quando comparado aos agentes atualmente disponíveis.

Desta forma, é um objetivo da presente invenção fornecer derivados de espiropiperidina acilados que são agonistas do receptor de melanocortina e desta forma usados para tratar obesidade, diabetes, disfunção sexual masculina, disfunção sexual feminina, dependência de nicotina e alcoolismo. É um outro objetivo da presente invenção fornecer derivados de espiropiperidina acilados que são ligantes seletivos do receptor de melanocortina-4 (MC-4R). É um outro objetivo da presente invenção fornecer composições farmacêuticas compreendendo os agonistas do receptor de melanocortina ou ligantes da presente invenção com um veículo farmaceuticamente aceitável.

É um outro objetivo da presente invenção fornecer métodos para o tratamento ou prevenção de obesidade, diabetes melito, disfunção sexual masculina, disfunção sexual feminina, dependência de nicotina e alcoolismo administrando os compostos e composições farmacêuticas da presente invenção a um sujeito em necessidade deste. É um outro objetivo da

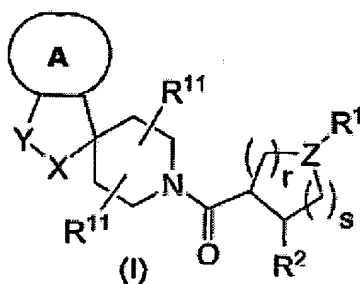
presente invenção fornecer métodos para o tratamento de disfunção erétil administrando os compostos e composições farmacêuticas da presente invenção a um sujeito em necessidade deste.

É um outro objetivo da presente invenção fornecer métodos para o tratamento ou prevenção de distúrbios, doenças, ou condições responsivas à modulação do receptor de melanocortina-4 em um sujeito em necessidade deste administrando os compostos e composições farmacêuticas da presente invenção.

Estes e outros objetivos se tornarão mais prontamente aparentes a partir da descrição detalhada que se segue.

## SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a espiropiperidinas N-aciladas inéditas da fórmula estrutural I:



Os compostos da fórmula estrutural I são eficazes como ligantes de receptores de melanocortina e são particularmente eficazes como ligantes seletivos do receptor de melanocortina-4. Eles são desta forma usados para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios responsivos à modulação do receptor de melanocortina-4, tais como obesidade, diabetes, distúrbios relacionados à obesidade, dependência de nicotina, alcoolismo, disfunção sexual feminina, e disfunção sexual masculina, em particular disfunção erétil masculina.

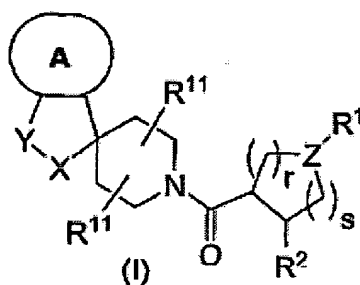
A presente invenção também diz respeito a composições farmacêuticas compreendendo os compostos da presente invenção e um veículo farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção também diz respeito a métodos para o tratamento ou prevenção de distúrbios, doenças, ou condições responsivas à modulação do receptor de melanocortina-4 em um mamífero em necessidade deste administrando os compostos e composições farmacêuticas da presente invenção.

A presente invenção adicionalmente diz respeito ao uso dos compostos da presente invenção na preparação de um medicamento usado para o tratamento ou prevenção de distúrbios, doenças, ou condições responsivas à modulação do receptor de melanocortina-4 em um mamífero em necessidade deste administrando os compostos e composições farmacêuticas da presente invenção.

### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a derivados de espiropiperidina N-acilados usados como moduladores do receptor de melanocortina, em particular, como ligantes seletivos do receptor de melanocortina-4. Compostos da presente invenção são descritos pela fórmula estrutural I:



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; em que

A é um anel heteroarila contendo pelo menos um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio e enxofre, em que qualquer carbono, nitrogênio ou enxofre em A é não substituído ou substituído por um a dois grupos selecionados de  $R^4$ ;

X e Y tomados juntos formam  $-C(R^6)=C(R^6)-$ , ou

um de X e Y é  $C(R^6)_2$  e o outro é selecionado do grupo que

consiste em:

- (1)  $C(R^6)_2$ ,
- (2)  $N(R^6)$ ,
- (3)  $C(O)$ ,
- (4)  $C=N(R^6)$ ,
- (5)  $C=C(R^6)_2$ ,
- (6) oxigênio,
- (7) enxofre,
- (8)  $S(O)$ , e
- (9)  $S(O)_2$ ,

ou um de X e Y é  $NR^9$  e o outro é selecionado do grupo que

consiste em:

- (1)  $C(R^6)_2$ ,
- (2)  $C(O)$ ,
- (3)  $C=N(R^6)$ ,
- (4)  $C=C(R^6)_2$ ,
- (5)  $S(O)$ , e
- (6)  $S(O)_2$ ,

ou um de X e Y é  $C(O)$  e o outro é selecionado do grupo que

consiste em:

- (1)  $C(R^6)_2$ ,
- (2)  $N(R^6)$ ,
- (3)  $C=N(R^6)$
- (4) oxigênio, e
- (5) enxofre;

Z é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1)  $CH$ , e
- (2)  $N$ ,

desde que quando Z for N,  $R^1$  não seja  $-NR^7R^8$ ;

$R^1$  é selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2)  $-(CH_2)_n-NR^7R^8$ ,
- (3) amidina,
- (4) alquiliminoíla  $C_{1-4}$ ,
- (5) alquila  $C_{1-10}$ ,
- (6)  $-(CH_2)_n$ -cicloalquila  $C_{3-7}$ ,
- (7)  $-(CH_2)_n$ heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,
- (8)  $-(CH_2)_n$ -fenila,
- (9)  $-(CH_2)_n$ -naftila,
- (10)  $-(CH_2)_n$ -heteroarila,
- (11)  $-C(O)$ alquila  $C_{1-6}$ ,
- (12)  $C(O)$ cicloalquila  $C_{3-8}$ ,
- (13)  $C(O)$ heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,
- (14)  $-C(O)$ heteroarila,
- (15)  $-C(O)$ fenila, e
- (16)  $-C(O)$ naftila,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$ , e em que alquila, cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo;

$R^2$  é selecionado do grupo que consiste em:

- (1) fenila,
- (2) naftila, e
- (3) heteroarila,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^{10}$ ;

cada  $R^3$  é independentemente selecionado do grupo que

consiste em:

- (1) alquila C<sub>1-6</sub>,
- (2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenila,
- (3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-naftila,
- 5 (4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarila,
- (5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterocicloalquila C<sub>2-7</sub>,
- (6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>cicloalquila C<sub>3-7</sub>,
- (7) halogênio,
- (8) OR<sup>5</sup>,
- 10 (9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,
- (10) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C=N,
- (11) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,
- (12) NO<sub>2</sub>,
- (13) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>5</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>
- 15 (14) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>p</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,
- (15) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>,
- (16) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>NR<sup>5</sup>C(O)<sub>n</sub>(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,
- (15) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)<sub>n</sub>(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,
- (18) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>5</sup>,
- 20 (19) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>5</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,
- (20) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>5</sup>C(O)-heteroarila,
- (21) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,
- (22) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>5</sup>,
- (23) O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)<sub>n</sub>(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,
- 25 (24) CF<sub>3</sub>,
- (25) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,
- (26) OCF<sub>3</sub>, e
- (27) OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou

substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, alquila  $C_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $C_{1-4}$ , e em que alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, e  $(CH_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, oxo, alquila  $C_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $C_{1-4}$ , ou em que dois substituintes quando no mesmo grupo metileno  $(CH_2)$  são tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são anexados para formar um grupo ciclopropila;

cada  $R^4$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila  $C_{1-8}$ ,
- (3)  $-(CH_2)_n$ cicloalquila  $C_{3-7}$ ,
- (4) halogênio,
- (5)  $OR^5$ ,
- (6)  $-(CH_2)_nN(R^5)_2$ ,
- (7)  $-(CH_2)_nCN$ ,
- (8)  $CF_3$ ,
- (9)  $CH_2CF_3$ ,
- (10)  $OCF_3$ , e
- (11)  $OCH_2CF_3$ ,

em que alquila, cicloalquila, e  $(CH_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, alquila  $C_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $C_{1-4}$ , ou em que dois substituintes quando no mesmo grupo metileno  $(CH_2)$  são tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são anexados para formar um grupo ciclopropila;

cada  $R^5$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila  $C_{1-8}$ ,
- (3)  $-(CH_2)_n$ cicloalquila  $C_{3-7}$ ,
- (4)  $-(CH_2)_n$ heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,
- (5)  $-(CH_2)_n$ -fenila,
- (6)  $-(CH_2)_n$ -naftila,
- (7)  $-(CH_2)_n$ -heteroarila, e
- (8)  $-(CH_2)_n$ bicicloalquila  $C_{3-7}$ ,

em que alquila, fenila, heteroarila, heterocicloalquila, naftila, cicloalquila, bicicloalquila e  $(CH_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de halogênio, alquila  $C_{1-4}$ , hidróxi, e alcóxi  $C_{1-4}$ , ou em que dois grupos  $R^5$  juntamente com o átomo ao qual eles são anexados formam um sistema de anel mono ou bicíclico de 4 a 8 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, S, e -Nalquila  $C_{1-4}$ ;

cada  $R^6$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila  $C_{1-6}$ ,
- (3)  $-(CH_2)_n$ cicloalquila  $C_{3-7}$ ,
- (4)  $-(CH_2)_n$ heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,
- (5)  $-(CH_2)_n$ -fenila,
- (6)  $-(CH_2)_n$ -naftila,
- (7)  $-(CH_2)_n$ -heteroarila,
- (8)  $-(CH_2)_nC(O)R^5$ ,
- (9)  $-(CH_2)_nC(O)OR^5$ ,
- (10)  $-(CH_2)_nC(OH)R^5$ ,
- (11)  $-(CH_2)_nC(O)_n(R^5)_2$ ,
- (12)  $-(CH_2)_nC(O)_n(R^5)_n(R^5)C(O)R^5$ ,

- (13)  $-(\text{CH}_2)_n\text{-ORS}$ ,  
 (14)  $-(\text{CH}_2)_n\text{-OC(O)R}^5$ ,  
 (15)  $-(\text{CH}_2)_n\text{-O}-(\text{CH}_2)_n\text{-N(R}^5)_2$ ,  
 (16)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ ,  
 (17)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^5)_2$ ,  
 (18)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^5)\text{C(O)R}^5$ ,  
 (19)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N(C(O)R}^5)_2$ ,  
 (20)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^5)\text{C(O)OR}^5$ ,  
 (21)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N(C(O)OR}^5)_2$ ,  
 (22)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^5)\text{C(O)(CH}_2)_n\text{N(R}^5)_2$ ,  
 (23)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^5)\text{-S(O)-alquila C}_{1-8}$ ,  
 (24)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^5)\text{-S(O)}_2\text{-C}_{1-8}$  alquila,  
 (25)  $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-R}^5$ ,  
 (26)  $-(\text{CH}_2)_n\text{-S(O)-R}^5$ , e  
 (27)  $-(\text{CH}_2)_n\text{-S(O)}_2\text{-R}^5$ ,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $\text{R}^3$ , e em que alquila, cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $\text{R}^3$  e oxo, e em que qualquer carbono do metileno ( $\text{CH}_2$ ) em  $\text{R}^6$  é não substituído ou substituído por um a dois grupos independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, e alquila  $\text{C}_{1-4}$ , ou em que dois grupos  $\text{R}^6$  juntamente com os átomos aos quais eles são anexados formam um anel monocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, S, e N, em que o anel monocíclico é não substituído ou substituído no carbono ou nitrogênio com um a três grupos independentemente selecionados de  $\text{R}^3$  e oxo; cada  $\text{R}^7$  e  $\text{R}^8$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,

- (2) alquila C<sub>1-6</sub>,
- (3) cicloalquila C<sub>3-7</sub>,
- (4) heterocicloalquila C<sub>2-7</sub>,
- (5) fenila,
- (6) naftila, e
- (7) heteroarila,

5

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de R<sup>3</sup>, e em que alquila, cicloalquila, e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de R<sup>3</sup> e oxo; cada R<sup>9</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

10

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila C<sub>1-6</sub>,
- (3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>cicloalquila C<sub>3-7</sub>,
- (4) -(CH<sub>2</sub>)heterocicloalquila C<sub>2-7</sub>,
- (5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarila,
- (6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>5</sup>,
- (7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,
- (8) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,
- (9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sup>5</sup>,
- (10) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OC(O)R<sup>5</sup>,
- (11) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, e
- (12) -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,

15

20

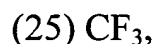
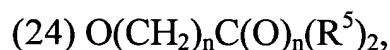
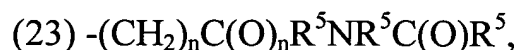
em que heteroarila é não substituído ou substituído por um a três grupos independentemente selecionados de R<sup>3</sup>, e em que alquila, cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de R<sup>3</sup> e oxo, e em que qualquer metileno (CH<sub>2</sub>) em R<sup>9</sup> é não substituído ou substituído por um a dois grupos independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, e C<sub>1-4</sub> alquil; ou em

25

que dois grupos  $R^9$  juntamente com os átomos aos quais eles são anexados formam um anel monocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, S, e N, em que o anel monocíclico é não substituído ou substituído no carbono ou nitrogênio com um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo;

cada  $R^{10}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila  $C_{1-6}$ ,
- 10 (3)  $-(CH_2)_n$ -fenila,
- (4)  $-(CH_2)_n$ -naftila,
- (5)  $-(CH_2)_n$ -heteroarila,
- (6)  $-(CH_2)_n$ heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,
- (7)  $-(CH_2)_n$ cicloalquila  $C_{3-7}$ ,
- 15 (8) halogênio,
- (9)  $OR^5$ ,
- (10)  $-(CH_2)_nN(R^5)_2$ ,
- (11)  $-(CH_2)_nCN$ ,
- (12)  $-(CH_2)_nCO_2R^5$ ,
- 20 (13)  $NO_2$ ,
- (15)  $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$
- (15)  $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$ ,
- (16)  $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$ ,
- (17)  $-(CH_2)_nNR^5C(O)_n(R^5)_2$ ,
- 25 (18)  $-(CH_2)_nC(O)_n(R^5)_2$ ,
- (19)  $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$ ,
- (20)  $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$ ,
- (21)  $-(CH_2)_nNR^5C(O)$ -heteroarila,
- (22)  $-(CH_2)_nC(O)_nR^5N(R^5)_2$ ,



em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $\text{C}_{1-4}$ , e em que  
 10 alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, e  $(\text{CH}_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, oxo, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $\text{C}_{1-4}$ , ou em que dois substituintes quando no mesmo grupo metileno  $(\text{CH}_2)$  são tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são anexados para formar um grupo  
 15 ciclopropila;

cada  $\text{R}^{11}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

(1) hidrogênio,

(2)  $-\text{OH}$ ,

20 (3) alquila  $\text{C}_{1-8}$ ,

(4)  $-\text{Oalquila C}_{1-8}$ ,

(5) halogênio;

(6)  $-\text{NR}^5$ ,

(7)  $-\text{SR}^5$ , e

25 (8)  $-\text{CF}_3$ ,

em que dois substituintes alquila  $\text{C}_{1-8}$  juntamente com os átomos aos quais eles são anexados podem formar um anel de 4 a 8 membros;

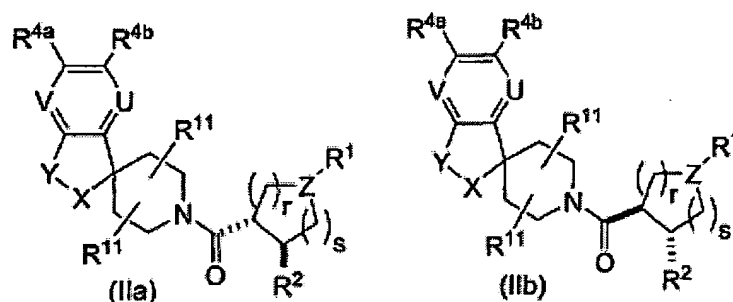
$r$  é 1 ou 2;

$s$  é 1 ou 2;

$n$  é 0, 1, 2, ou 3; e

$p$  é 0, 1, ou 2.

Em uma modalidade adicional dos compostos da presente invenção, são fornecidos compostos da fórmula estrutural IIa ou IIb das configurações estereoquímicas relativas indicadas tendo o orientação trans dos substituintes R<sup>2</sup> e piperidinacarbonila:



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; em que U e V são independentemente selecionados do grupo que consiste em N e CR<sup>4</sup>, e pelo menos um de U e V é N;

X é selecionado do grupo que consiste em:

(1)  $\text{CH}_2$ ,

(2) CHalquila C<sub>1-6</sub>,

(3)  $\text{NR}^9$ ,

(4) oxigênio, e

(5) enxofre;

Y é selecionado do grupo que consiste em:

$$(1) -C(R^6)_2,$$

(2)  $-\text{NR}^6$ ,

(3)  $C(O)$ ,

(4)  $C=CH(R^6)$ ,

(5)  $C=N(R^6)$ ,

(6) oxigênio,

(7) enxofre,

(8) S(O), e

(9)  $S(O)_2$ ,

desde que quando Y for  $-NR^6$ , enxofre ou oxigênio, então X não seja oxigênio, enxofre, ou  $-NR^9$ ;

Z é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

5

(1) CH, e

(2) N,

desde que quando Z for N,  $R^1$  não seja  $-NR^7R^8$ ;

$R^1$  é selecionado do grupo que consiste em:

10

(1) hidrogênio,

(2)  $-(CH_2)_n-NR^7R^8$ ,

(3) amidina,

(4) alquiliminoíla  $C_{1-4}$ ,

(5) alquila  $C_{1-10}$ ,

(6)  $-(CH_2)_n$ -cicloalquila  $C_{3-7}$ ,

15

(7)  $-(CH_2)_n$ -heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,

(9)  $-(CH_2)_n$ -fenila,

(10)  $-(CH_2)_n$ -naftila,

(11)  $-(CH_2)_n$ -heteroarila,

(12)  $-C(O)$ alquila  $C_{1-6}$ ,

20

(13)  $C(O)$ cicloalquila  $C_{3-8}$ ,

(14)  $C(O)$ heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,

(14)  $-C(O)$ heteroarila,

(15)  $-C(O)$ fenila, e

(16)  $-C(O)_n$ aftila,

25

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$ , e em que alquila, cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo;

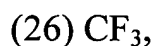
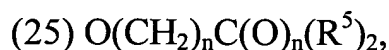
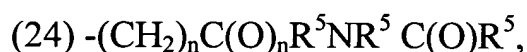
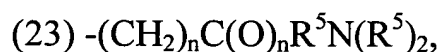
$R^2$  é selecionado do grupo que consiste em:

- (1) fenila,
- (2) naftila, e
- (3) heteroarila,

5 em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^{10}$ ;

$R^3$  é selecionado do grupo que consiste em:

- (1) alquila  $C_{1-8}$ ,
- (2)  $-(CH_2)_n$ -fenila,
- 10 (3)  $-(CH_2)_n$ -naftila,
- (4)  $-(CH_2)_n$ -heteroarila,
- (5)  $-(CH_2)_n$ heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,
- (6)  $-(CH_2)_n$ cicloalquila  $C_{3-7}$ ,
- (7) halogênio,
- 15 (8) ORS,
- (9)  $-(CH_2)_nN(R^5)_2$ ,
- (10)  $-(CH_2)_nC=N$ ,
- (11)  $-(CH_2)_nCO_2R^5$ ,
- (12)  $-(CH_2)_nOC(O)R^5$ ,
- 20 (13)  $NO_2$ ,
- (14)  $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$ ,
- (15)  $-(CH_2)_nN(S(O)_pR^5)_2$ ,
- (16)  $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$ ,
- (17)  $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$ ,
- 25 (18)  $-(CH_2)_nNR^5C(O)_n(R^5)_2$ ,
- (19)  $-(CH_2)_nC(O)_n(R^5)_2$ ,
- (20)  $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$ ,
- (21)  $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$ ,
- (22)  $-(CH_2)_nNR^5C(O)$ -heteroarila,



em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de  
 10 halogênio, hidróxi, alquila C<sub>1-4</sub>, trifluorometila, e alcóxi C<sub>1-4</sub>, e em que alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, e (CH<sub>2</sub>) são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, oxo, alquila C<sub>1-4</sub>, trifluorometila, e alcóxi C<sub>1-4</sub>, ou em que  
 15 com o átomo de carbono ao qual eles são anexados para formar um grupo ciclopropila;

R<sup>4a</sup> e R<sup>4b</sup> são independentemente selecionados do grupo que consiste em:

(1) hidrogênio,

20 (2) alquila C<sub>1-8</sub>,

(3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>cicloalquila C<sub>3-7</sub>,

(4) halogênio,

(5) OR<sup>5</sup>,

(6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,

25 (7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN,

(8) CF<sub>3</sub>,

(9) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,

(10) OCF<sub>3</sub>, e

(11) OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,

em que alquila, cicloalquila, e (CH<sub>2</sub>) são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, alquila C<sub>1-4</sub>, trifluorometila, e alcóxi C<sub>1-4</sub>, ou em que dois substituintes quando no mesmo grupo metileno (CH<sub>2</sub>) são tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são anexados para formar um grupo ciclopropila;

cada R<sup>5</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila C<sub>1-8</sub>,
- (3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>cicloalquila C<sub>3-7</sub>,
- (4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterocicloalquila C<sub>2-7</sub>,
- (5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenila,
- (6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-naftila,
- (7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarila, e
- (8) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>bicicloalquila C<sub>3-7</sub>;

em que alquila, fenila, heteroarila, heterocicloalquila, naftila, cicloalquila, bicicloalquila e (CH<sub>2</sub>) são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de halogênio, alquila C<sub>1-4</sub>, hidróxi, e alcóxi C<sub>1-4</sub>, ou em que dois grupos R<sup>5</sup> juntamente com o átomo ao qual eles são anexados formam um sistema de anel mono ou bicíclico de 4 a 8 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, S, e -Nalquila C<sub>1-4</sub>;

cada R<sup>6</sup> é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterocicloalquila C<sub>2-7</sub>,
- (3) alquila C<sub>1-6</sub>,
- (4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>cicloalquila C<sub>3-7</sub>,

- (5)  $-(\text{CH}_2)_{\text{heterocicloalquila C}_{2-7}}$ ,  
 (6)  $-(\text{CH}_2)_n$ -fenila,  
 (7)  $-(\text{CH}_2)_n$ -naftila,  
 (8)  $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarila,  
 5 (9)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  
 (10)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  
 (11)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n(\text{R}^5)_2$ ,  
 (12)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n(\text{R}^5)_n(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  
 (13)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^5$ ,  
 10 (14)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ ,  
 (15)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  
 (16)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ ,  
 (17)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  
 (18)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  
 15 (19)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^5)_2$ ,  
 (20)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  
 (21)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^5)_2$ ,  
 (22)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  
 (23)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-\text{S}(\text{O})$ -alquila  $\text{C}_{1-8}$ ,  
 20 (24)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-8}$  alquila,  
 (25)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{R}^5$ ,  
 (26)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}(\text{O})-\text{R}^5$ , e  
 (27)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^5$ ,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou  
 25 substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $\text{R}^3$ , e  
 em que alquila, cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou  
 substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $\text{R}^3$  e  
 oxo, e em que qualquer metileno ( $\text{CH}_2$ ) em  $\text{R}^6$  é não substituído ou substituído  
 por um a dois grupos independentemente selecionados de halogênio, hidróxi,

e alquila  $C_{1-4}$ , ou em que dois grupos  $R^6$  juntamente com os átomos aos quais eles são anexados formam um anel monocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, S, e N, em que o anel monocíclico é não substituído ou substituído no carbono ou nitrogênio com um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo;

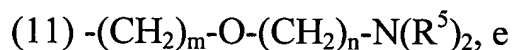
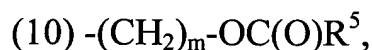
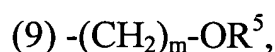
cada  $R^7$  e  $R^8$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila  $C_{1-6}$ ,
- (3) cicloalquila  $C_{3-7}$ ,
- (4) heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,
- (5) fenila,
- (6) naftila, e
- (7) heteroarila,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$ , e em que alquila, cicloalquila, e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo;

cada  $R^9$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila  $C_{1-6}$ ,
- (3)  $-(CH_2)_n$ cicloalquila  $C_{3-7}$ ,
- (4)  $-(CH_2)_n$ heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,
- (5)  $-(CH_2)_n$ -heteroarila,
- (6)  $-(CH_2)_nC(O)OR^5$ ,
- (7)  $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-N(R^5)_2$ ,



em que heteroarila é não substituído ou substituído por um a três grupos independentemente selecionados de  $\text{R}^3$ , e em que alquila, cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $\text{R}^3$  e oxo, e em que qualquer metileno ( $\text{CH}_2$ ) em  $\text{R}^9$  é não substituído ou substituído por um a dois grupos independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, e alquila  $\text{C}_{1-4}$ ; ou em que dois grupos  $\text{R}^9$  juntamente com os átomos aos quais eles são anexados formam um anel de 3 a 7 membros monocíclico opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, S, e N, em que o anel monocíclico é não substituído ou substituído no carbono ou nitrogênio com um a três grupos independentemente selecionados de  $\text{R}^3$  e oxo;

cada  $\text{R}^{10}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

(1) hidrogênio,

(2) alquila  $\text{C}_{1-6}$ ,

(3)  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-fenila}$ ,

(4)  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-naftila}$ ,

(5)  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-heteroarila}$ ,

(6)  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{heterocicloalquila C}_{2-7}$ ,

(7)  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{cicloalquila C}_{3-7}$ ,

(8) halogênio,

(9)  $\text{OR}^5$ ,

(10)  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{N(R}^5\text{)}_2$ ,

(11)  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{CN}$ ,

- (12)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  
 (13)  $\text{NO}_2$ ,  
 (14)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$   
 (15)  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  
 5 (16)  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ ,  
 (17)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{C}(\text{O})_n(\text{R}^5)_2$ ,  
 (18)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n(\text{R}^5)_2$ ,  
 (19)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  
 (20)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  
 10 (21)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{C}(\text{O})$ -heteroarila,  
 (22)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n\text{R}^5\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  
 (23)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n\text{R}^5\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  
 (24)  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n(\text{R}^5)_2$ ,  
 (25)  $\text{CF}_3$ ,  
 15 (26)  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  
 (27)  $\text{OCF}_3$ , e  
 (28)  $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ;

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de  
 20 halogênio, hidróxi, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $\text{C}_{1-4}$ , e em que alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, e  $(\text{CH}_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, oxo, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $\text{C}_{1-4}$ , ou em que  
 25 dois substituintes quando no mesmo grupo metileno  $(\text{CH}_2)$  são tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são anexados para formar um grupo ciclopropila; cada  $\text{R}^{11}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,  
 (2)  $-\text{OH}$ ,

- (3) alquila  $C_{1-8}$ ,
- (4)  $-O$ Alquila  $C_{1-8}$
- (5) halogênio,
- (6)  $-NR^5$ ,
- (7)  $-SR^5$ , e
- (8)  $-CF_3$

5

em que dois substituintes alquila  $C_{1-8}$  com o átomo ao qual eles são anexados podem formar um sistema de anel bicíclico de 4 a 8 membros;

$r$  é 1 ou 2;

10

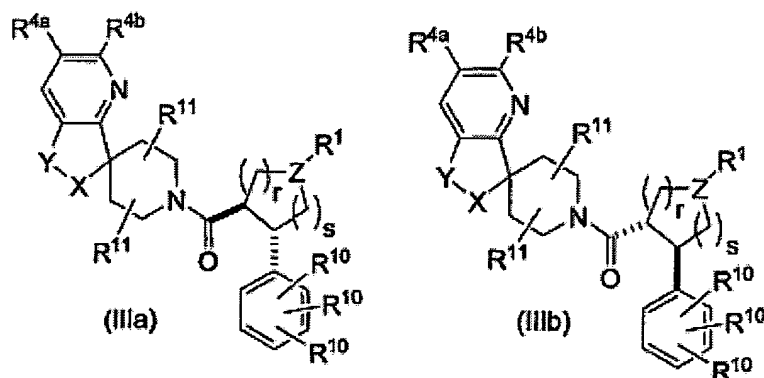
$s$  é 1 ou 2;

$n$  é 0, 1, 2, ou 3; e

$p$  é 0, 1, ou 2.

Ainda em uma modalidade adicional dos compostos da presente invenção, são fornecidos compostos da fórmula estrutural IIIa ou IIIb das configurações stereoquímicas relativas indicadas tendo o orientação *trans* dos substituintes fenila e piperidinacarbonoíla:

15



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que

$X$  é oxigênio ou  $CH_2$ ;

$Y$  é selecionado do grupo que consiste em:

20

- (1)  $-C(R^6)_2$ ,
- (2)  $C=CH(R^6)$ , e
- (3)  $-NR^9$ ,

desde que quando  $X$  for oxigênio, então  $Y$  não seja  $-NR^9$ ;

Z é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

(1) CH, e

(2) N,

desde que quando Z for N,  $R^1$  não seja  $NR^7$  heterocicloalquila

5  $C_{2-7}$ ;

$R^1$  é selecionado do grupo que consiste em (1) alquila  $C_{1-6}$ ,

(2)  $-N(R^7)$  heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,

(3)  $-(CH_2)_n$ -heterocicloalquila  $C_{2-4}$ ,

(4)  $-C(O)$ alquila  $C_{1-6}$ ,

10 (5)  $-C(O)$ heteroarila,

em que heteroarila é não substituído ou substituído por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$ , e em que alquila e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo;

15  $R^3$  é selecionado do grupo que consiste em:

(1) hidrogênio,

(2) alquila  $C_{1-8}$ ,

(3)  $-(CH_2)_n$ -fenila,

(4)  $-(CH_2)_n$ -naftila,

20 (5)  $-(CH_2)_n$ -heteroarila,

(6)  $-(CH_2)_n$ heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,

(7)  $-(CH_2)_n$ cicloalquila  $C_{3-7}$ ,

(8) halogênio,

(9)  $OR^5$ ,

25 (10)  $-(CH_2)_nN(R^5)_2$ ,

(11)  $-(CH_2)_nC=N$ ,

(12)  $-(CH_2)_nC(O)OR^5$ ,

(13)  $-(CH_2)_nOC(O)R^5$ ,

(14)  $NO_2$ ,

- (15)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ ,  
 (16)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5)_2$ ,  
 (17)  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  
 (18)  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ ,  
 (19)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{C}(\text{O})_n(\text{R}^5)_2$ ,  
 (20)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n(\text{R}^5)_2$ ,  
 (21)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  
 (22)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  
 (23)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{C}(\text{O})$ -heteroarila,  
 (24)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n\text{R}^5\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  
 (25)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n\text{R}^5\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  
 (26)  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n(\text{R}^5)_2$ ,  
 (27)  $\text{CF}_3$ ,  
 (28)  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  
 (29)  $\text{OCF}_3$ , e  
 (30)  $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $\text{C}_{1-4}$ , e em que alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, e  $(\text{CH}_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, oxo, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $\text{C}_{1-4}$ , ou em que dois substituintes quando no mesmo grupo metileno  $(\text{CH}_2)$  são tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são anexados para formar um grupo ciclopropila;

$\text{R}^{4a}$  e  $\text{R}^{4b}$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,  
 (2)  $\text{C}_{1-8}$  alquila,

(3) halogênio,

(4)  $\text{CF}_3$ ,

em que alquila é não substituído ou substituído por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $\text{C}_{1-4}$ ;

cada  $\text{R}^5$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

(1) hidrogênio,

(2) alquila  $\text{C}_{1-8}$ ,

(3)  $-(\text{CH}_2)_n$ cicloalquila  $\text{C}_{3-7}$ ,

(4)  $-(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquila  $\text{C}_{2-7}$ ,

(5)  $-(\text{CH}_2)_n$ -fenila,

(6)  $-(\text{CH}_2)_n$ -naftila,

(7)  $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarila, e

(8)  $-(\text{CH}_2)_n$ bicicloalquila  $\text{C}_{3-7}$ ,

em que alquila, fenila, heteroarila, heterocicloalquila, naftila, cicloalquila, bicicloalquila e  $(\text{CH}_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de halogênio, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , hidróxi, e alcóxi  $\text{C}_{1-4}$ , ou em que dois grupos  $\text{R}^5$  juntamente com o átomo ao qual eles são anexados formam um sistema de anel mono ou bicíclico de 4 a 8 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, S, e -Nalquila  $\text{C}_{1-4}$ ;

cada  $\text{R}^6$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

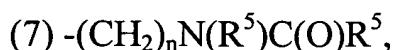
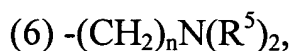
(1) hidrogênio,

(2)  $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarila,

(3)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n(\text{R}^5)_2$ ,

(4)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n(\text{R}^5)_n(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,

(5)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ ,



em que heteroarila é não substituído ou substituído por um a  
três grupos independentemente selecionados de  $R^3$ , e em que qualquer  
5 carbono do metileno ( $\text{CH}_2$ ) em  $R^6$  é não substituído ou substituído por um a  
dois grupos independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, e alquila  
 $\text{C}_{1-4}$ ;

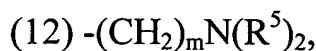
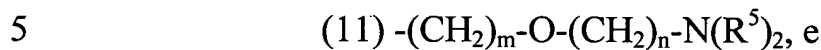
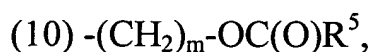
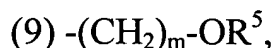
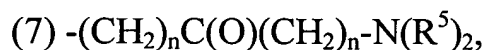
cada  $R^7$  e  $R^8$  é independentemente selecionado do grupo que  
consiste em:

- 10 (1) hidrogênio,  
(2) alquila  $\text{C}_{1-6}$ ,  
(3) cicloalquila  $\text{C}_{3-7}$ ,  
(4) heterocicloalquila  $\text{C}_{2-7}$ ,  
(5) fenila,  
15 (6) naftila, e  
(7) heteroarila,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou  
substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$ , e  
em que alquila, cicloalquila, e heterocicloalquila são não substituídos ou  
20 substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e  
oxo;

cada  $R^9$  é independentemente selecionado do grupo que  
consiste em:

- 25 (1) hidrogênio,  
(2) alquila  $\text{C}_{1-6}$ ,  
(3)  $\text{-(CH}_2\text{)}_n$ cicloalquila  $\text{C}_{3-7}$ ,  
(4)  $\text{-(CH}_2\text{)}_n$ heterocicloalquila  $\text{C}_{2-7}$ ,  
(5)  $\text{-(CH}_2\text{)}_n$ -heteroarila,  
(6)  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{C(O)OR}^5$ ,



em que heteroarila é não substituído ou substituído por um a  
três grupos independentemente selecionados de  $R^3$ , e em que alquila,  
cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a  
três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo, e em que qualquer  
metileno ( $\text{CH}_2$ ) em  $R^9$  é não substituído ou substituído por um a dois grupos  
independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, e alquila  $\text{C}_{1-4}$ ; ou em  
que dois grupos  $R^9$  juntamente com os átomos aos quais eles são anexados  
formam um anel de 3 a 7 membros monocíclico opcionalmente contendo um  
heteroátomo adicional selecionado de O, S, e N, em que o anel monocíclico é  
não substituído ou substituído no carbono ou nitrogênio com um a três grupos  
independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo;

cada  $R^{10}$  é independentemente selecionado do grupo que  
consiste em:

(1) hidrogênio,

(2) alquila  $\text{C}_{1-6}$ ,

(3)  $(\text{CH}_2)_n$ fenila,

(4) halogênio,

(5) -ORS,

(6)  $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ ,

(7)  $\text{CF}_3$ ,

(8)  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,

(9)  $\text{OCF}_3$ , e

(10)  $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,

em que fenila é não substituído ou substituído por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, alquila  $C_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $C_{1-4}$ , e em que alquil e  $(CH_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, oxo, alquila  $C_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $C_{1-4}$ , ou em que dois substituintes quando no mesmo grupo metileno  $(CH_2)$  são tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são anexados para formar um grupo ciclopropila;

cada  $R^{11}$  é independentemente selecionado do grupo que  
consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2) -OH,
- (3) alquila  $C_{1-8}$ ,
- (4) -Oalquila  $C_{1-8}$ ,
- (5) halogênio;
- (6) - $NR^5$ ,
- (7) - $SR^5$ , e
- (8) - $CF_3$ ,

em que dois substituintes alquila  $C_{1-8}$  juntamente com os  
átomos aos quais eles são anexados podem formar um anel de 4 a 8 membros;

$r$  é 1 ou 2;

$s$  é 1 ou 2;

$n$  é 0, 1, 2, ou 3; e

$p$  é 0, 1, ou 2.

em uma classe das modalidades da presente invenção, A é um anel heteroarila selecionado do grupo que consiste em: piridina, tiofeno, furano, tiazol, pirazol, pirimidina, pirazina e quinolina, em que qualquer carbono, nitrogênio ou enxofre em A é não substituído ou substituído por um a dois grupos selecionados de  $R^4$ . Em uma subclasse desta classe, A é

piridina, em que qualquer carbono ou nitrogênio em A é não substituído ou substituído por um a dois grupos selecionados de  $R^4$ .

Em uma outra classe das modalidades da presente invenção, U e V são independentemente selecionados do grupo que consiste em: N,  $CR^4$ ,  $CR^{4a}$  e  $CR^{4b}$ , e pelo menos um de U e V é N. Em uma subclasse desta classe, U é N; V é  $CR^4$ ,  $CR^{4a}$  e  $CR^{4b}$ . Em uma outra subclasse desta classe, V é N; U é  $CR^4$ ,  $CR^{4a}$  e  $CR^{4b}$ .

Em uma outra classe das modalidades da presente invenção, X é independentemente selecionado do grupo que consiste em: oxigênio, enxofre,  $CH_2$ , e  $NR^9$ . Em uma subclasse desta classe, X é oxigênio. Em uma outra subclasse desta classe, X é  $CH_2$ . Em uma outra subclasse desta classe, X é enxofre. Em uma outra subclasse desta classe, X é  $NR^9$ .

Em uma outra classe das modalidades da presente invenção, Y é selecionado do grupo que consiste em:  $C(R^6)_2$  e  $C=CHR^6$ . Em uma subclasse desta classe, Y é  $CHR^6$ . Em uma outra subclasse desta classe, Y é  $C=CHR^6$ .

Em uma outra classe das modalidades da presente invenção, X é oxigênio ou  $CH_2$ ; e Y é selecionado do grupo que consiste em:  $-C(R^6)_2$ ,  $-C=CH(R^6)$ , e  $NR^9$ , desde que quando X for oxigênio, então Y não seja  $NR^9$ . Em uma subclasse desta classe, X é oxigênio; e Y é selecionado do grupo que consiste em:  $-C(R^6)_2$ ,  $-C=CH(R^6)$ .

Em uma outra classe das modalidades da presente invenção, Z é CH. Em uma subclasse desta classe, Z é CH e  $R^1$  é selecionado do grupo que consiste em: alquila  $C_{1-6}$  opcionalmente substituído por hidróxi,  $-(CH_2)_n$ heterocicloalquila  $C_{2-9}$  e  $-(CH_2)_nNR^7$ heterocicloalquila  $C_{2-9}$ . Em uma subclasse desta subclasse, Z é CH e  $R^1$  é selecionado do grupo que consiste em: terc-butila, hidróxi terc-butila, -heterocicloalquila  $C_{2-9}$  e  $NR^7$ heterocicloalquila  $C_{2-9}$ . Em uma outra subclasse desta subclasse, Z é CH e  $R^1$  é selecionado do grupo que consiste em: terc-butila, hidróxi terc-butila,

tetraidropirano, pirrolidina, morfolina e 4-metila piranilamina.

Em uma outra classe das modalidades da presente invenção, Z é N. Em uma subclasse desta classe, Z é N e R<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em: -alquila C<sub>1-8</sub>, e -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>heterocicloalquila C<sub>2-9</sub>. Em uma subclasse desta subclasse, Z é N e R<sup>1</sup> é -heterocicloalquila C<sub>2-9</sub>. Em uma outra subclasse desta subclasse, Z é N e R<sup>1</sup> é tetraidropirano, morfolina, e pirrolidina. Em uma outra subclasse desta classe, Z é N e R<sup>1</sup> é NR<sup>7</sup>heterocicloalquila C<sub>2-9</sub>. Em uma outra subclasse desta classe, Z é N e R<sup>1</sup> é alquila C<sub>1-8</sub>. Em uma outra subclasse desta classe, Z é N e R<sup>1</sup> é terc-butila e hidróxi terc-butila.

Em uma outra classe das modalidades da presente invenção, R<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em alquila C<sub>1-8</sub>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, e heterocicloalquila C<sub>2-7</sub>. Em uma subclasse desta classe, R<sup>1</sup> é alquila C<sub>1-8</sub> não substituído ou substituído por hidróxi. Em uma outra subclasse desta classe, R<sup>1</sup> é NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>. Em uma subclasse desta subclasse, R<sup>1</sup> é -NR<sup>7</sup>heterocicloalquila C<sub>2-7</sub>. Em uma outra subclasse desta subclasse, R<sup>1</sup> é tetraidropirano, morfolina, e pirrolidina. Em uma outra subclasse desta classe, R<sup>1</sup> é heterocicloalquila C<sub>2-7</sub> não substituído ou substituído em qualquer carbono com 1-2 grupos selecionados de: alquila C<sub>1-4</sub> e flúor.

Em uma outra classe das modalidades da presente invenção, R<sup>2</sup> é fenila não substituído ou substituído por um a três grupos independentemente selecionados de R<sup>10</sup>. Em uma subclasse desta classe, R<sup>2</sup> é fenila substituído por um a três grupos selecionados de alquila C<sub>1-4</sub> e halogênio. Em uma outra subclasse desta classe, R<sup>2</sup> é fenila substituído por um a três grupos halogênio. Em uma outra subclasse desta classe, R<sup>2</sup> é 2, 3, 4 trifluorofenila. Em uma outra subclasse desta classe, R<sup>2</sup> é 2,4 difluorofenila. Em uma outra subclasse desta classe, R<sup>2</sup> é 2-flúor 4-cloro fenila.

Em uma outra classe das modalidades da presente invenção, R<sup>2</sup> é heteroarila não substituído ou substituído por um a três grupos

independentemente selecionados de  $R^{10}$ . Em uma subclasse desta classe,  $R^2$  é um anel heteroarila selecionado do grupo que consiste em: piridina, tiofeno, tiazol e pirazina, não substituído ou substituído por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$ . Em uma subclasse desta subclasse,  $R^2$  é piridina, não substituído ou substituído por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$ . Em uma outra subclasse desta classe,  $R^2$  é heteroarila substituído por um a três grupos selecionados de alquila  $C_{1-4}$  e halogênio. Em uma outra subclasse desta classe,  $R^2$  é heteroarila substituído por um a três grupos halogênio.

10                   Em uma outra classe das modalidades da presente invenção,  $R^2$  é fenila ou piridina, não substituído ou substituído por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^{10}$ .

                    Em uma outra classe das modalidades da presente invenção,  $R^4$ ,  $R^{4a}$  e  $R^{4b}$  são selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, alquila  $C_{1-6}$ , halogênio, e  $CF_3$ . Em uma subclasse desta classe,  $R^4$  e  $R^{4a}$  são selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, alquila  $C_{1-6}$ , e halogênio. Em uma subclasse desta subclasse,  $R^4$  e  $R^{4a}$  são selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, metila, flúor e cloro. Em uma outra subclasse desta classe,  $R^4$  e  $R^{4b}$  são selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, alquila  $C_{1-6}$ , halogênio, e  $CF_3$ . Em uma subclasse desta subclasse,  $R^4$  e  $R^{4b}$  são selecionados do grupo que consiste em: hidrogênio, metila, e  $CF_3$ . Em uma outra subclasse desta classe,  $R^{4a}$  é cloreto e  $R^{4b}$  é metila. Em uma outra subclasse desta classe,  $R^{4a}$  é metila e  $R^{4b}$  é hidrogênio ou metila. Em uma outra subclasse,  $R^{4a}$  é fluoreto e  $R^{4b}$  é metila. Em uma outra subclasse desta classe,  $R^{4a}$  é hidrogênio e  $R^{4b}$  é  $CF_3$ .

                    Em uma outra classe das modalidades da presente invenção,  $R^6$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,  $-(CH_2)_nCN$ ,  $-(CH_2)_n$ heteroarila,  $-(CH_2)_nC(O)_n(R^5)_2$ ,  $-(CH_2)_nN(R^5)_2$ ,  $-(CH_2)_nC(O)_n(R^5)_n(R^5)C(O)R^5$ , e  $-(CH_2)_nN(R^5)C(O)R^5$ , em que o carbono de

cada metileno  $(CH_2)_n$  é não substituído ou substituído por um ou dois grupos alquila  $C_{1-4}$ . Em uma subclasse desta classe, heteroarila é selecionado do grupo que consiste em: tetrazol, triazol, pirazol, tiazol, pirimidina, pirazina, piridina, tiofeno, furano, e oxadiazol. Em uma subclasse desta subclasse, heteroarila é selecionado do grupo que consiste em: tetrazol, triazol, e oxadiazol. Em uma outra subclasse desta classe,  $R^6$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,  $-(CH_2)_{0-1}CN$ ,  $-(CH_2)_{0-1}$ heteroarila,  $-(CH_2)C(O)_n(R^5)_2$ ,  $-(CH_2)_n(R^5)_2$ ,  $-(CH_2)C(O)_n(R^5)_n(R^5)C(O)R^5$ , e  $-(CH_2)_n(R^5)C(O)R^5$ , em que o carbono de cada metileno  $(CH_2)_n$  é não substituído ou substituído por um ou dois grupos metila. Em uma subclasse desta subclasse,  $R^6$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,  $-(CH_2)_{0-1}CN$ ,  $-(CH_2)_n$ heteroarila,  $-(CH_2)_{0-1}C(O)_n(R^5)_2$ , e  $-(CH_2)_{0-1}N(R^5)C(O)R^5$ , em que o carbono de cada metileno  $(CH_2)$  é não substituído, monossustituído ou dissustituído por metila.

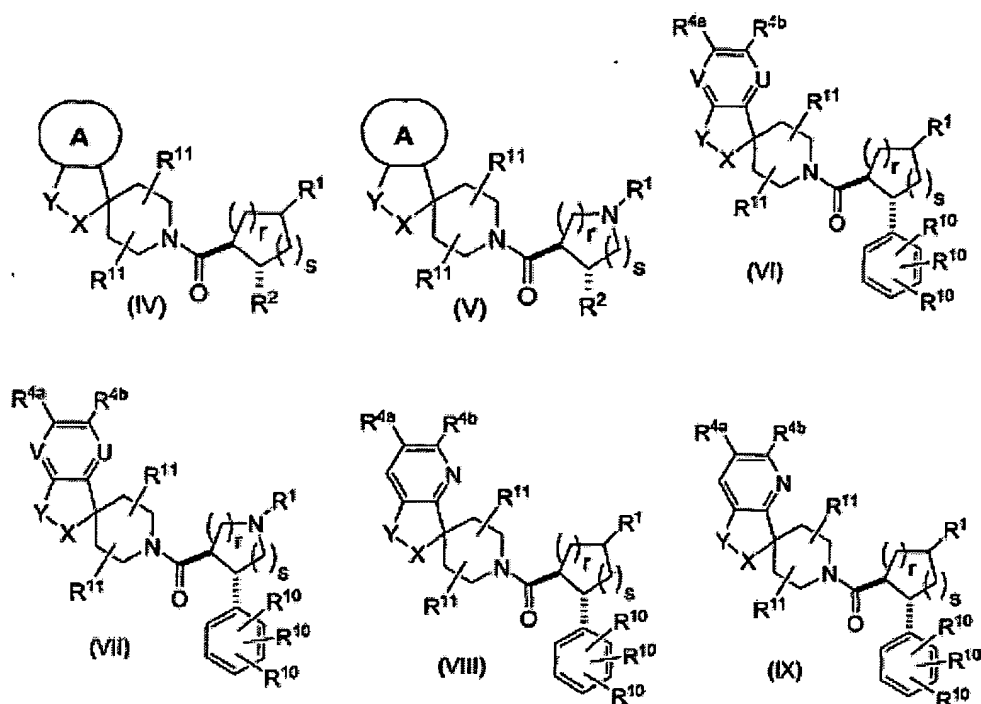
Em uma outra classe das modalidades da presente invenção,  $R^{10}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em: alquila  $C_{1-4}$ , halogênio, hidrogênio e  $-CF_3$ . Em uma subclasse desta classe,  $R^{10}$  é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, metila, flúor, cloro e  $-CF_3$  em uma subclasse desta classe,  $R^{10}$  é hidrogênio, flúor ou cloro. Em uma outra subclasse desta classe,  $R^{10}$  é hidrogênio ou flúor.

Em uma outra classe das modalidades da presente invenção,  $R^{11}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em: alquila  $C_{1-6}$ , e hidrogênio, em que dois substituintes alquila  $C_{1-6}$  juntamente com os átomos aos quais eles são anexados podem formar um anel de 4 a 8 membros. Em uma subclasse desta classe,  $R^1$  é metila. Em uma outra subclasse desta classe,  $R^1$  é hidrogênio.

Em uma outra classe das modalidades da presente invenção,  $r$  é 1 e  $s$  é 1. Em uma outra classe das modalidades da presente invenção,  $r$  é 2 e  $s$  é 1.

Em uma outra classe das modalidades da presente invenção,  $n$  é 0, 1, e 2. Em uma subclasse desta classe,  $p$  é 0. Em uma outra subclasse desta classe,  $p$  é 2.

Em modalidades adicionais dos compostos da fórmula estrutural I, são fornecidos compostos da fórmula estrutural IV, V, VI, VII, VIII e IX:



Exemplos ilustrativos, mas não limitantes dos compostos da presente invenção que são usados como agonistas do receptor de melanocortina-4 são os seguintes:



modulação do receptor de melanocortina-4, tais como obesidade, diabetes, distúrbios relacionados à obesidade, dependência de nicotina, alcoolismo, bem como disfunção sexual masculina e femininas, e em particular disfunção erétil masculina, caquexia, desnutrição, anorexia e perda de peso.

5 Mais particularmente, os agonistas seletivos do receptor de melanocortina-4 (MC-4R) de fórmula I são usados para o tratamento de distúrbios responsivos pela ativação do receptor de melanocortina-4, tais como obesidade, diabetes, dependência de nicotina, alcoolismo, disfunção sexual masculina, e disfunção sexual feminina. Além do mais, os receptores seletivos  
10 de antagonistas de melanocortina-4 (MC-4R) de fórmula I são usados para o tratamento de distúrbios responsivos pela desativação do receptor de melanocortina-4, tais como caquexia, desnutrição, anorexia, fraqueza, sarcopenia e perda de peso.

Um outro aspecto da presente invenção fornece um método  
15 para o tratamento ou prevenção de obesidade, diabetes, ou um distúrbio relacionada à obesidade em um sujeito em necessidade deste que compreende administrar ao dito sujeito uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um agonista do receptor de melanocortina-4 da presente invenção. Um outro aspecto da presente invenção fornece um método para o tratamento  
20 ou prevenção de obesidade em um sujeito em necessidade deste que compreende administrar ao sujeito uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Um outro aspecto da presente invenção fornece um método para o tratamento ou prevenção de diabetes  
25 melito em um sujeito em necessidade deste compreendendo administrar ao sujeito uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Um outro aspecto da presente invenção fornece um método para o tratamento ou prevenção de um distúrbio relacionada à

obesidade selecionado do grupo que consiste em comer excessivamente, comer descontroladamente, e bulimia, hipertensão, concentrações de insulina plasmática elevadas, resistência à insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, câncer de endométrio, de mama e de cólon, osteoartrite, apnéia do sono

5 obstrutiva, colelitíase, cálculo biliar, doença cardíaca, ritmo cardíaco anormal e arritmias, infarte do miocárdio, falha cardíaca congestiva, doença cardíaca coronária, morte súbita, acidente vascular cerebral, doença do ovário policístico, craniofaringioma, a síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, sujeito deficiente em GH, estatura pequena variante normal,

10 síndrome de Turner, síndrome metabólica, síndrome de resistência à insulina, disfunção sexual e reprodutiva, infertilidade, hipogonadismo, hirsutismo, refluxo gastro-esofágico relacionado à obesidade, síndrome de Pickwickian, distúrbios cardiovasculares, inflamação, inflamação sistêmica da vasculatura, arteriosclerose, hipercolesterolemia, hiperuricaemia, dor lombar, doença da

15 vesícula biliar, gota, e câncer nos rins, hipertrofia cardíaca, hipertrofia do ventrículo esquerdo, dependência de nicotina e alcoolismo, em um sujeito em necessidade deste que compreende administrar ao sujeito uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

20 A presente invenção também diz respeito a métodos para tratar ou prevenir obesidade administrando o antagonista do receptor de melanocortina-4 da presente invenção em combinação com uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um outro agente conhecido usado para tratar ou prevenir a condição. A presente invenção também diz respeito a

25 métodos para tratar ou prevenir diabetes administrando o antagonista do receptor de melanocortina-4 da presente invenção em combinação com uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um outro agente conhecido usado para tratar ou prevenir a condição.

Um outro aspecto da presente invenção fornece um método

para o tratamento ou prevenção de disfunção sexual feminina ou masculina, incluindo disfunção erétil masculina, que compreende administrar a um sujeito em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um agonista do receptor de melanocortina-4 da presente invenção. Um outro aspecto da presente invenção fornece um método para o tratamento ou prevenção de disfunção erétil em um sujeito em necessidade deste compreendendo administrar ao sujeito uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um composto, de acordo com a reivindicação 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A presente invenção também diz respeito a métodos para tratar ou prevenir disfunção erétil administrando o antagonista do receptor de melanocortina-4 da presente invenção em combinação com uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um outro agente conhecido usado para tratar a condição.

Um outro aspecto da presente invenção fornece um método para o tratamento ou prevenção de alcoolismo que compreende administrar a um sujeito em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um agonista do receptor de melanocortina-4 da presente invenção. A presente invenção também fornece um método para reduzir consumo de álcool que compreende administrar a um sujeito em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um agonista do receptor de melanocortina-4 da presente invenção.

Um outro aspecto da presente invenção fornece um método para o tratamento ou prevenção de dependência de nicotina que compreende administrar a um sujeito em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um agonista do receptor de melanocortina-4 da presente invenção. A presente invenção também fornece um método para reduzir consumo de nicotina que compreende

administrar a um sujeito em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista do receptor de melanocortina-4 da presente invenção. Ainda um outro aspecto da presente invenção fornece um método para o tratamento ou prevenção de dependência de substância que  
5 compreende administrar a um sujeito em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um agonista do receptor de melanocortina-4 da presente invenção.

Ainda um outro aspecto da presente invenção fornece um método para o tratamento ou prevenção de caquexia que compreende  
10 administrar a um sujeito em necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um antagonista do receptor de melanocortina-4 da presente invenção. A presente invenção também fornece um método para o tratamento ou prevenção de anorexia, desnutrição ou perda de peso que compreende administrar a um sujeito em  
15 necessidade de tal tratamento ou prevenção uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um antagonista do receptor de melanocortina-4 da presente invenção.

Um outro aspecto da presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula estrutural  
20 I e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula estrutural I para a produção de um medicamento usado para o tratamento ou prevenção ou supressão de uma doença mediada pelo receptor de melanocortina-4 em um sujeito em  
25 necessidade deste.

Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de um agonista de melanocortina-4 da presente invenção para a produção de um medicamento usado para o tratamento ou prevenção ou supressão de uma doença mediada pelo receptor de melanocortina-4, em que a doença é

selecionada do grupo que consiste em obesidade, diabetes e um distúrbio relacionada à obesidade em um sujeito em necessidade deste.

5 Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de um agonista de melanocortina-4 da presente invenção para a produção de um medicamento usado para o tratamento ou prevenção ou supressão de disfunção sexual masculina e feminina, e disfunção erétil masculina em um sujeito em necessidade deste.

10 Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de um agonista seletivo de melanocortina-4 da presente invenção na preparação de um medicamento usado para tratar ou prevenir alcoolismo em um sujeito em necessidade deste. A presente invenção também diz respeito ao uso de um agonista seletivo de melanocortina-4 da presente invenção na preparação de um medicamento usado para reduzir consumo de álcool em um sujeito em necessidade deste.

15 Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de um agonista seletivo do receptor de melanocortina-4 da presente invenção na preparação de um medicamento usado para tratar ou prevenir dependência de nicotina em um sujeito em necessidade deste. A presente invenção também diz respeito ao uso de um agonista seletivo do receptor de melanocortina-4 da presente invenção na preparação de um medicamento  
20 usado para reduzir consumo de nicotina em um sujeito em necessidade deste.

Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de um agonista seletivo do receptor de melanocortina-4 da presente invenção na preparação de um medicamento usado para tratar dependência de  
25 substância em um sujeito em necessidade deste.

Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de um antagonista seletivo do receptor de melanocortina-4 da presente invenção na preparação de um medicamento usado para tratar ou prevenir caquexia em um sujeito em necessidade deste. A presente invenção também

diz respeito ao uso de um antagonista seletivo do receptor de melanocortina-4 da presente invenção na preparação de um medicamento usado para tratar ou prevenir anorexia, desnutrição, fraqueza, sarcopenia, ou perda de peso em um sujeito em necessidade deste.

5                    Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista do receptor de melanocortina-4 de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente selecionado do grupo que consiste em um sensibilizador de insulina, um mimetizador de  
10 insulina, um sulfoniluréia, um inibidor da  $\alpha$ -glicosidase, um inibidor HMG-CoA redutase, um agente serotoninérgico, um agonista do  $\beta$ 3-adrenoreceptor, um antagonista do neuropeptídeo Y1, um agonista do neuropeptídeo Y1, um antagonista do neuropeptídeo Y5, um inibidor da lipase pancreática, um antagonista ou agonista inverso do receptor canabinóide CB1, um antagonista  
15 do receptor do hormônio que concentra melanina, agonista de subtipo 3 do receptor de bombesina, um antagonista de grelina, e um antagonista de NK-1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a produção de um medicamento usado para o tratamento, controle ou prevenção de obesidade, diabetes ou um distúrbio relacionada à obesidade em um sujeito em  
20 necessidade de tal tratamento. Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista do receptor de melanocortina-4 de fórmula I, e sais e ésteres farmaceuticamente aceitáveis destes, e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente selecionado do grupo que consiste em um sensibilizador  
25 de insulina, um mimetizador de insulina, um sulfoniluréia, um inibidor da  $\alpha$ -glicosidase, um inibidor HMG-CoA redutase, um agente serotoninérgico, um agonista  $\beta$ -adrenoreceptor, um antagonista do neuropeptídeo Y1, um agonista do neuropeptídeo Y1, um antagonista do neuropeptídeo Y5, um inibidor da lipase pancreática, um antagonista ou agonista inverso do receptor

canabinóide CB1, um antagonista do receptor do hormônio que concentra melanina, agonista de subtipo 3 do receptor de bombesina, um antagonista de grelina, e um antagonista de NK-1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para a produção de um medicamento para o tratamento ou prevenção de obesidade, diabetes ou um distúrbio relacionada à obesidade que compreende uma quantidade eficaz de um antagonista do receptor de melanocortina-4 de fórmula I e uma quantidade eficaz do agente, juntos ou separadamente. Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um produto contendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um antagonista do receptor de melanocortina-4 de fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente selecionado do grupo que consiste em um sensibilizador de insulina, um mimetizador de insulina, um sulfoniluréia, um inibidor da  $\alpha$ -glicosidase, um inibidor HMG-CoA redutase, um agente serotoninérgico, um agonista  $\beta$ -adrenoreceptor, um antagonista do neuropeptídeo Y1, um agonista do neuropeptídeo Y1, um antagonista do neuropeptídeo Y5, um inibidor da lipase pancreática, um antagonista ou agonista inverso do receptor canabinóide CB1, um antagonista do receptor do hormônio que concentra melanina, agonista de subtipo 3 do receptor de bombesina, um antagonista de grelina, e um antagonista de NK-1, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, na forma de uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial em obesidade, diabetes, ou um distúrbio relacionada à obesidade.

Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um antagonista do receptor de melanocortina-4 de fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente selecionado do grupo que consiste em: um inibidor de fosfodiesterase seletivo para GMP cíclico tipo V, um antagonista do receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico, e um agente

dopaminérgico, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para a produção de um medicamento usado para o tratamento, controle ou prevenção de disfunção erétil masculina em um sujeito em necessidade de tal tratamento. Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de uma

5 quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista do receptor de melanocortina-4 de fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente selecionado do grupo que consiste em um inibidor de fosfodiesterase seletivo para GMP

10 cíclico tipo V, um antagonista do receptor  $\alpha 2$ -adrenérgico, e um agente dopaminérgico, e sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis destes; para a produção de um medicamento para o tratamento ou prevenção de disfunção erétil masculina que compreende uma quantidade eficaz de um composto de

15 fórmula I e uma quantidade eficaz do agente, juntos ou separadamente. Ainda um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um produto contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um antagonista do receptor de melanocortina-4 de fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do

20 mesmo; e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente selecionado do grupo que consiste em um inibidor de fosfodiesterase seletivo para GMP cíclico tipo V, um antagonista do receptor  $\alpha 2$ -adrenérgico, e um agente dopaminérgico, e sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis destes; na forma de uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial em disfunção erétil masculina.

Compostos agonistas do receptor de melanocortina podem ser fornecidos em kit. Um kit como este tipicamente contém um composto ativo

25 em formas de dosagem para administração. Uma forma de dosagem contém uma quantidade suficiente do composto ativo de maneira que um efeito benéfico possa ser obtido quando administrado a um paciente durante intervalos regulares, tais como 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 vezes por dia, durante o curso de 1 ou mais dias. Preferivelmente, um kit contém instruções que indicam o

uso da forma de dosagem para redução de peso (por exemplo, para tratar obesidade) e a quantidade de forma de dosagem a ser tomada durante um período de tempo especificado.

Em todo o presente pedido de patente, os seguintes termos têm os significados indicados:

O termo “alquila”, bem como outros grupos tendo o prefixo “alquil”, tais como alcóxi, alcanóila, significa cadeias de carbono do comprimento designado que pode ser em uma configuração reta ou ramificada, ou combinações destes. O termo alquila também inclui grupos metileno que são designados como (CH<sub>2</sub>) aqui. Exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, 1-metilpropila, 2-metilpropila, terc-butila, n-pentila, 1-metilbutila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, 1,2-dimetilpropila, 1,1-dimetilpropila, 2,2-dimetilpropila, n-hexila, 1-metilpentila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, 4-metilpentila, 1-etilbutila, 2-etilbutila, 3-etilbutila, 1,1-dimetila butila, 1,2-dimetilbutila, 1,3-dimetilbutila, 2,2-dimetilbutila, 2,3-dimetilbutila, 3,3-dimetila butila, n-heptila, 1-metilexila, 2-metilexila, 3-metilexila, 4-metilexila, 5-metilexila, 1-etilpentila, 2-etilpentila, 3-etilpentila, 4-etilpentila, 1-propilbutila, 2-propilbutila, 3-propilbutila, 1,1-dimetilpentila, 1,2-dimetilpentila, 1,3-dimetilpentila, 1,4-dimetilpentila, 2,2-dimetilpentila, 2,3-dimetilpentila, 2,4-dimetilpentila, 3,3-dimetilpentila, 3,4-dimetilpentila, 4,4-dimetilpentila, 1-metil-1-etilbutila, 1-metil-2-etilbutila, 2-metil-2-etilbutila, 1-etil-2-metilbutila, 1-etil-3-metilbutila, 1,1-dietilpropila, n-octila, n-nonila, e similares.

O termo “halogênio” se destina a incluir os átomos de halogênio flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo “alquiliminoíla C<sub>1-4</sub>” significa alquil C1-3(=NH)-.

O termo “arila” inclui fenila e naftila.

O termo “heteroarila” inclui anéis mono e bicíclicos aromáticos contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de nitrogênio,

oxigênio e enxofre. Exemplos destes incluem, mas sem limitações, piridinila, furila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, triazinila, tetrazolila, tiadiazolila, imidazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, pirazolila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, quinolila, isoquinolila, benzimidazolila, benzofurila, benzotienila, indolila, benzotiazolila, benzoxazolila, e similares. Em uma modalidade da presente invenção, heteroarila é selecionado do grupo que consiste em piridinila, furila, tienila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, triazinila, tetrazolila, tiadiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxatiazolila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, quinolila, isoquinolila, benzimidazolila, benzofurila, benzotienila, indolila, benzotiazolila, e benzoxazolila.

Anéis heterocromáticos bicíclicos incluem, mas sem limitações, benzotiadiazol, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzisodazol, benzotiazol, quinolina, quinazolina, benzotazol, benzoxazol, isoquinolina, purina, fuopiridina, thienopiridina, benzisodiazol, triazolpirimidina, e 5,6,7,8-tetraidroquinolina.

O termo “cicloalquila” inclui anéis mono ou bicíclicos não aromáticos contendo somente átomo de carbonos. Exemplos de cicloalquila incluem, mas sem limitações, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila.

O termo “heterocicloalquila” inclui dois a oito anéis de carbono mono ou bicíclicos não aromáticos heterocíclicos contendo um a quatro heteroátomos selecionados de nitrogênio, oxigênio, enxofre, sulfona, e sulfóxido. Substituição no anel heterocicloalquila inclui mono- ou di-substituição opcional em qualquer carbono e/ou monossustituição opcional em qualquer nitrogênio e enxofre do anel heterocicloalquila com um substituinte de  $R^3$ . Exemplos de heterocicloalquila incluem, mas sem limitações, azetidina, piperidina, pirrolidina, morfina, tiamorfina, tetraidropirano, tiatetraidropirano, imidazolidina, tetraidrofurano, piperazina,

1-tia-4-aza-cicloexano, (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept5-ila, e 4 tetraidropirano.

5 Certos dos termos definidos anteriormente podem ocorrer mais de uma vez na fórmula anterior e em tal ocorrência cada termo deve ser definido independentemente um do outro; assim, por exemplo,  $\text{NR}^4\text{R}^4$  pode representar  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHCH}_3$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ , e similares.

10 O termo “sujeito” significa um mamífero. Uma modalidade do termo “mamífero” é um “humano”, o dito humano sendo tanto macho quanto fêmea. Os presentes compostos também são usados para tratar ou prevenir obesidade e distúrbios relacionados à obesidade em gatos e cães. Como tal, o termo “mamífero” inclui animais de companhia, tais como gatos e cães. O termo “mamífero em necessidade” refere-se a um mamífero que está em necessidade de tratamento ou profilaxia da forma determinada por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico.

15 O termo “composição”, como em composição farmacêutica, se destina a englobar um produto compreendendo o ingrediente ativo(s), e o ingrediente inerte que constituem o veículo, bem como qualquer produto que resulta, direta ou indiretamente, da combinação, complexação ou agregação de qualquer um de 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. Desta maneira, as composições farmacêuticas da presente invenção englobam qualquer composição feita misturando um composto da presente invenção e um veículo farmacêuticamente aceitável.

25 Por um “agonista” do receptor de melanocortina entende-se uma substância ou composto medicamentos ou endógenos que podem interagir com um receptor de melanocortina e iniciar uma resposta farmacológica ou bioquímica característica da ativação do receptor de melanocortina. Por um “antagonista” do receptor de melanocortina entende-se um medicamento ou um composto que inibe as respostas associadas ao

receptor de melanocortina induzidas por um agonista. As propriedades “agonísticas” e “antagonísticas” dos compostos da presente invenção foram medidas no ensaio funcional descrito a seguir. O ensaio funcional discrimina um agonista de receptor de melanocortina de um antagonista de receptor de melanocortina.

Por “afinidade de ligação” entende-se a capacidade de um composto/medicamento se ligar a seu alvo biológico, no presente momento, a capacidade de um composto da fórmula estrutural I se ligar a um receptor de melanocortina. Afinidades de ligação para os compostos da presente invenção foram medidas no ensaio de ligação descrito a seguir e são expressas como IC<sub>50</sub>'s.

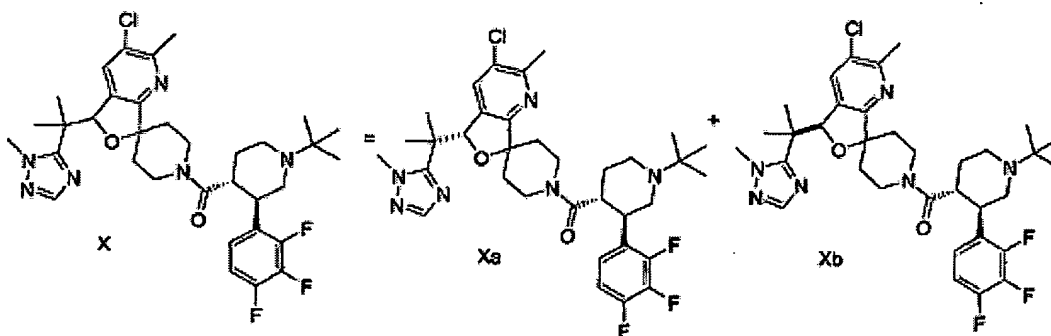
“Eficácia” descreve a intensidade relativa da resposta que diferentes agonistas produzem mesmo quando eles ocupam o mesmo número de receptores e com a mesma afinidade. Eficácia é a propriedade que descreve a magnitude da resposta. Propriedades dos compostos podem ser categorizadas em dois grupos, os que levam a associação com os receptores (afinidade de ligação) e os que produzem um estímulo (eficácia). O termo “eficácia” é usado para caracterizar o nível de respostas máximas induzidas por agonistas. Nem todos os agonistas de um receptor são capazes de induzir níveis idênticos de respostas máximas. A resposta máxima depende da eficácia do acoplamento do receptor, isto é, da cascata de eventos, que, da ligação do medicamento ao receptor, leva ao efeito biológico desejado.

As atividades funcionais expressas como EC<sub>50</sub>'s e a “eficácia agonista” para os compostos da presente invenção em uma concentração particular foram medidos no ensaio funcional descrito a seguir.

Compostos da fórmula estrutural I contêm um ou mais centros assimétricos e podem assim ocorrer na forma de racematos e misturas racêmicas, enantiômeros simples, misturas diastereoméricas e diastereômeros individuais. Entende-se que a presente invenção abrange todas tais formas

isoméricas dos compostos da fórmula estrutural I, incluindo os isômeros geométricos E e Z de ligações duplas olefinicas. Alguns dos compostos aqui descritos podem existir como tautômeros, tais como tautômeros ceto-enólicos. Os tautômeros individuais, bem como misturas destes estão englobados nos compostos da fórmula estrutural I.

O composto de fórmula X engloba os diastereômeros Xa e Xb:



Compostos da fórmula estrutural I podem ser separados em seus diastereoisômeros individuais por, por exemplo, cristalização fracional a partir de um solvente adequado, por exemplo, metanol ou acetato de etila ou uma mistura destes, ou por meio de cromatografia quiral usando uma fase estacionária opticamente ativa. A estereoquímica absoluta pode ser determinada por cristalografia de raios-X de produtos cristalinos ou intermediários cristalinos que são derivatizados, se necessário, com um reagente contendo um centro assimétrico de configuração absoluta conhecida.

Alternativamente, qualquer estereoisômero de um composto da fórmula geral I, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IV, V, VI, VII, VIII e IX pode ser obtido por síntese estereoespecífica usando materiais ou reagentes de partida opticamente puros de configuração absoluta conhecida.

Entende-se que os compostos da presente invenção incluem formas hidratadas, solvatadas, polimorfas, cristalinas, cristalinas hidratadas e amorfas dos compostos da presente invenção, e sais farmacologicamente aceitáveis destes.

O termo “sais farmacologicamente aceitáveis” refere-se a sais preparados a partir de bases ou ácidos atóxicos farmacologicamente aceitáveis

incluindo bases inorgânicas ou orgânicas e ácidos inorgânicos ou orgânicos. Sais derivados de bases inorgânicas incluem alumínio, amônio, cálcio, cobre, férrico, ferroso, lítio, magnésio, sais magnânicos, manganoso, potássio, sódio, zinco, e similares. Particularmente preferidos são os sais de amônio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, e sódio. Sais derivados de bases atóxicas orgânicas farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas que ocorrem naturalmente, aminas cíclicas, e resinas de troca iônica básicas, tais como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenziletlenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glicose, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, e similares.

Quando o composto da presente invenção é básico, sais podem ser preparados a partir de ácidos atóxicos farmaceuticamente aceitáveis, incluindo ácidos inorgânicos e orgânicos. Tais ácidos incluem ácido acético, benzenossulfônico, benzoico, canforossulfônico, cítrico, etanossulfônico, fórmico, fumárico, glucônico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, isotiônico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanossulfônico, malônico, mícico, nítrico, pamóico, pantotênico, fosfórico, propiônico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenossulfônico, trifluoroacético, e similares. Particularmente preferidos são ácidos cítrico, fumárico, bromídrico, clorídrico, maléico, fosfórico, sulfúrico, e tartárico.

Entende-se que, da forma aqui usada, referência aos compostos de fórmula I também incluem os sais farmaceuticamente aceitáveis, tais como os sais de cloridrato.

Compostos de fórmula I são ligantes de receptores de melanocortina e como tal são usados no tratamento, controle ou prevenção de

doenças, distúrbios ou condições responsivas à modulação de um ou mais do receptor de melanocortinas incluindo, mas sem limitações, MC-1, MC-2, MC-3, MC-4, ou MC-5. Em particular, os compostos de fórmula I agem como antagonistas do receptor de melanocortina-4 e antagonistas usados no

5 tratamento, controle ou prevenção de doenças, distúrbios ou condições responsivas à ativação ou desativação do receptor de melanocortina-4. Tais doenças, distúrbios ou condições incluem, mas sem limitações, obesidade (reduzindo o apetite, aumentando a taxa metabólica, reduzindo a absorção de gordura ou reduzindo desejo de carboidrato), diabetes melito (melhorando

10 tolerância à glicose, diminuindo resistência à insulina), hipertensão, hiperlipidemia, osteoartrite, câncer, doença da vesícula biliar, apnéia do sono, depressão, ansiedade, compulsão, neuroses, insônia/distúrbio do sono, abuso de substâncias, dor, disfunção sexual masculina e feminina (incluindo impotência masculina, perda de libido, disfunção do desejo sexual feminino,

15 disfunção orgásmica feminina, distúrbio de desejo sexual hipoativo, distúrbio de dor sexual e disfunção erétil masculina), febre, inflamação, imunomodulação, artrite reumatóide, manchas na pele, acne e outras distúrbios de pele, melhora da memória neuroprotetora e cognitiva incluindo o tratamento de mal de Alzheimer. Alguns agonistas englobados pela fórmula

20 I apresentam afinidade altamente seletiva para o receptor de melanocortina-4 (MC-4R) com relação a MC-1R, MC-2R, MC-3R, e MC-5R, que os torna especialmente usados na prevenção e tratamento de obesidade, disfunção sexual feminina, disfunção sexual masculina incluindo disfunção erétil, alcoolismo e dependência de nicotina. Alguns antagonistas englobados pela

25 fórmula I mostram afinidade altamente seletiva para o receptor de melanocortina-4 (MC-4R) com relação a MC-1R, MC-2R, MC-3R, e MC-5R, que os torna especialmente usados na prevenção e tratamento de caquexia, desnutrição e anorexia.

As composições da presente invenção são usadas para o

tratamento ou prevenção de distúrbios associadas a ingestão excessiva de alimentos, tais como obesidade e distúrbios relacionados à obesidade. A obesidade aqui pode ser em virtude de qualquer causa, seja genética ou ambiental.

5                   As distúrbios relacionados à obesidade aqui são associadas, ou  
causadas ou resultam da obesidade. Exemplos de distúrbios relacionados à  
obesidade incluem comer excessivamente, comer descontroladamente, e  
bulimia, hipertensão, diabetes, concentrações de insulina plasmática elevadas  
e resistência à insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, câncer de endométrio,  
10 de mama e de cólon, osteoartrite, apnéia do sono obstrutiva, colelitíase,  
cálculo biliar, doença cardíaca, ritmo cardíaco anormal e arritmias, infarte do  
miocárdio, falha cardíaca congestiva, doença cardíaca coronária, morte súbita,  
acidente vascular cerebral, doença do ovário policístico, craniofaringioma, a  
síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, sujeito deficiente em GH,  
15 estatura pequena variante normal, síndrome de Turner, e outras condições  
patológicas que apresentam menor atividade metabólica ou uma diminuição  
no gasto energético restante como uma porcentagem de massa sem gordura  
total, por exemplo, crianças com leucemia linfoblástica aguda.  
Adicionalmente, exemplos de distúrbios relacionados à obesidade são  
20 síndrome metabólica, síndrome de resistência à insulina, disfunção sexual e  
reprodutiva, tais como infertilidade, hipogonadismo em machos e hirsutismo  
em fêmeas, distúrbios de motilidade gastrintestinal, tais como refluxo gastro-  
esofágico relacionado à obesidade, distúrbios respiratórias, tais como  
síndrome da obesidade-hipoventilação (síndrome de Pickwickian), distúrbios  
25 cardiovasculares, inflamação, tais como inflamação sistêmica da vasculatura,  
arteriosclerose, hipercolesterolemia, hiperuricaemia, dor lombar, doença da  
vesícula biliar, gota, e câncer nos rins, dependência de nicotina, dependência  
de substância e alcoolismo. As composições da presente invenção também  
são usadas para reduzir o risco de resultados secundários da obesidade, tal

como reduzir o risco de hipertrofia do ventrículo esquerdo.

O termo “síndrome metabólica”, também conhecida como síndrome X, é definida no Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Tratamento of High Blood Cholesterol in Adults (ATP-III). E.S. Ford et al., JAMA, vol. 287 (3), Jan. 16, 2002, pp 356-359. Resumidamente, define-se que uma pessoa tem síndrome metabólica se a pessoa tem três ou mais dos seguintes sintomas: obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, baixo colesterol HDL, alta pressão sanguínea, e alta glicose plasmática de jejum. Os critérios para estes são definidos em ATP-III.

O termo “diabetes,” da forma aqui usada, inclui tanto diabetes melito dependente de insulina (isto é, IDDM, também conhecida como diabetes tipo I) quanto diabetes melito não dependente de insulina (isto é, NIDDM, também conhecida como diabetes tipo II). Diabetes tipo I, ou diabetes dependente de insulina, é o resultado de uma deficiência absoluta de insulina, o hormônio que regula a utilização da glicose. Diabetes tipo II, ou diabetes independente de insulina (isto é, diabetes melito não dependente de insulina), freqüentemente ocorre na face de níveis normais ou mesmo elevados de insulina e parece ser o resultado da incapacidade dos tecidos de responder apropriadamente à insulina. A maioria dos diabéticos tipo II também é obesa. As composições da presente invenção são usadas para tratar diabetes tanto tipo I quanto tipo II. As composições são especialmente eficazes para tratar diabetes tipo II. Os compostos ou combinações da presente invenção também são usados para tratar e/ou prevenir diabetes melito gestacional.

Tratamento de diabetes melito refere-se à administração de um composto ou combinação da presente invenção para tratar diabetes. Um resultado do tratamento pode ser a diminuição do nível de glicose em um sujeito com elevados níveis de glicose. Um outro resultado do tratamento

pode ser melhor controle glicêmico. Um outro resultado do tratamento pode ser diminuição dos níveis de insulina em um sujeito com elevados níveis de insulina. Um outro resultado do tratamento pode ser a diminuição dos triglicerídeos plasmáticos em um sujeito com elevados triglicerídeos plasmáticos. Um outro resultado do tratamento pode ser abaixamento do colesterol LDL em um sujeito com altos níveis de colesterol LDL. Um outro resultado do tratamento pode ser o aumento no colesterol HDL em um sujeito com baixos níveis de colesterol HDL. Um outro resultado pode ser a diminuição da razão LDL/HDL em um sujeito em necessidade deste. Um outro resultado do tratamento pode ser o aumento da sensibilidade à insulina. Um outro resultado do tratamento pode ser a melhora da tolerância à glicose em um sujeito com intolerância à glicose. Um outro resultado do tratamento pode ser diminuição da resistência à insulina em um sujeito com maior resistência à insulina ou elevados níveis de insulina. Um outro resultado pode ser a diminuição dos triglicerídeos em um sujeito com elevados triglicerídeos. Ainda um outro resultado pode ser melhor colesterol LDL, colesterol não-HDL, triglicerídeo, colesterol HDL ou outros perfis de analito lipídeo.

A prevenção da diabetes melito refere-se à administração de um composto ou combinação da presente invenção para prevenir o início de ação da diabetes em um sujeito com risco deste.

“Obesidade” é uma condição em que existe um excesso de gordura corporal. A definição operacional de obesidade é baseada no Índice de massa corporal (IMC), que é calculado como peso corporal por altura em metros quadrados ( $\text{kg/m}^2$ ). “Obesidade” refere-se a uma condição em que um sujeito de outra forma saudável tem um índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a  $30 \text{ kg/m}^2$ , ou uma condição em que um sujeito com pelo menos uma co-morbidade tem um IMC maior ou igual a  $27 \text{ kg/m}^2$ . Um “sujeito obeso” é um sujeito saudável de outra forma com um índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a  $30 \text{ kg/m}^2$  ou um sujeito com pelo menos uma

co-morbidade com um IMC maior ou igual a  $27 \text{ kg/m}^2$ . Um “sujeito com risco de obesidade” é um sujeito saudável de outra forma com um IMC de  $25 \text{ kg/m}^2$  a menos que  $30 \text{ kg/m}^2$  ou um sujeito com pelo menos uma co-morbidade com um IMC de  $25 \text{ kg/m}^2$  a menos que  $27 \text{ kg/m}^2$ .

5 Os maiores riscos associados à obesidade ocorrem em um menor índice de massa corporal (IMC) em Asiáticos. Em países asiáticos, incluindo Japão, “obesidade” refere-se a uma condição em que um sujeito com pelo menos uma co-morbidade induzida por obesidade ou relacionada a obesidade, que requer redução de peso ou que melhoraria reduzindo o peso,  
10 tem um IMC maior ou igual a  $25 \text{ kg/m}^2$ . No pacífico asiático, um “sujeito com risco de obesidade” é um sujeito com um IMC maior que  $23 \text{ kg/m}^2$  a menos que  $25 \text{ kg/m}^2$ .

Da forma aqui usada, entende-se que o termo “obesidade” engloba todas as definições anteriores de obesidade.

15 Co-morbidades induzidas por obesidade- ou relacionadas à obesidade incluem, mas sem limitações, diabetes, diabetes melito não dependente de insulina - tipo II (2), tolerância à glicose deficiente, glicose de jejum deficiente, síndrome de resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão, hiperuricacidemia, gota, doença arterial coronária, infarte do miocárdio,  
20 angina pectoria, síndrome da apnéia do sono, síndrome de Pickwickian, fígado gordo; infarto cerebral, trombose cerebral, ataque isquêmico transiente, distúrbios ortopédicas, artrite desfigurante, lombodinia, emeniopatia, e infertilidade. Em particular, co-morbidades incluem: hipertensão, hiperlipidemia, dislipidemia, intolerância à glicose, doença cardiovascular,  
25 apnéia do sono, diabetes melito, e outras condições relacionadas à obesidade.

Tratamento de obesidade e distúrbios relacionados à obesidade refere-se à administração dos compostos ou combinações da presente invenção para reduzir ou manter o peso corporal de um sujeito obeso. Um resultado do tratamento pode ser a redução do peso corporal de um sujeito

obeso com relação ao peso corporal do sujeito imediatamente antes da administração dos compostos ou combinações da presente invenção. Um outro resultado do tratamento pode ser a prevenção do peso corporal com relação ao peso corporal previamente perdido como um resultado de dieta, exercício ou farmacoterapia. Um outro resultado do tratamento pode ser diminuição da ocorrência e/ou a severidade de doenças relacionadas à obesidade. O tratamento pode adequadamente resultar em uma redução na absorção de alimento ou calorias pelo sujeito, incluindo uma redução na ingestão de alimentos total, ou uma redução da absorção de componentes específicos da dieta, tais como carboidratos ou gorduras; e/ou a inibição de absorção de nutrientes e/ou a inibição da redução da taxa metabólica; e na redução de peso em sujeitos em necessidade deste. O tratamento também pode resultar em uma alteração da taxa metabólica, tal como um aumento da taxa metabólica, em vez ou além de uma inibição da redução da taxa metabólica; e/ou na minimização da resistência metabólica que normalmente resulta da perda de peso.

A prevenção da obesidade e distúrbios relacionados à obesidade refere-se à administração dos compostos ou combinações da presente invenção para reduzir ou manter o peso corporal de um sujeito com risco de obesidade. Um resultado da prevenção pode ser a redução do peso corporal de um sujeito com risco de obesidade com relação ao peso corporal do sujeito imediatamente antes da administração dos compostos ou combinações da presente invenção. Um outro resultado da prevenção pode ser a prevenção da recuperação do peso corporal do peso corporal previamente perdido como um resultado de dieta, exercício ou farmacoterapia. Um outro resultado da prevenção pode ser prevenção da obesidade de ocorrência se o tratamento for administrado antes do início de ação da obesidade em um sujeito com risco de obesidade. Um outro resultado da prevenção pode ser a diminuição da ocorrência e/ou severidade de distúrbios relacionados à

obesidade se o tratamento for administrado antes do início de ação da obesidade em um sujeito com risco de obesidade. Além disso, se o tratamento for iniciado em sujeitos já obesos, tal tratamento pode prevenir a ocorrência, progressão ou severidade de distúrbios relacionados à obesidade, tais como, mas sem limitações, arteriosclerose, diabetes tipo II, doença do ovário policístico, cardiovascular doenças, osteoartrite, distúrbios dermatológicas, hipertensão, resistência à insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, e colelitíase.

“Disfunção sexual masculina” inclui impotência, perda de libido, e disfunção erétil.

“Disfunção erétil” é um distúrbio que envolve a dificuldade de um sujeito macho alcançar ereção, ejaculação, ou ambos. Sintomas de disfunção erétil incluem uma incapacidade de alcançar ou manter uma ereção, falha ejaculatória, ejaculação prematura, ou incapacidade de alcançar um orgasmo. Um aumento na disfunção erétil e disfunção sexual pode ter inúmeras causas salientadas, incluindo, mas sem limitações (1) idade, (b) uma disfunção física acentuada, tais como trauma, cirurgia, e doença vascular periférica, e (3) efeitos colaterais resultantes de tratamento por medicamento, depressão, e outras distúrbios do SNC.

Tratamento de disfunção sexual masculina refere-se à administração de um composto ou combinação da presente invenção para tratar impotência e/ou perda de libido, e/ou disfunção erétil em um sujeito macho em necessidade deste. Um resultado do tratamento pode ser uma diminuição na impotência. Um outro resultado do tratamento pode ser uma aumento na libido. Ainda um outro resultado do tratamento pode ser uma diminuição na magnitude ou frequência de disfunção erétil. Tratamento de disfunção erétil masculina refere-se à administração de um composto ou combinação da presente invenção para tratar um ou mais dos sintomas de disfunção erétil masculina em um sujeito macho em necessidade deste. Um

resultado do tratamento pode ser aumento da capacidade de alcançar uma ereção. Um outro resultado do tratamento pode ser aumento da capacidade de manter uma ereção. Um outro resultado do tratamento pode ser a redução da falha ejaculatória. Um outro resultado do tratamento pode ser a diminuição da ejaculação prematura. Ainda um outro resultado do tratamento pode ser o aumento da capacidade de alcançar um orgasmo. A prevenção de disfunção sexual masculina e disfunção erétil masculina refere-se à administração dos compostos ou combinações da presente invenção para prevenir os sintomas de disfunção sexual e disfunção erétil em um sujeito macho com risco destes.

10                   “Disfunção sexual feminina” pode ser vista como resultante de múltiplos componentes incluindo disfunção do desejo, desejo sexual, receptividade sexual, e orgasmo relacionado a distúrbios no clitóris, vagina, glândula periuretral e outros pontos de disparo da função sexual. Em particular, modificação anatômica e funcional de tais pontos de disparo pode  
15                   diminuir o potencial orgásmico em pacientes com câncer de mama e câncer ginecológico. O tratamento de disfunção sexual feminina com um agonista do receptor MC-4 pode resultar em melhor fluxo sanguíneo, melhor lubrificação, melhor sensação, facilitação do alcance do orgasmo, redução no período refratário entre os orgasmos, e melhora na excitação e desejo. Em um sentido  
20                   mais amplo, “disfunção sexual feminina” também incorpora dor sexual, parto prematuro e disemenorréia.

As composições da presente invenção são usadas para o tratamento ou prevenção de distúrbios associadas a ingestão excessiva de alimentos, tais como obesidade e distúrbios relacionados à obesidade.

25                   “Caquexia” é um distúrbio de desnutrição que é caracterizada por perda de peso, perda de proteína muscular, perda de massa corporal magra, anorexia, e fraqueza, e é tipicamente associada a doenças crônicas, incluindo caquexia de câncer e caquexia associada a AIDS, doença pulmonar obstrutiva crônica, artrite reumatóide, tuberculose e doença de Crohn.

Caquexia de câncer é uma síndrome de perda progressiva de peso, anorexia, e erosão persistente do corpo na resposta a um crescimento maligno; caquexia pode estar presente em estágios iniciais ou parecer antes de qualquer sinal ou sintomas de malignidade.

5 O tratamento de caquexia refere-se à administração de um composto ou combinação da presente invenção para tratar um ou mais dos sintomas de caquexia em um sujeito em necessidade deste.

Prevenção de caquexia refere-se à administração dos compostos ou combinações da presente invenção para prevenir o sintomas de  
10 caquexia ou desnutrição em um sujeito com risco deste, incluindo, mas sem limitações, um sujeito diagnosticado com câncer.

As composições da presente invenção são usadas para o tratamento ou prevenção de dependência de nicotina, dependência de substância, e alcoolismo, bem como dependência de distúrbios relacionados à  
15 nicotina, distúrbios relacionados ao abuso de substâncias, e distúrbios relacionados ao alcoolismo.

O termo “nicotina” da forma aqui usada refere-se a nicotina contida no tabaco e outras fontes que ocorrem naturalmente, bem como nicotina sintética, e sais destes, incluindo mas sem limitações, o sal de  
20 salicilato ou bitartrato destes. Dependência de nicotina é um padrão destrutivo do uso de nicotina, que leva a ocupação social ou piora médica significativa e é caracterizada por três ou mais dos seguintes sintomas: 1) tolerância à nicotina (uma necessidade de quantidades acentuadamente maiores de nicotina para alcançar intoxicação, ou efeito acentuadamente diminuído com  
25 uso contínuo da mesma quantidade de nicotina); 2) sintomas de retirada de nicotina (suor e pulso rápido, maior tremor das mãos, insônia, náusea ou vômito, agitação física, ansiedade, visual transiente, alucinações táteis ou auditórias ou ilusões, ataque do grande mal), 3) administração de nicotina para liberar ou evitar os sintomas da retirada, 4) maior uso de nicotina que o

pretendido, 5) esforços mal sucedidos de cortar ou controlar o uso de nicotina 6) desejo persistente ou esforços mal sucedidos de cortar ou controlar o uso de nicotina, 7) grande parte do tempo gasto usando nicotina, 8) redução das atividades social, ocupacional ou recreacional causada por nicotina, e 9) uso

5 contínuo de nicotina a despeito do conhecimento de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente é provavelmente piorado pelo uso de nicotina. A dependência de distúrbios relacionadas à nicotina inclui, mas sem limitações: câncer do pulmão, boca, faringe, laringe, esôfago, cérvix, rins, ureter e bexiga; bronquite crônica; enfisema; asma; doença cardíaca,

10 incluindo acidente vascular cerebral, ataque cardíaco, vascular doença, e aneurisma; parto prematuro; aborto espontâneo; e bebês com menos peso de nascimento; bem como sintomas de retirada de nicotina. “Tratamento” (de dependência de nicotina) refere-se à administração dos compostos ou combinações da presente invenção para reduzir ou inibir o uso de nicotina por

15 um sujeito. Um resultado do tratamento pode ser a redução do uso de nicotina em um sujeito com relação ao uso de nicotina pelo sujeito antes do tratamento. Um outro resultado do tratamento pode ser a inibição do uso de nicotina em um sujeito. Um outro resultado do tratamento pode ser a diminuição da severidade da absorção da nicotina, tal como a diminuição da

20 quantidade de nicotina consumida em um sujeito. “Prevenção” (da dependência de nicotina) refere-se à administração dos compostos ou combinações da presente invenção para prevenir o abuso de nicotina, dependência de nicotina ou desenvolvimento de um distúrbio relacionada à dependência de nicotina em um sujeito administrando antes do início do uso

25 de nicotina. Um resultado da prevenção pode ser prevenir o uso de nicotina em um sujeito administrando antes do início do uso de nicotina. Um outro resultado da prevenção pode ser prevenir dependência de nicotina em um sujeito. Um outro resultado da prevenção pode ser prevenir o desenvolvimento de um distúrbio relacionada à dependência de nicotina em

um sujeito. Um outro resultado da prevenção pode ser prevenir o uso de nicotina da ocorrência se o tratamento for administrado antes do início de ação da nicotina use em um sujeito. Um outro resultado da prevenção pode ser administrar os compostos ou combinações da presente invenção para

5 prevenir o uso de nicotina em um sujeito com risco de desenvolver dependência de nicotina.

Dependência de substância inclui dependência de opiáceo, dependência de cocaína, dependência de maconha, e dependência de anfetamina. O termo “opiáceo” da forma aqui usada inclui, mas sem

10 limitações, heroína; narcóticos, tais como morfina; ópio; codeína; oxicodona (Oxycontin®); propoxifeno (Darvon®); hidrocodona (Vicodin®), hidromorfona (Dilaudid®); meperidina (Demerol®), e Lomofil®. O termo “anfetamina(s)” da forma aqui usada inclui, mas sem limitações, anfetamina, dextroanfetamina, e metanfetamina. “Tratamento” (de dependência de

15 substância) refere-se à administração dos compostos ou combinações da presente invenção para reduzir ou inibir o uso da substância por um sujeito. Um resultado do tratamento pode ser reduzir o uso da substância em um sujeito com relação à substância do sujeito antes do tratamento. Um outro resultado do tratamento pode ser inibir o uso da substância em um sujeito. Um

20 outro resultado do tratamento pode ser diminuição da ocorrência de absorção de substância em um sujeito. Um outro resultado do tratamento pode ser a diminuição da severidade da absorção da substância, tal como a diminuição da quantidade da substância consumida, em um sujeito. Um outro resultado do tratamento pode ser administrar os compostos ou combinações da presente

25 invenção para reduzir ou inibir o consumo da substância em um sujeito em necessidade deste. “Prevenção” (de dependência de substância) refere-se à administração dos compostos ou combinações da presente invenção para prevenir dependência de substância ou desenvolvimento de uma dependência de distúrbio relacionada à substância em um sujeito. Um resultado da

prevenção pode ser prevenir o uso de substância em um sujeito administrando antes do início do uso da substância. Um outro resultado da prevenção pode ser prevenir dependência de substância em um sujeito. Um outro resultado da prevenção pode ser prevenir o desenvolvimento de uma dependência de

5      distúrbio relacionada à substância em um sujeito. Um outro resultado da prevenção pode ser prevenir o uso de substância da ocorrência se o tratamento for administrado antes do início de ação do uso de substância em um sujeito.

Os compostos da presente invenção são usados para inibir ou reduzir o consumo voluntário de álcool, e para o tratamento ou prevenção de

10      alcoolismo, abuso de álcool, e distúrbios relacionados ao álcool. Alcoolismo é uma doença que é caracterizada por conduta de procura por álcool anormal que leva a pior controle sobre a bebida e pode incluir alguns ou todos os seguintes sintomas: limitação do repertório de bebida (beber somente uma marca ou tipo de bebida alcoólica); ânsia (uma forte necessidade ou urgência

15      de beber), perda de controle (não sendo capaz de parar de beber uma vez que começou), conduta de procura por bebida (disponível somente para eventos sociais que incluem bebida); dependência física (sintomas de retirada, tais como náusea, suor, falta de estabilidade, e ansiedade depois de parar de beber), beber para aliviar ou evitar os sintomas da retirada; e tolerância (a

20      necessidade de beber maiores quantidades de álcool para alcançar os efeitos anteriores); consciência subjetiva da compulsão de beber ou desejar álcool; e recaída (retornar a beber depois de um período de abstinência). Distúrbios relacionados ao álcool incluem, mas sem limitações: doença do fígado, tais como hepatite, inflamação do fígado e cirrose alcoólica; doença cardíaca;

25      pressão sanguínea alta; acidente vascular cerebral; certas formas de câncer, tais como câncer esofágico, de boca, de garganta, das cordas vocais, mama, cólon e reto; pancreatite; demência alcoólica, síndrome de Wernicke-Korsakoff, dano cerebral, lenta cicatrização do osso; cicatrização de ferida debilitada; diminuição das defesas imunes e morte. “Tratamento” (de

alcoolismo) refere-se à administração dos compostos ou combinações da presente invenção para reduzir ou inibir o consumo de álcool em um sujeito. Um resultado do tratamento pode ser a redução do consumo de álcool em um sujeito com relação ao consumo de álcool do sujeito antes do tratamento. Um

5 outro resultado do tratamento pode ser inibição do consumo de álcool em um sujeito. Um outro resultado do tratamento pode ser diminuição da ocorrência da ingestão de álcool por um sujeito. Um outro resultado do tratamento pode ser diminuição da severidade da ingestão de álcool, tal como a diminuição da quantidade de álcool consumida por um sujeito. Um outro resultado do

10 tratamento pode ser administrar os compostos ou combinações da presente invenção para reduzir ou inibir o consumo de álcool em um sujeito em necessidade deste. “Prevenção” (de alcoolismo) refere-se à administração dos compostos ou combinações da presente invenção para prevenir ingestão de álcool, consumo de álcool, abuso de álcool, alcoolismo ou desenvolvimento

15 de um distúrbio relacionada ao álcool em um sujeito. Um resultado da prevenção pode ser para prevenir ingestão de álcool por um sujeito administrando antes do início do consumo de álcool. Um outro resultado da prevenção pode ser para prevenir alcoolismo em um sujeito. Um outro resultado da prevenção pode ser administrar os compostos ou combinações da

20 presente invenção para prevenir ingestão de álcool em um sujeito com risco de alcoolismo ou de desenvolver um distúrbio relacionada ao álcool por um sujeito. Além disso, se o tratamento for iniciado em um sujeito que já consome álcool, tal tratamento pode prevenir a ocorrência, progressão ou severidade de distúrbios relacionados ao álcool.

25 Deve-se entender que os termos “administração de” e ou “administrando” significam fornecer um composto da invenção ou uma pró-droga de um composto da invenção a um sujeito em necessidade de tratamento. A administração dos compostos da presente invenção de maneira a praticar os presentes métodos de terapia é realizada administrando uma

quantidade terapeuticamente eficaz do composto a um sujeito em necessidade de tal tratamento ou profilaxia. A necessidade de uma administração profilática de acordo com os métodos da presente invenção é determinada por meio do uso de fatores de risco bem conhecidos.

5                   O termo “quantidade terapeuticamente eficaz” da forma aqui usada significa a quantidade do composto ativo que elicitará a resposta biológica ou médica em um tecido, sistema, sujeito, mamífero, ou humano que está sendo procurado pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico, que inclui o alívio dos sintomas da distúrbio tratada. Os métodos  
10 inéditos de tratamento desta invenção são para distúrbios conhecidas pelos versados na tecnologia. O termo “quantidade profilaticamente eficaz” da forma aqui usada significa a quantidade do composto ativo que elicitará a resposta biológica ou médica em um tecido, sistema, sujeito, mamífero, ou humano que está sendo procurado pelo pesquisador, veterinário, médico ou  
15 outro clínico, para prevenir o início de ação da distúrbio em sujeitos com risco de obesidade ou a distúrbio. A quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz, ou dosagem, de um composto individual é determinada, na análise final, pelo médico encarregado do caso, mas depende de fatores, tais como a doença exata a ser tratada, a severidade da doença e outras doenças ou  
20 condições das quais o paciente sofre, da escolha da via de administração, outros medicamentos e tratamentos que o paciente pode concomitantemente precisar, e outros fatores no julgamento do médico.

Qualquer via de administração adequada pode ser empregada para durante um sujeito ou mamífero, especialmente um humano com uma  
25 dosagem eficaz de um composto da presente invenção. Por exemplo, oral, retal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, e similares podem ser empregadas. Formas de dosagem incluem comprimidos, trociscos, dispersões, suspensões, soluções, cápsulas, cremes, ungüentos, aerossóis, e similares. Preferivelmente compostos de fórmula I são administrados oral ou

topicamente.

A dosagem eficaz de ingrediente ativo empregada pode variar dependendo do composto particular empregado, do modo de administração, da condição a ser tratada e da severidade da condição a ser tratada. Tal dosagem pode ser verificada prontamente por um versado na tecnologia.

No tratamento de obesidade, em conjunto com diabetes e/ou hiperglicemia, ou sozinho, resultados geralmente satisfatórios são obtidos quando os compostos de fórmula I são administrados em uma dosagem diária de cerca de 0,001 miligrama a cerca de 50 miligramas por kilograma de peso corporal do animal, preferivelmente dados em uma dose única ou em doses divididas duas a seis vezes por dia, ou na forma de liberação prolongada. No caso de um humano adulto de 70 kg, a dose diária total será geralmente de cerca de 0,07 miligramas a cerca de 3.500 miligramas. Este regime de dosagem pode ser ajustado para fornecer a resposta terapêutica ideal.

No tratamento de diabetes melito e/ou hiperglicemia, bem como outras doenças ou distúrbios para as quais compostos de fórmula I são usados, resultados geralmente satisfatórios são obtidos quando os compostos da presente invenção são administrados em uma dosagem diária de cerca de 0,001 miligrama a cerca de 50 miligrama por kilograma de peso corporal do animal, preferivelmente dados em uma dose única ou em doses divididas duas a seis vezes por dia, ou na forma de liberação prolongada. No caso de um humano adulto de 70 kg, a dose diária total será geralmente de cerca de 0,07 miligramas a cerca de 3.500 miligramas. Este regime de dosagem pode ser ajustado para fornecer a resposta terapêutica ideal.

Para o tratamento de disfunção sexual compostos de fórmula I são dados em uma faixa de dosagem de 0,001 miligrama a cerca de 50 miligrama por kilograma de peso corporal, preferivelmente na forma de uma dose única oral ou na forma de jato nasal.

No tratamento de caquexia ou perda de peso resultados

geralmente satisfatórios são obtidos quando os compostos de fórmula I são administrados em uma dosagem diária de cerca de 0,001 miligrama a cerca de 50 miligramas por kilograma de peso corporal do animal, preferivelmente dados em uma dose única ou em doses divididas duas a seis vezes por dia, ou na forma de liberação prolongada. No caso de um humano adulto de 70 kg, a dose diária total será geralmente de cerca de 0,07 miligramas a cerca de 3.500 miligramas. Este regime de dosagem pode ser ajustado para fornecer a resposta terapêutica ideal.

No caso onde uma composição oral é empregada, uma faixa de dosagem adequada é, por exemplo, de cerca de 0,01 mg a cerca de 1.500 mg de um composto de fórmula I por dia, preferivelmente de cerca de 0,1 mg a cerca de 600 mg por dia, mais preferivelmente de cerca de 0,1 mg a cerca de 100 mg por dia. Para administração oral, as composições são preferivelmente fornecidas na forma de comprimidos contendo de 0,01 a 1.000 mg, preferivelmente 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2.5, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 250, 500, 600, 750, 1.000, 1.250 ou 1.500 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem para o paciente a ser tratado.

Para uso quando uma composição para administração intranasal for empregada, formulações intranasais para administração intranasal compreendendo 0,001-10 % em peso de soluções ou suspensões dos compostos de fórmula I em uma formulação intranasal aceitável podem ser usadas.

Para uso quando uma composição para administração intravenosa for empregada, uma faixa de dosagem adequada é de cerca de 0,001 mg a cerca de 50 mg, preferivelmente de 0,01 mg a cerca de 50 mg, mais preferivelmente 0,1 mg a 10 mg, de um composto de fórmula I por kg de peso corporal por dia. Este regime de dosagem pode ser ajustado para fornecer a resposta terapêutica ideal. Pode ser necessário usar dosagens fora destes limites em alguns casos.

Para o tratamento de doenças dos olhos, preparações oftálmicas para administração ocular compreendendo 0,001-1 % em peso de soluções ou suspensões dos compostos de fórmula I em uma formulação oftálmica aceitável podem ser usadas.

5 A magnitude da dosagem profilática ou terapêutica dos compostos da presente invenção variará, certamente, dependendo do composto particular empregado, do modo de administração, da condição a ser tratada e da severidade da condição a ser tratada. Ela também variará de acordo com a idade, peso e resposta do paciente individual. Tal dosagem,  
10 pode ser verificada prontamente por um versado na tecnologia.

Compostos de fórmula I podem ser usados em combinação com outros medicamentos que são usados no tratamento/prevenção/supressão ou melhora das doenças ou condições para as quais compostos de fórmula I são usados. Tais outros medicamentos podem ser administrados, por uma via  
15 e em uma quantidade comumente usada deste, contemporânea ou seqüencialmente com um composto de fórmula I. Quando um composto de fórmula I é usado contemporaneamente com um ou mais outros medicamentos, uma composição farmacêutica contendo tais outros medicamentos além do composto de fórmula I é preferido. Desta maneira, as  
20 composições farmacêuticas da presente invenção incluem as que também contêm um ou mais outros ingrediente ativos, além de um composto de fórmula I.

Exemplos de outros ingredientes ativos que podem ser combinados com um composto de fórmula I para o tratamento ou prevenção  
25 de obesidade e/ou diabetes, administrados tanto separadamente quanto nas mesmas composições farmacêuticas, incluem, mas sem limitações:

(a) sensibilizador de insulinas incluindo (i) antagonistas PPAR $\gamma$  tais como glitazonas (por exemplo, ciglitazona; darglitazona; englitazona; isaglitazona (MCC-555); pioglitazona; rosiglitazona;

troglitazona; tularik; BRL49653; CLX-0921; 5-BTZD), GW-0207, LG-100641, e LY-300512, e similares), e compostos descritos em WO 97/10813, WO 97/27857, WO 97/28115, WO 97/28137, e WO 97/27847; (iii) biguanidas, tais como metformina e pfnformina;

5 (b) insulina ou mimetizadores de insulina, tais como biota, LP-100, novarapid, insulina determinar, insulina lispro, insulina glargina, supressão de zinco de insulina (lente e ultralente); Lys-Pro insulin, GLP-1 (73-7) (insulinfropin); e GLP-1 (7-36)-2);

10 (c) sulfoniluréias, tais como acetoexamida; clorpropamida; diabinese; glibenclamida; glipizida; gliburida; glimepirida; gliclazida; glipentide; gliquidona; glisolamida; tolazamida; e tolbutamida;

(d) inibidores da  $\alpha$ -glicosidase, tais como acarbose, adiposina; camiglibose; emiglitate; miglitol; voglibose; pradimicin-Q; salbostatin; CKD-711; MDL-25,637; MDL-73,945; e MOR 14, e similares;

15 (e) agentes que diminuem o colesterol, tais como (i) inibidores de HMG-CoA redutase (atorvastatina, itavastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rivastatina, rosuvastatina, simvastatina, e outras estatinas), (ii) absorventes/seqüestradores de ácido biliar, tais como colestiramina, colestipol, derivados de dialquilaminoalquila de uma dextrana reticulada;  
20 Colestid®; LoCholest®, e similares, (ii) álcool nicotínico, ácido nitotínico ou um sal deste, (iii)  $\alpha$ -agonistas do receptor proliferador-ativador, tais como derivados do ácido fenofíbrico (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato e benza-fibrato), (iv) inibidores de absorção de colesterol, tais como ésteres de estanol, beta-sitosterol, esterol glicosídeos, tal como tiquesida; e azetidinonas,  
25 tais como ezetimiba e similares, e (inibidores da acil CoA:colesterol aciltransferase (ACAT)), tais como avasimibe, e melinamida, (v) anti-oxidantes, tal como probucol, (vi) vitamina E, e (vii) tiromiméticos;

(f) agonistas PPAR $\alpha$ , tais como beclofibrato, benza-fibrato, ciprofibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato, e gemfibrozil; e outros

derivados de ácido fibríco, tais como Atromid®, Lopid® e Tricor®, e similares, e agonistas PPAR  $\alpha$  da forma descrita em WO 97/36579 por Glaxo;

(g) agonistas PPARS, tais como os descritos em W097/28149;

(h) agonistas  $\alpha/\delta$  PPAR, tal como muraglitazar, e os compostos  
5 descritos em US 6.414.002;

(i) agentes para parar de fumar, tais como um agonista da nicotina ou um agonista parcial da nicotina, tais como vareniclina, ou um inibidor da monoamina oxidase (MAOI), ou um outro ingrediente ativo que demonstra eficácia no auxílio ao ato de parar de condumir tabaco; por  
10 exemplo, um antidepressivo, tais como bupropion, doxepina, ornortriptilina; ou um ansiolítico, tais como buspirona ou clonidina; e

(j) agentes anti-obesidade, tais como (1) secretagogos de hormônio do crescimento, agonistas/antagonistas do receptor de secretagogo de hormônio do crescimento, tais como NN703, hexarelin, MK-0677, SM-  
15 130686, CP-424,391, L-692,429, e L-163,255, e tais como os descritos nas patentes US Nos. 5.536.716, e 6.358.951, pedidos de patentes US Nos. 2002/049196 e 2002/022637, e pedidos de patentes PCT Nos. WO 01/56592 e WO 02/32888; (2) inibidores da proteína tirosina fosfatase-1B (PTP-IB); (3)  
ligantes do receptor canabinóide, tais como antagonistas ou agonistas inversos  
20 do receptor CBI canabinóide, tais como rimonabant (Sanofi Synthelabo), AMT-251, e SR-14778 e SR 141716A (Sanofi Synthelabo), SLV-319 (Solvay), BAY 65-2520 (Bayer), e os descritos nas patentes US Nos. 5.532.237, 4.973.587, 5.013.837, 5.081.122, 5.112.820, 5.292.736, 5.624.941, 6.028.084, pedidos de patentes PCT Nos. WO 96/33159, WO 98/33765,  
25 W098/43636, W098/43635, WO 01/09120, W098/31227, W098/41519, W098/37061, W000/10967, W000/10968, W097/29079, W099/02499, WO 01/58869, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, W002/076949, WO 03/007887, WO 04/048317, e WO 05/000809; e pedido de patente EPO No. EP-658546, EP-656354, EP-576357; (4) agentes serotoninérgicos anti-

obesidade, tais como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, e sibutramina; (5) agonistas do  $\beta$ -adrenoreceptor, tais como AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, Trecadrina, Zeneca D7114, SR 59119A, e tais como os descritos em pedidos de patentes US Nos. 5.705.515, e US 5.451.677 e publicações de patente PCT W094/18161, W095/29159, W097/46556, W098/04526 e W098/32753, WO 01/74782, e WO 02/32897; (6) inibidor da lipase pancreáticas, tais como orlistat (Xenical®), Triton WR<sup>1</sup>339, RHC80267, lipstatina, tetraidrolipstatina, teasaponina, fosfato de dietilumbelliferila, os descritos no pedido de patente PCT No. WO 01/77094; (7) antagonistas do neuropeptídeo Y1a, tais como BIBP3226, J-115814, BIRO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A, e os descritos na patente US No. 6.001.836, e pedidos de patente PCT Nos. WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173, e WO 01/89528; (8) antagonistas do neuropeptídeo Y5a, tais como GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR<sup>2</sup>26928, FR 240662, FR<sup>2</sup>52384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A e JCF-104, e os descritos nas patentes US Nos. 6.057.335; 6.043.246; 6.140.354; 6.166.038; 6.180.653; 6.191.160; 6.313.298; 6.335.345; 6.337.332; 6.326.375; 6.329.395; 6.340.683; 6.388.077; 6.462.053; 6.649.624; e 6.723.847, aqui incorporados pela referência na sua totalidade; patente européia Nos. EP-01010691, e EP-01044970; e pedidos de patente internacional PCT Nos. WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/24768; WO 98/25907; WO 98/25908; WO 98/27063, WO 98/47505; WO 98/40356; WO 99/15516; WO 99/27965; WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/14376; WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/22592, WO 0248152, e WO

02/49648; WO 02/094825; WO 03/014083; WO 03/10191; WO 03/092889; WO 04/002986; e WO 04/031175; (9) antagonistas do receptor do hormônio que concentra melanina (MCH), tais como os descritos em WO 01/21577 e WO 01/21169; (10) antagonistas do receptor do hormônio que concentra melanina 1 (MCH1R), tal como T-226296 (Takeda), e os descritos nos pedidos de patente PCT Nos. WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/051809, WO 02/06245, WO 02/076929, WO 02/076947, WO 02/04433, WO 02/51809, WO 02/083134, WO 02/094799, WO 03/004027, e nos pedidos de patente japonesa Nos. JP 13226269, e JP 2004-139909; (11) agonista/antagonista do receptor do hormônio que concentra melanina 2 (MCH<sub>2</sub>R); (12) antagonistas do receptor de orexina-1, tal como SB-334867-A e os descritos nos pedidos de patente PCT Nos. WO 01/96302, WO 01/68609, WO 02/51232, e WO 02/51838; (13) inibidores da absorção de serotonina, tais como fluoxetina, paroxetina, e sertralina, e os descritos no pedido de patente US No. 6.365.633, e pedidos de patente PCT Nos. WO 01/27060 e WO 01/162341; (14) agonistas de melanocortina, tais como Melanotan II ou os descritos em WO 99/64002 e WO 00/74679; (15) outros agonistas de Mc4r (receptor de melanocortina-4), tais como CH1R<sup>8</sup>6036 (Chiron), ME-10142, e ME-10145 (Melacure), CH1R<sup>8</sup>6036 (Chiron); PT-141, e PT-14 (Palatina), e os descritos em: patentes US Nos. 6.410.548; 6.294.534; 6.350.760; 6.458.790; 6.472.398; 6.376.509; e 6.818.658; pedido de patente US No. US2002/0137664; US2003/0236262; US2004/009751; US2004/0092501; e pedidos de patentes PCT Nos. WO 99/64002; WO 00/74679; WO 01/70708; WO 01/70337; WO 01/74844; WO 01/91752; WO 01/991752; WO 02/15909; WO 02/059095; WO 02/059107; WO 02/059108; WO 02/059117; WO 02/067869; WO 02/068387; WO 02/068388; WO 02/067869; WO 02/11715; WO 02/12166; WO 02/12178; WO 03/007949; WO 03/009847; WO 04/024720; WO 04/078716; WO 04/078717; WO 04/087159; WO 04/089307; e WO 05/009950; (16) agonistas 5HT-2; (17) agonistas 5HT<sub>2C</sub>

(receptor de serotonina 2C), tais como BVT933, DPCA37215, WAY161503, R-1065, e os descritos na patente US No. 3.914.250, e pedidos de patentes PCT Nos. WO 02/36596, WO 02/48124, WO 02/10169, WO 01/66548, WO 02/44152, WO 02/51844, WO 02/40456, e WO 02/40457; (18) antagonistas da galanina; (19) agonistas de CCK; (20) agonistas da CCK-A (colecistoquinina -A), tais como AR-R 15849, GI 181771, MV-180, A-71378, A-71623 e SR<sup>1</sup>46131, e os descritos na patente US No. 5,739,106; (21) agonistas de GLP-1; (22) agonistas do hormônio que libera a corticotropina; (23) moduladores do receptor-3 de histamina (H3); (24) antagonistas/agonistas inversos do receptor-3 de histamina (H3), tais como hioperamida, 3-(1H-imidazol-4-il)propil N-(4-pentenil)carbamato, clobenpropit, iodofenpropit, imoproxifan, GT2394 (Gliatech), e os descritos no pedido de patente PCT No. WO 02/15905, e O-[3-(1H-imidazol-4-il)propanol]-carbamatos (Kiec-Kononowicz, K. et al., *Pharmazie*, 55:349-55 (2000)), antagonistas do receptor de histamina H3 contendo piperidina (Lazewska, D. et al., *Pharmazie*, 56:927-32 (2001), derivados de benzofenona e compostos relacionados (Sasse, A. et al., *Arch. Pharm.(Weinheim)* 334:45-52 (2001)), N-fenilacarbamatos substituídos (Reidemeister, S. et al., *Pharmazie*, 55:83-6 (2000)), e derivados de proxifan (Sasse, A. et al., *J. Med. Chem.* 43:3335-43 (2000)); (25) inibidores da  $\beta$ -hidróxi esteróide desidrogenase-1 ((3-HSD-1); (26) inibidores de PDE (fosfodiesterase), tais como teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram, e cilomilast; (27) inibidores de fosfodiesterase-3B (PDE3B); (28) inibidores de transporte de NE (norepinefrina), tais como GW 320659, despiramina, talsupram, e nomifensina; (29) antagonista de grelinas, tais como os descritos em pedidos de patentes PCT Nos. WO 01/87335, e WO 02/08250; (30) leptina, incluindo leptina humana recombinante (PEG-OB, Hoffman La Roche) e leptina humana recombinante metionila (Amgen); (31) derivados de leptina, tais como os descritos nas patentes US Nos. 5.552.524, 5.552.523, 5.552.522,

5.521.283, e pedidos de patente internacional PCT WO 96/23513, WO 96/23514, WO 96/23515, WO 96/23516, WO 96/23517, WO 96/23518, WO 96/23519, e WO 96/23520; (32) agonistas BRS3 (receptor subtipo 3 de bombesina), tais como [D-Phe6,beta-Ala1,Phe13,Nle14]Bn(6-14) e [D-Phe6,Phe13]Bn(6-13)propilamida, e os compostos descritos em Pept. Sci. 2002 Aug; 8(8): 461-75); (33) CNTF (fatores neurotróficos ciliares), tais como GI-181771 (Glaxo-SmithKline), SR<sup>1</sup>46131 (Sanofi Synthelabo), butabindida, PD170,292, e PD 149164 (Pfizer); (34) derivados de CNTF, tais como axokine (Regeneron), e os descritos em pedidos de patentes PCT Nos. WO 94/09134, WO 98/22128, e WO 99/43813; (35) inibidores de reabsorção de monoamina, tais como sibutramina, e os descritos nas patentes US Nos. 4.746.680, 4.806.570, e 5.436.272, pedido de patente US No.2002/0006964 e pedidos de patentes PCT Nos. WO 01/27068, e WO 01/62341; (36) (proteína de não acoplamento-1), 2, ou 3 ativadoras de UCP-1, tais como ácido ftânico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetraidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzóico (TTNPB), ácido retinóico, e os descritos no pedido de patente PCT No. WO 99/00123; (37)  $\beta$ -agonistas do hormônio da tireóide, tais como KB-2611 (KaroBioBMS), os descritos no pedido de patente PCT No. WO 02/15845, e pedido de patente japonesa No. JP 2000256190; (38) inibidores de FAS (ácido graxo sintase), tais como Cerulenina e C75; (39) inibidores de DGAT1 (diacilglicerol aciltransferase 1); (40) inibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferase 2); (41) inibidores de ACC2 (acetil-CoA carboxilase-2); (42) antagonistas de glicocorticóide; (43) acil-estrógenos, tais como oleoil-estrone, descrito em del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001); (44) inibidores de dipeptidil peptidase IV (DP-IV), tais como isoleucina tiazolidida, valina pirrolidida, NVP-DPP728, LAF237, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444; e os compostos descritos na patente US No. US 6.699.871, que está aqui incorporada pela referência; e pedidos de patente

internacional Nos. WO 03/004498; WO 03/004496; EP 1 258 476; WO 02/083128; WO 02/062764; WO 03/000250; WO 03/002530; WO 03/002531; WO 03/002553; WO 03/002593; WO 03/000180; e WO 03/000181; (46) inibidores de transportador de dicarboxilato; (47) inibidores de transportador de glicose; (48) inibidores de transportador de fosfato; (49) Metformina (Glucophage®); e (50) Topiramato (Topimax®); e (50) peptídeo YY, PYY 3-36, análogos, derivados, e fragmentos do peptídeo YY, tais como BIM-43073D, BIM-43004C (Olitvak, D.UM. et al., Dig. Dis. Sci. 44(3):643-48 (1999)), e os descritos em US 5.026.685, US 5.604.203, US 5.574. 010, US 5. 696.093, US 5.936.092, US 6.046. 162, US 6.046.167, US. 6.093.692, US 6.225.445. US 5.604.203, US 4.002.531, US 4. 179.337, US 5.122.614, US 5.349.052, US 5.552.520, US 6. 127.355, WO 95/06058, WO 98/32466, WO 03/026591, WO 03/057235, WO 03/027637, e WO 2004/066966, que estão aqui incorporadas pela referência; (51) agonistas do receptor de neuropeptídeo Y2 (NPY2), tais como NPY3-36, N acetil [Leu(28,31)] NPY 24-36, TASP-V, e ciclo-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (52) agonistas de neuropeptídeo Y4 (NPY4), tais como peptídeo pancreático (PP) da forma descrita em Batterham et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 88:3989-3992 (2003), e outros agonistas Y4 tais como 1229U91; (54) inibidores de ciclo-oxigenase-2 tais como etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, BMS347070, tiracoxib ou JTE522, ABT963, CS502 e GW406381, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes; (55) antagonistas do neuropeptídeo Y1 (NPIL) tais como BIBP3226, J-115814, BIRO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A e os descritos na patente US No. 6.001.836; e pedidos de patentes PCT Nos. WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173, e WO 01/89528; (56) antagonistas opióides tais como nalmefeno (Revex +D), 3-metoxinaltrexona, naloxona, naltrexona, e os descritos em: pedido de patente PCT No. WO 00/21509; (57) inibidor de 11 $\beta$  HSD-1 (11 beta hidróxi

esteróide desidrogenase tipo 1), tais como BVT 3498, BVT 2733, e os descritos em WO 01/90091, WO 01/90090, WO 01/90092, e patente US No. 6.730.690 e pedido de patente US No. US 2004-0133011, que estão aqui incorporados pela referência na sua totalidade; e (58) aminorex; (59) amfecloral; (60) anfetamina; (61) benzfetamina; (62) clorfentermina; (63) clobenzorex; (64) cloforex; (65) clominorex; (66) clortermina; (67) ciclexedrina; (68) dextroanfetamina; (69) difemetoxidina, (70) N-etil-anfetamina; (71) fenbutrazato; (72) fenisorex; (73) fenproporex; (74) fludorex; (75) fluminorex; (76) furfurilmetilanfetamina; (77) levamfetamina; (78) levofacetoperano; (79) mefenorex; (80) metamfepramona; (81) metanfetamina; (82) norpseudoefedrina; (83) pentorex; (84) fendimetrazina; (85) fenmetrazina; (86) picilorex; (87) fitofarm 57; (88) zonisamida, e (89) antagonistas do receptor de neuroquinina-1 (antagonistas de NK-1) tais como os compostos descritos em: patentes US Nos. 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833, e 5.637.699; pedidos de patente internacional PCT Nos. WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317,

96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942, 97/21702, e 97/49710.

Compostos específicos para uso em combinação com um

5 composto da presente invenção incluem: simvastatina, mevastatina, ezetimibe, atorvastatina, sitagliptina, metformina, sibutramina, orlistat, Qnexa, topiramato, naltrexona, bupriopion, fentermina, e losartan, losartan com hidroclorotiazida. Antagonistas/agonistas inversos de CB 1 específico de uso em combinação com um composto da presente invenção incluem: os

10 descritos em W003/077847, incluindo: N-[3-(4-clorofenil)-2(S)-fenil-1(S)-metilpropil]-2-(4-trifluorometil-2-imidilóxi)-2-metilpropanamida, N-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilóxi)-2-metilpropanamida, N-[3-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilóxi)-2-metilpropanamida, e sais farmaceuticamente

15 aceitáveis destes; bem como os em WO05/000809, que inclui o seguinte: 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-ilideno}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrila, 1-{[4(difluorofenil)-2-metilpropan-2-olil]-1-(3,5-3-((S)-(4-clorofenil) {3-[(1 S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidróxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrila, 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-

20 (3,5-difluorofenil)-2-flúor-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrila, 3-((4-clorofenil) {3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrila, 3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-flúor-2-metilpropil)-5-fluorbenzonitrila, 3-[(S)-(4-clorofenil)(3- {(1S)-2-flúor-1 -[3-flúor-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-

25 2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrila, e 5-((4-clorofenil) {3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-flúor-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)tiofeno-3-carbonitrila, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes; bem como: 3-[(S)-(4-clorofenil)(3- {(1S)-2-flúor-1-[3-flúor-5-(5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrila, 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-

- {(1S)-2-flúor-1-[3-flúor-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil} azetidin-1-il)metil]benzonitrila, 3-[(S)-(3-{(1S)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil]-2-flúor-2-metilpropil} azetidin-1-il)(4-clorofenil)metil]benzonitrila, 3-[(S)-(4-cianofenil)(3-{(1S)-2-flúor-1-[3-flúor-5-(5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil} azetidin-1-il)metil]benzonitrila, 3-[(S)-(3-{(1S)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil]-2-flúor-2-metilpropil} azetidin-1-il)(4-cianofenil)metil]benzonitrila, 3-[(S)-(4-cianofenil)(3-{(1S)-2-flúor-1-[3-flúor-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrila,
- 10 3-{(S)-(4-clorofenil)(3- {(1S)-2-flúor-1-[3-flúor-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2-metilpropil} azetidin-1-il)metil]benzonitrila, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cianofenil)[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-metil}azetidin-3-il)-2-flúor-2-metilpropil]-5-fluorbenzonitrila, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-flúor-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-1H-tetrazol, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-flúor-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-1-metil-1H-tetrazol,
- 15 (difenilmetil)azetidin-3-il]-2-flúor-2-metilpropil} -5-fluorofenil)-2-metil-2H-tetrazol, 3-[(4-clorofenil)(3- {2-flúor-1 -[3-flúor-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrila, 3-[(4-clorofenil)(3-{2-flúor-1-[3-flúor-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrila,
- 20 3-[(4-cianofenil)(3-{2-flúor-1-[3-flúor-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil} azetidin-1 - il)metil]benzonitrila, 3-[(4-cianofenil)(3-{2-flúor-1-[3-flúor-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]benzonitrila, 5- {3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-flúor-2-metilpropil]azetidin-1-il} (4-clorofenil)metil]fenil} -
- 25 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-clorofenil)[3-(5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil} azetidin-3-il)-2-flúor-2-metilpropil]-5-fluorbenzonitrila, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cianofenil)[3-(5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil} azetidin-3-il)-2-flúor-2-metilpropil]-5-fluorbenzonitrila, 3-[(1S)-1-(1-{(S')-(4-cianofenil)[3-(1,3,4-oxadiazol-2-

il)fenil]metil}azetidin-3-il)-2-flúor-2-metilpropil]-5-fluorbenzonitrila, 3-  
 [(1S)-1-(1-{(5)-(4-clorofenil)[3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil}azetidin-3-  
 il)-2-flúor-2-metilpropil]-5-fluorbenzonitrila, 3-((1S)-1-{1-[(S)-[3-(5-amino-  
 1, 3,4-oxadiazol-2-il)fenil] (4-clorofenil)metil] azetidin-3-il} -2-flúor-2-  
 5 metilpropil)-5-fluorbenzonitrila, 3-((1S)-1-{1-[(S)-[3-(5-amino-1,3,4-  
 oxadiazol-2-il)fenil](4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-flúor-2-metilpropil)-  
 5-fluorbenzonitrila, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cianofenil) [3-(1,2,4-oxadiazol-3-  
 il)fenil]metil} azetidin-3-il)-2-flúor-2-metilpropil]-5-fluorbenzonitrila, 3-  
 [(1S)-1-(1-{(S)-(4-clorofenil)[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil}azetidin-3-  
 10 il)-2-flúor-2-metilpropil]-5-fluorbenzonitrila, 5-[3-((S)-(4-clorofenil) {3-  
 [(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-flúor-2-metilpropil] azetidin-1-il}metil)fenil]-  
 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, 5-[3-((S)-(4-clorofenil) {3-[(1 S)-1-(3,5-  
 difluorofenil)-2-flúor-2-metilpropil]azetidin-1 - il}metil)fenil]-1,3,4-  
 oxadiazol-2(3H)-ona, 4-{(S)-{3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-flúor-2-  
 15 metilpropil]azetidin-1-il} [3-(5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-  
 il)fenil]metil}-benzonitrila, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Antagonistas NPY5 específicos de uso em combinação com  
 um composto da presente invenção incluem: 3-oxo-N-(5-fenil-2-pirazinil)-  
 espiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidina]-1'-carboxamida, 3-oxo-N-(7-  
 20 trifluorometilapirido[3,2-b]piridin-2-il)spiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-  
 piperidina]-1'-carboxamida, N-[5-(3-fluorofenil)-2 pirimidinil]-3-oxoespiro-  
 [isobenzofuran-1(3H),4'-piperidina]-1'-carboxamida, trans-3'-oxo-N-(5-fenil-  
 2-pirimidinil)spiro[cicloexano-1,1'(3 'H)-isobenzofuran]-4-carboxamida,  
 trans-3'-oxo-N-[1-(3-quinolil)-4-imidazolil]spiro[cicloexano-1, 1' (3 'H)-  
 25 isobenzofuran]-4-carboxamida, trans-3-oxo-N-(5-fenil-2-pirazinil)spiro[4-  
 azaiso-benzofuran- 1(3H),1'-cicloexano]-4'-carboxamida, trans-N-[5-(3-  
 fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro[5-azaisobenzofuran-1(3H),1'-  
 cicloexano]-4'-carboxamida, trans-N-[5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-  
 oxoespiro[5-azaisobenzofuran-1(3H), 1'-cicloexano]-4'-carboxamida, trans-N-

[1-(3,5-difluorofenil)-4-imidazolil]-3-oxoespiro[7-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cicloexano]-4'-carboxamida, trans-3-oxo-N-(1-fenil-4-pirazolil)spiro[4-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cicloexano]-4'-carboxamida, trans-N-[1-(2-fluorofenil)-3-pirazolil]-3-oxoespiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-

5 cicloexano]-4'-carboxamida, trans-3-oxo-N-(1-fenil-3-pirazolil)spiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cicloexano]-4'-carboxamida, trans-3-oxo-N-(2-fenil-1,2,3-triazol-4-il)spiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cicloexano]-4'-carboxamida, e sais e ésteres farmaceuticamente aceitáveis destes.

Inibidores ACC-1/2 específicos de uso em combinação com  
 10 um composto da presente invenção incluem: 1'-[(4, 8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonoil]-6-(1H-tetrazol-5-il)spiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; pivalato de (5-{1[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonoil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-2H-tetrazol-2-il)metila; ácido 5-{1'-[(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-il)carbonoil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}  
 15 nitotínico; 1'-(8-metóxi-4-morfolin-4-il-2-naftoil)-6-(1H-tetrazol-5-il)spiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; e 1'-[(4-etóxi-8-etilquinolin-2-il)carbonoil]-6-(1H-tetrazol-5-il)spiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; e sais e ésteres farmaceuticamente aceitáveis destes. Compostos antagonistas de MCH1R específicos de uso em combinação com um composto da presente  
 20 invenção incluem: 1-{4-[(1-etilazetidin-3-il)óxi]fenil}-4-[(4-fluorobenzil)óxi]piridin-2(1H)-ona, 4-[(4-fluorobenzil)óxi]-1-{4-{(1-isopropilazetidin-3-il)óxi]fenil}piridin-2(1H)-ona, 1-[4-(azetidin-3-ilóxi)fenil]-4-[(5-cloropiridin-2-il)metóxi]piridin-2(1H)-ona, 4-[(5-cloropiridin-2-il)metóxi]-1-{4-[(1-etilazetidin-3-il)óxi]fenil}piridin-2(1H)-  
 25 ona, 4-[(5-cloropiridin-2-il)metóxi]-1-{4-[(1-propilazetidin-3-il)óxi]fenil}piridin-2(1H)-ona, e 4-[(5-cloropiridin-2-il)metóxi]-1-(4-{[(2S')-1-etilazetidin-2-il]metóxi}fenil)piridin-2(1H)-ona, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Inibidores de DP-IV específicos para uso em combinação com

um composto da presente invenção são selecionados de 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetraidro 1,2,4-triazol[4,3-a]pirazina. Em particular, o composto de fórmula I é favoravelmente combinado com 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetraidro-1,2,4-triazol[4,3-a]pirazina, e sais farmacêuticamente aceitáveis destes.

Antagonistas/agonistas inversos de H<sub>3</sub> (histamina H<sub>3</sub>) específicos para uso em combinação com um composto da presente invenção incluem: os descritos em WO05/077905, incluindo: 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)óxi]fenil}-2-etilpirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)óxi]fenil}-2-metilapirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 2-etil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)pirido[2,3-d]pirinudin-4(3H)-ona 2-metil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi}fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)óxi]fenil}-2,5-dimetil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)óxi]fenil}-2-metil-5-trifluorometil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)óxi]fenil}-5-metóxi-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)óxi]fenil}-5-flúor-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)óxi]fenil}-7-flúor-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)óxi]fenil}-6-metóxi-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)óxi]fenil}-6-flúor-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)óxi]fenil}-8-flúor-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclopentil-4-piperidinil)óxi]fenil}-2-metilapirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)óxi]fenil}-6-flúor-2-metilapirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)óxi]fenil}-2-etilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-metóxi-2-metil-3-{4-[3-(1-pirrolidinil)propóxi]fenil}pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-metóxi-2-metil-3-{4-[3-(1-pirrolidinil)propóxi]fenil}pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, 2,5-

dimetil-3-{4-[3-(1-pirrolidinil)propóxi]fenil}-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-{4-[3-(1-pirrolidinil)propóxi]fenil}-5-trifluorometil-4(3H)-quinazolinona, 5-flúor-2-metil-3-{4-[3-(1-piperidinil)<sub>p</sub>propóxi]fenil}-4(3H)-quinazolinona, 6-metóxi-2-metil-3-{4-[3-(1-piperidinil)<sub>p</sub>propóxi]fenil}-4(3H)-quinazolinona, 5-metóxi-2-metil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi} fenil)-4(3H)-quinazolinona, 7-metóxi-2-metil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi} fenil)-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propóxi} fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 5-flúor-2-metil-3-(4-{3-[(2R)-2-metilapirrolidin-1-il]propóxi} fenil)-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-(4-{3-[(2R)-2-metilapirrolidin-1-il]propóxi} fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-metóxi-2-metil-3-(4-{3-[(2R)-2-metilapirrolidin-1-il]propóxi} fenil)-4(3H)-quinazolinona, 6-metóxi-2-metil-3-(4-{3-[(2S)-2-metilapirrolidin-1-il]propóxi} fenil)-4(3H)-quinazolinona, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Agonistas de CCK1R específicos para uso em combinação com um composto da presente invenção incluem: ácido 3-(4-{[1-(3-etoxifenil)-2-(4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]carbonoil}-1-piperazinil)-1-naftóico; ácido 3-(4-{[1-(3-etoxifenil)-2-(2-flúor-4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]carbonoil}-1-piperazinil)-1-naftóico; ácido 3-(4-{[1-(3-etoxifenil)-2-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]carbonoil}-1-piperazinil)-1-naftóico; ácido 3-(4-{[1-(3-etoxifenil)-2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il]carbonoil}-1-piperazinil)-1-naftóico; e ácido 3-(4-{[1-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]carbonoil}-1-piperazinil)-1-naftóico; e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Agonistas de MC4R específicos para uso em combinação com um composto da presente invenção incluem: 1) (5S)-i'-{[(3R,4R)-1-terc-butil-3-(2,3,4-trifluorofenil)<sub>p</sub>piperidin-4-il]carbonoil}-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-5H-espiro [faro [3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]; 2) (5R)-1'-{[(3R,4R)-1-terc-butil-3-(2,3,4-trifluorofenil)-

piperidin-4-il]carbonoil}-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]; 3) 2-(1'-{[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonoil}-3-cloro-2-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5-il)-2-metilpropanonitrila; 4) 1'-{[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il] carbonil } -3 -cloro -2-metil-5 - [1-metil- 1 -(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-5H-espiro[faro[3,4-b]piridina-7,4'-piperidina]; 5) N-[(3R,4R)-3-({3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-1'H,5H-espiro[faro-[3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-1'-il} carbonoil)-4-(2,4-difluorofenil)-ciclopentil]-N-metilatetraidro-2H-piran-4-amina; 6) 2-[3-cloro-1'-({(1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-4-[metila(tetraidro-2H-piran-4-il)amino]-ciclopentil} -carbonoil)-2-metil-5H-espiro [faro [3,4-b]piridina-7,4'-piperidin]-5 -il]-2-metil-propanonitrila; e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Exemplos de outros agentes anti-obesidade que podem ser empregados em combinação com um composto de fórmula I estão descritos em "Patent focus on new anti-obesity agents," Exp. Opin. Ther. Patents, 10: 819-831 (2000); "Novel anti-obesity drugs," Exp. Opin. Invest. Drugs, 9: 1317-1326 (2000); e "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy fot the obesity treatments, Exp. Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001). O papel do neuropeptídeo Y na obesidade é discutido em Exp. Opin. Invest. Drugs, 9: 1327-1346 (2000). Ligantes do receptor canabinóide são discutidos em Exp. Opin. Invest. Drugs, 9: 1553-1571 (2000).

Exemplos de outros ingredientes ativos que podem ser combinados com um composto de fórmula I para o tratamento ou prevenção de disfunção sexual masculina ou feminina, em particular, disfunção erétil masculina, administrado tanto separadamente quanto nas mesmas composições farmacêuticas, incluem, mas sem limitações (a) inibidores de

fosfodiesterase específica de GMP cíclica tipo V (PDE-V), incluindo sildenafil e (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexaidro-2-metil-6-(3,4-metilenodioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351); (b) antagonistas do receptor alfa-adrenérgico, incluindo fentolamina e ioimbina ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes; (c) agonistas do receptor de dopamina, tais como apomorfina ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes; e (d) doadores de óxido nítrico (NO).

A presente invenção também inclui administração de uma formulação de dosagem simples que contém tanto o agonista MC-4R em combinação com um segundo ingrediente ativo, bem como administração de cada agente ativo em sua formulação de dosagem separada. Quando são usadas formulações de dosagem separadas, os componentes individuais da composição podem ser administrados essencialmente ao mesmo tempo, isto é, concorrentemente ou em tempos escalonados separadamente, isto é seqüencialmente antes ou subsequente à administração dos outros componentes da composição. Desta forma, deve-se entender que a presente invenção inclui todos tais regimes de tratamento simultâneo ou alternado, e os termos “administração” e “administrando” devem ser interpretados desta maneira. Administração nestas várias formas são adequadas para as presentes composições desde que o efeito farmacológico benéfico da combinação do agonista MC-4R e do segundo ingrediente ativo seja realizada pelo paciente substancialmente ao mesmo tempo. Tal efeito benéfico é preferivelmente alcançado quando as concentrações do nível sanguíneo alvo de cada ingrediente ativo são mantidas substancialmente ao mesmo tempo. Prefere-se que a combinação do agonista MC-4R e o segundo ingrediente ativo seja co-administrada continuamente em um esquema de dosagem de uma vez por dia; entretanto, a variação dos esquemas de dosagem, tais como o agonista MC-4R uma vez por dia e o segundo ingrediente ativo uma, duas ou mais vezes por dia ou o agonista MC-4R três vezes ao dia e o segundo ingrediente ativo uma,

duas ou mais vezes por dia, também está aqui englobada. Uma forma de dosagem oral simples composta tanto de um agonista MC-4R quanto de um segundo ingrediente ativo é preferida. Uma forma de dosagem simples fornecerá conveniência para o paciente, que é uma consideração importante especialmente para pacientes com diabetes ou pacientes obesos que podem estar em necessidade de múltiplas medicações.

Os compostos nas combinações da presente invenção podem ser administrados separadamente, desta forma a invenção também diz respeito a combinar composições farmacêuticas separadas em uma forma de kit. O kit, de acordo com esta invenção, compreende duas composições farmacêuticas separadas: uma primeira forma de dosagem unitária compreendendo uma quantidade profilática ou terapeuticamente eficaz do antagonista do receptor de melanocortina-4, ou um sal ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável em uma primeira forma de dosagem unitária, e uma segunda forma de dosagem unitária compreendendo uma quantidade profilática ou terapeuticamente eficaz do segundo ingrediente ativo ou medicamento, ou um sal ou éster farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável em uma segunda forma de dosagem unitária. Em uma modalidade, o kit adicionalmente compreende um recipiente. Tais kits são especialmente adequados para a distribuição de formas orais sólidas, tais como comprimidos ou cápsulas. Um kit como este preferivelmente inclui inúmeras dosagens unitárias. Tais kits podem incluir um cartão tendo as dosagens orientadas na ordem de seu uso pretendido. Um exemplo de um kit como este é uma “embalagem de bolha”. Embalagens de bolha são bem conhecidas na indústria de embalagem e são amplamente usadas para embalar formas de dosagem unitárias farmacêuticas. Se desejado, um auxiliar de memória pode ser fornecido, por exemplo na forma de números, letras, ou outras marcações ou com um inserto de calendário, que designa os dias ou

tempo no planejamento do tratamento em que as dosagens podem ser administradas.

Um outro aspecto da presente invenção fornece composições farmacêuticas que compreendem um composto de fórmula I, como um  
5 ingrediente ativo ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e também podem conter um veículo farmaceuticamente aceitável e opcionalmente outros ingredientes terapêuticos. O termo “sais farmaceuticamente aceitáveis” refere-se a sais preparados a partir de bases ou ácidos atóxicos farmaceuticamente aceitáveis incluindo bases ou ácidos inorgânicos e bases  
10 ou ácidos orgânicos.

As composições incluem composições adequadas para administração oral, retal, tópica, parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inalação nasal ou bucal), ou nasal, embora a maioria das vias em qualquer caso dado dependa  
15 da natureza e severidade das condições tratadas e da natureza do ingrediente ativo. Eles podem convenientemente estar presentes na forma de dosagem unitária e preparados por qualquer um dos métodos bem conhecidos na tecnologia de farmácia.

No uso prático, os compostos de fórmula I podem ser  
20 combinados como o ingrediente ativo em mistura íntima com um veículo farmacêutico de acordo com técnicas de composição farmacêutica convencionais. O veículo pode ter uma ampla variedade de formas dependendo da forma de preparação desejada para administração, por exemplo, oral ou parenteral (incluindo intravenosa). No preparo das  
25 composições para forma de dosagem oral, qualquer um dos meios farmacêuticos usuais podem ser empregados, tais como, por exemplo, água, glicóis, óleos, álcoois, agentes flavorizantes, conservantes, agentes corantes e similares no caso de preparações líquidas orais, tais como por exemplo, suspensões, elixires e soluções; ou veículos, tais como amidos, açúcares,

celulose microcristalina, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes, agentes desintegrantes e similares no caso de preparações sólidas orais, tais como por exemplo, pós, cápsulas duras e macias e comprimidos, com as preparações orais sólidas sendo preferidas às preparações líquidas.

5                   Em virtude de sua facilidade de administração, comprimidos e cápsulas representam a forma unitária de dosagem oral típica, em cujo caso os veículos farmacêuticos sólidos são tipicamente empregados. Se desejado, comprimidos podem ser revestidos por técnicas aquosas ou não aquosas padrão. Tais composições e preparações devem conter pelo menos 0,1  
10                   porcento do composto ativo. A porcentagem do composto ativo nestas composições pode, certamente, variar e pode convenientemente ser entre cerca de 2 por cento a cerca de 60 por cento do peso da unidade. A quantidade do composto ativo em tal composição terapeuticamente usada é de maneira tal que uma dosagem eficaz será obtida. Os compostos ativos também podem ser  
15                   administrados intranasal, por exemplo, na forma de gotas ou jatos líquidos.

                  Os comprimidos, pílulas, cápsulas, e similares também podem conter um aglutinante, tais como goma tragacanto, acácia, amido de milho ou gelatina; excipientes, tais como fosfato de dicálcio; um agente de desintegração, tais como amido de milho, amido de batata, ácido algínico; um  
20                   lubrificante tais como estearato de magnésio; e um agente edulcorante tais como sacarose, lactose ou sacarina. Quando uma forma unitária de dosagem é uma cápsula, ela pode conter, além dos materiais do tipo anterior, um veículo líquido, tal como, um óleo graxo. Vários outros materiais podem estar presentes na forma de revestimentos ou para modificar a forma física da  
25                   unidade de dosagem. Por exemplo, comprimidos podem ser revestidos com goma-laca, açúcar ou ambos. Um xarope ou elixir pode conter, além do ingrediente ativo, sacarose como um agente edulcorante, metil e propilparabenos como conservantes, um corante e um flavorizante, tais como sabor de cereja ou laranja.

Compostos de fórmula I também podem ser administrados parenteralmente. Soluções ou suspensões destes compostos ativos podem ser preparadas em água adequadamente misturada com um agente tensoativo tais como hidroxipropilcelulose. Dispersões também podem ser preparadas em glicerol, polietileno glicóis líquidos e misturas destes em óleos. Mediante condições normais de armazenamento e uso, estas preparações contêm um conservante para prevenir o crescimento de microorganismos.

As formas farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções ou dispersões aquosas estéreis e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Em todos os casos, a forma deve ser estéril e deve ser fluida até que exista siringabilidade fácil. Ela deve ser estável nas condições de produção e armazenamento e devem ser preservadas contra a ação de contaminação dos microorganismos, tais como bactérias e fungos. O veículo pode ser um meio solvente ou dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido), misturas adequadas destes, e óleos vegetais.

Os compostos da fórmula estrutural I da presente invenção podem ser preparados de acordo com os procedimentos dos seguintes esquemas e exemplos, usando materiais apropriados e são adicionalmente exemplificados pelos seguintes exemplos específicos. Além disso, utilizando os procedimentos descritos em detalhe no pedido de patente internacionais PCT WO 04/089307 em conjunto com a descrição aqui contida, um versado na tecnologia pode facilmente preparar compostos adicionais da presente invenção aqui reivindicados. Os compostos ilustrados nos exemplos não devem, entretanto, ser considerados como formador do único gênero que é considerado como a invenção. Os exemplos adicionalmente ilustram detalhes para a preparação dos compostos da presente invenção. Os versados na tecnologia prontamente entenderão que variações conhecidas das condições e

processos dos seguintes procedimentos preparativos podem ser usados para preparar estes compostos. Os presentes compostos são geralmente isolados na forma de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, tais como os descritos anteriormente. As bases amina livres correspondentes aos sais isolados podem ser geradas por neutralização com uma base adequada, tais como hidrogenocarbonato de sódio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio e extração da base amina livre liberada em um solvente orgânico depois da evaporação. A base amina livre isolada desta maneira pode ser adicionalmente convertida em um outro sal farmaceuticamente aceitável por dissolução em um solvente orgânico depois da adição do ácido apropriado e subsequente evaporação, precipitação ou cristalização. Todas as temperaturas são graus Celsius a menos que de outra forma observado. Espectros de massa (MS) foram medidos por espectroscopia de massa iônica e jato de elétron.

A frase “condições de reação de acoplamento de peptídeo padrão” significa acoplar um ácido carboxílico com uma amina usando um agente de ativação de ácido, tais como EDC, DCC, e BOP em um solvente inerte, tais como diclorometano na presença de um catalisador, tal como, HOBT. O uso de grupos protetores para as funcionalidades amina e ácido carboxílico para facilitar a reação desejada e minimizar as reações indesejadas é bem documentado. As condições necessárias para grupos protetores são encontradas em livros texto padrões, tais como Greene, T, e Wuts, P. G. M., Protective Groups na síntese orgânica, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991. CBZ e BOC são grupos protetores comumente usados em síntese orgânica e suas condições de remoção são conhecidas pelos versados na tecnologia. Por exemplo, CBZ pode ser removido por hidrogenação catalítica na presença de um metal nobre ou seu óxido, tais como paládio em carbono ativado em um solvente prótico, tais como metanol ou etanol. Em casos onde hidrogenação catalítica é contra-indicada em virtude da presença de outras

funcionalidades potencialmente reativas, a remoção de grupos CBZ também pode ser alcançada pelo tratamento com uma solução de brometo de hidrogênio em ácido acético ou por tratamento com uma mistura de TFA e dimetilsulfito. A remoção de grupos protetores BOC é realizada com um  
 5 ácido forte, tais como ácido trifluoroacético, ácido clorídrico ou gás cloreto de hidrogênio, em um solvente tais como cloreto de metileno, metanol, ou acetato de etila.

Abreviações usadas na descrição da preparação dos compostos da presente invenção: AIBN é 2,2-azobisisobutironitrila, BOC (Boc) é t-  
 10 butiloxicarbonoila, BOC2O é anidrido BOC, BOP é hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)- fosfônio, Bn é benzila, Bu é butila, n-BuLi é n-butil lítio, calc. ou calcd é calculado, celite é Celite™ terra diatomácea, CBS é tetraidro-1-metil-3,3-difenil-1H,3H pirrol[1,2-  
 15 c][1,3,2]oxazaborol, CBZ (Cbz) é benziloxicarbonoila, c-hex é cicloexila, c-pen é ciclopentila, c-pro é ciclopropila, DBU é 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, DCM é diclorometano, DEAD é azodicarboxilato de dietila, DIBAL é hidreto de diisobutilalumínio, DIEA ou DIPEA é diisopropil-etilamina, DMA é dimetil acetamida, DMAP é 4-dimetilaminopiridina, DMF é N,N-dimetilformamida, DMSO é sulfóxido de dimetila, dppf é 1,1'-  
 20 Bis(difenilfosfino)ferroceno, EDC é 1-(3-dimetilaminopropil)3-etilcarbodiimida HC1, eq é equivalent(s), ESI-MS é espectroscopia de massa iônica de jato de elétron, Et é etila, EtOAc é acetato de etila, h ou hr é hora(s), HATU é hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio, HOAt é 1-hidróxi-7-azabenzotriazol, HOBt é hidrato de 1-  
 25 hidróxibenzotriazol, HPLC é cromatografia líquida de alto desempenho, HMDS é hexametil disilazida, KHMDS é hexametil disilazida de potássio, LiHMDS é hexametil disilazida de lítio, LC-MS ou LC-MASS é espectro de massa de cromatografia líquida, LDA é diisopropilamida de lítio, LiHMDS é hexametil disilazida de lítio, MC-xR é receptor de melanocortina (x sendo um

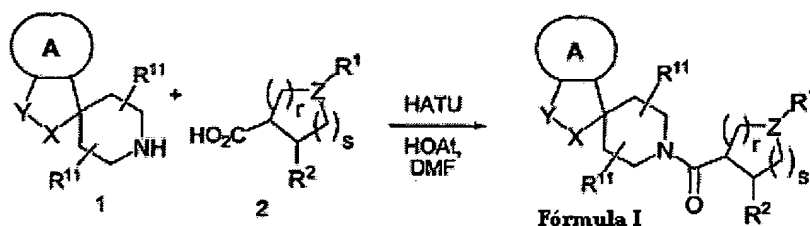
número), Me é metila, min é minuto(s), MF é fórmula molecular, MPLC é cromatografia líquida de pressão média, MS é espectro de massa, Ms é metano sulfonila, MTBE é éter metil terc-butilícor, N1VIM é N-metilmorfolina, NMO é N-óxido de N-metilmorfolina, OTf é trifluorometanossulfonila, Ph é fenila, Phe é fenil alanina, Pr é propila, iPr é isopropila, prep. é preparado, PyBrop é hexafluorofosfato de bromo-trispirrolidino-fosfônio, r.t. ou ft é temperatura ambiente, TBAF é fluoreto de tetrabutyl amônio, TEA é trietilamina, Tf é triflato ou trifluorometanossulfonato, TFA é ácido trifluoroacético, THF é tetraidrofurano, e TLC é cromatografia de camada delgada.

Esquemas de reação A-V ilustram métodos empregados na síntese dos compostos da presente invenção da fórmula estrutural I. Todos os substituintes são da forma definida anteriormente a menos que de outra forma indicada.

Esquema de reação A ilustra uma etapa chave na síntese dos compostos inéditos da fórmula estrutural I da presente invenção. Da forma apresentada no esquema de reação A, a reação de um derivado de piperidina do tipo 1 com um derivado de ácido carboxílico de fórmula 2 disponibiliza um composto título da fórmula estrutural I. A reação de acoplamento da ligação de amida ilustrada no esquema de reação A é conduzida em um solvente inerte apropriado, tais como DMF, cloreto de metileno ou similares e pode ser realizada com uma variedade de reagentes adequados para reações de acoplamento de amida, tais como HATU, EDC ou PyBOP. Condições preferidas para a reação de acoplamento da ligação de amida apresentadas no esquema de reação A são conhecidas pelos versados em síntese orgânica. Tais modificações podem incluir, mas sem limitações, o uso de reagentes básicos, tais como TEA, DIPEA, ou NMM, ou a adição de HOAt ou HOBt. Alternativamente, piperidinas 4-substituídas de fórmula 1 podem ser tratadas com um éster ativo ou cloreto ácido derivado de ácido carboxílico 2 que

também disponibiliza compostos da fórmula estrutural I. O acoplamento de ligação de amida apresentado no esquema de reação A é normalmente conduzido em uma temperatura entre 0 °C e temperatura ambiente, ocasionalmente em temperaturas elevadas, e a reação de acoplamento é tipicamente conduzida por períodos de 1 a 24 horas.

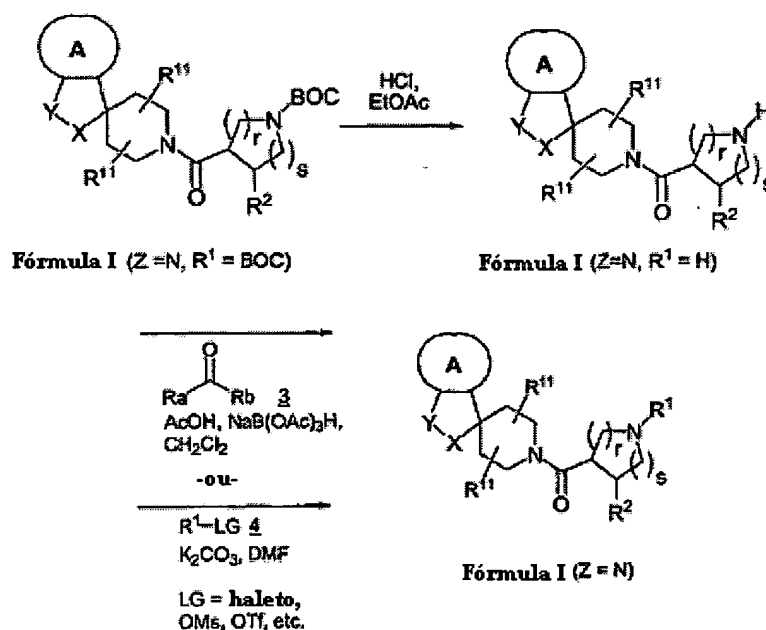
Esquema A



Deseja-se produzir um composto da fórmula estrutural I em que Z seja um nitrogênio e R<sup>1</sup> seja um hidrogênio, os análogos protegidos N-BOC da fórmula estrutural I podem ser usados na síntese e desprotegidos em condições ácidas, por exemplo, usando ácido trifluoroacético em um solvente tipo cloreto de metileno ou cloreto de hidrogênio em um solvente, tais como acetato de etila em uma temperatura entre 0 °C e temperatura ambiente. Quando deseja-se preparar compostos da fórmula estrutural I em que Z é um nitrogênio e R<sup>1</sup> não é um hidrogênio, os compostos de fórmula geral I (Z = N, R<sup>1</sup> = H) podem ser adicionalmente modificados usando a metodologia descrita a seguir no esquema de reação B. Por exemplo, o composto protegido N-BOC WO 2007/041052 PCT/US2006/037196 da fórmula estrutural I pode ser desprotegido em condições ácidas, por exemplo, por tratamento com cloreto de hidrogênio em acetato de etila ou usando ácido trifluoroacético em diclorometano da forma descrita anteriormente. O composto heterocíclico resultante da fórmula estrutural I (Z = N, R<sup>1</sup> = H) pode então ser submetido a uma de várias estratégias de alquilação conhecidas em química orgânica para adicionar um outro grupo R<sup>1</sup>. Por exemplo, compostos de fórmula I (Z = N, R<sup>1</sup> = H) podem ser utilizados em uma reação de aminação redutiva com um reagente contendo carbonóila adequado 3. A aminação redutiva é alcançada

pela formação inicial de uma imina entre a amina de fórmula I ( $Z = N$ ,  $R^1 = H$ ) e tanto um aldeído quanto cetona de fórmula 3. A imina intermediária é então tratada com um agente de redução capaz de reduzir ligações duplas carbono-nitrogênio, tais como cianoboroidreto de sódio ou triacetoxiboroidreto de sódio e um produto alquilado da fórmula estrutural I é produzido. Alternativamente, um composto heterocíclico da fórmula estrutural I ( $Z = N$ ,  $R^1 = H$ ) pode ser diretamente alquilado usando um agente de alquilação, tais como 4 em um solvente aprótico polar, tal como DMF. Nesta reação, o grupo abandonador de substituinte, LG, do composto 4 é um grupo abandonador, tais como um haleto, mesilato ou triflato, e o produto é o composto da fórmula estrutural I ( $Z = N$ ) que sustenta o substituinte  $R^1$ .

## Esquema B

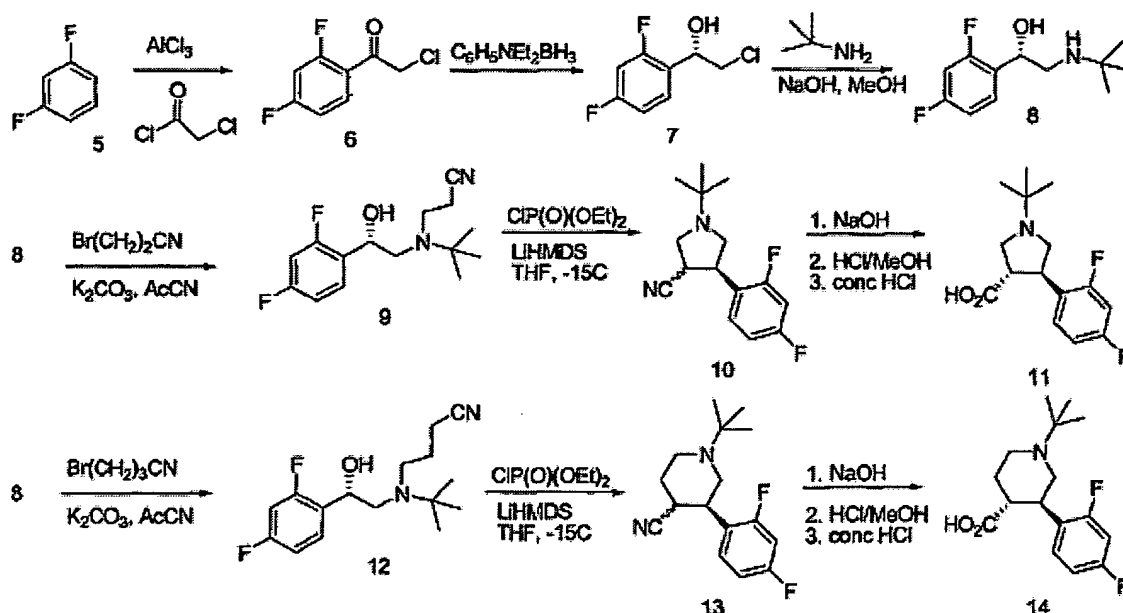


Esquemas de reação C-O ilustram métodos para a síntese dos ácidos carboxílicos de fórmula geral 2 que são utilizados na reação de acoplamento da ligação de amida apresentados no esquema de reação A. Estes esquemas também caracterizam métodos para a modificação ou elaboração do compostos de fórmula geral I. Esquemas de reação P-U ilustram métodos adicionais para a síntese de piperidinas 4,4-dissubstituídas de fórmula geral 1 que são usadas na reação de acoplamento da ligação de amida, e também

caracterizam métodos para a elaboração do compostos de fórmula geral I.

Esquema de reação C ilustra um método preferido para a síntese do compostos de fórmula geral 2 em que Z é um nitrogênio, r é 2 e s é 1 de maneira que o heterociclo resultante seja um derivado de ácido 3-aril-4-piperidina carboxílico 11 (n =1); e a síntese do compostos de fórmula 2 em que Z é um nitrogênio, r é 1 e s é 1 de maneira que o heterociclo resultante seja um derivado de ácido 3-aril-4-piperidina carboxílico 14 (n =2). A síntese de 11 e 14 começa com um benzeno substituído comercialmente disponível 5, tais como difluorobenzeno, que é derivado para dar o cloro cetona 6 por meio de tratamento com cloreto de alumínio e cloreto de cloroacetila. A cetona de 6 é reduzida ao álcool 7 usando um complexo borano N,N-dietilanilina e uma solução de (S)-2-metil-CBS oxazaborolidina em MTBE, e o cloro é deslocado por R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>, por exemplo terc-butil amina, para dar 8. O nitrogênio da amina secundária de 8 é alquilado com 4-bromo butil nitrila (n=2) ou 3-bromo propil nitrila (n=1) para dar compostos de nitrila 9 e 12, que podem ser ciclizados na piperidina 13 e pirrolidina 10 por tratamento com LiHNIDS e cloreto de dietilfosforila. Tratamento das nitrilas 10 e 13 com hidróxido de sódio fornece asamidas, que são subsequenteamente convertidas nos ésteres metílicos correspondentes usando HCUMeOH e cloreto de acetila, e a ácidos 11 e 14 por tratamento com HCl concentrado. O ácido de pirrolidina resultante 11 e ácido de piperidina 14 podem ser utilizados na reação de acoplamento apresentados no esquema A.

## Esquema C

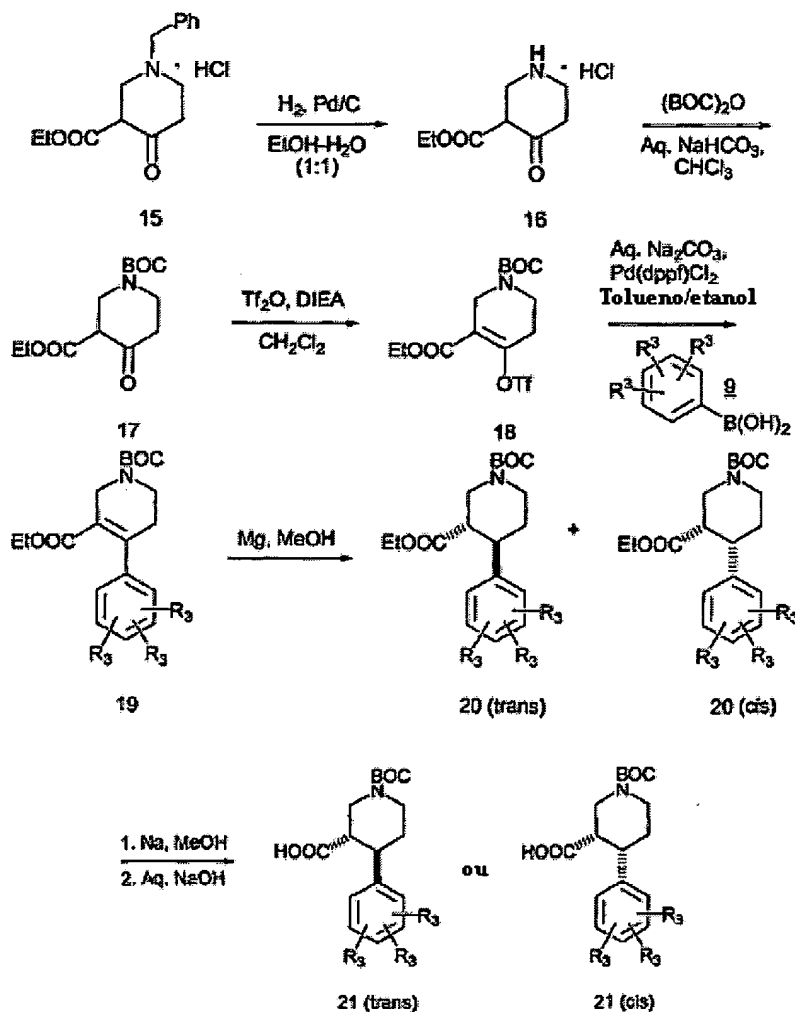


Esquema de reação D ilustra um método preferido para a síntese do compostos de fórmula geral 2 em que Z é um nitrogênio, r é 1 e s é 2, de maneira que o heterociclo resultante seja um derivado de ácido 4-aryl-3-piperidina- carboxílico 21. A síntese de 21 é similar à síntese apresentada no esquema de reação C, e pode começar com os ceto ésteres comercialmente disponíveis tanto 15 quanto 16. Conversão de 15 ou 16 na piperidina protegina N-BOC 17 é realizada da maneira apresentada e o 6-ceto éster resultante é submetido ao protocolo de arilação de duas etapas previamente descrito no esquema C para render 19. Redução da ligação dupla de 19 usando condições apropriadas para obter tanto cis quanto trans 20 é seguida por hidrólise de éster que disponibiliza um ácido 4-aryl-3-piperidina-carboxílico tanto cis quanto trans de fórmula geral 21 que corresponde a um ácido de fórmula geral 2 em que Z é um nitrogênio, r é 1 e s é 2. Os ácidos carboxílicos cis ou trans de fórmula geral 21 são produzidos na forma de racematos e ambos podem ser resolvidos para disponibilizar compostos enantiomericamente puros por métodos conhecidos na síntese orgânica. Método preferidos incluem resolução por cristalização de sais diastereoisoméricos derivados dos ácidos 21 e uma base de amina quiral ou

pelo uso de colunas de cromatografia líquida de fase estacionária quiral. Conforme anteriormente, os ésteres carboxílicos *cis* ou *trans* 20 também podem ser resolvidos pelo uso de colunas de cromatografia líquida de fase estacionária quiral.

5

## Esquema D

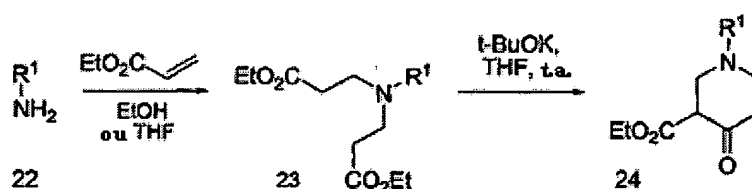


A síntese dos ácidos carboxílicos protegidos N-BOC de fórmula geral 21 ilustrados no esquema de reação D é usado para a preparação do composto títulos da fórmula estrutural I (Z = N) que suportam uma variedade de substituintes R<sup>1</sup> da forma notada anteriormente. Para a síntese de certos compostos títulos da fórmula estrutural I, por exemplo, quando deseja-se que Z seja nitrogênio e R<sup>1</sup> seja grupo terc-butil, é preferível incorporar o substituinte R<sup>1</sup> em um estágio inicial da síntese. Quando deseja-se sintetizar um composto de fórmula geral 21 em que o grupo BOC é

10

substituído por um grupo substituinte  $R^1$ , uma sequência de reação similar a uma ilustrada no esquema de reação D pode ser empregada iniciando com um composto de fórmula geral 17, que pode ser sintetizado da forma apresentada no esquema de reação E. Uma amina 22 que suporta o substituinte  $R^1$  desejado é primeiramente submetido a uma adição de Michael com excesso de acrilato de etila na presença de um solvente, tais como THF ou etanol. O diéster resultante 23 é então convertido a um éster 1-substituído-4-cetopiperidina-3-carboxílico 24 usando uma reação de Dieckmann intramolecular. A piperidina 24 substituída corresponde a um composto de fórmula geral 17 apresentado no esquema de reação D, em que o grupo BOC é substituído pelo substituinte  $R^1$  desejado. Os compostos de fórmula geral 24 podem então ser convertidos nos compostos de fórmula geral 2 onde o substituinte  $R^1$  substitui o grupo BOC usando a metodologia ilustrada no esquema de reação D.

## Esquema E



Esquemas de reação F e G ilustram a síntese dos compostos inéditos da fórmula estrutural I ( $Z = C$ ) quando é preferido efetuar a etapa de acoplamento de ligação de amida antes da incorporação do substituinte  $R^1$  básico da forma mencionada anteriormente. O esquema de reação F ilustra um método para a síntese dos compostos da fórmula estrutural I que emprega uma piperidina de fórmula geral 1 e um ácido cicloalcanona carboxílico de fórmula geral 25 como os pares na etapa de acoplamento de ligação de amida. A piperidina de fórmula 1 e o ácido carboxílico de fórmula 25 são primeiramente acoplados para disponibilizar uma amida de fórmula geral 26 usando os reagentes e condições descritas para o acoplamento de amida generalizado apresentado no esquema de reação A. O substituinte  $R^1$  ( $R^1 =$

NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>) pode então ser incorporado na posição do grupo carbonóila realizando uma reação de aminação redutiva com uma amina de fórmula geral 27. Condições típicas para efetuar uma aminação redutiva como esta incluem pré-formação de uma imina 28 a partir de cetona 26 e amina 27 seguido pela

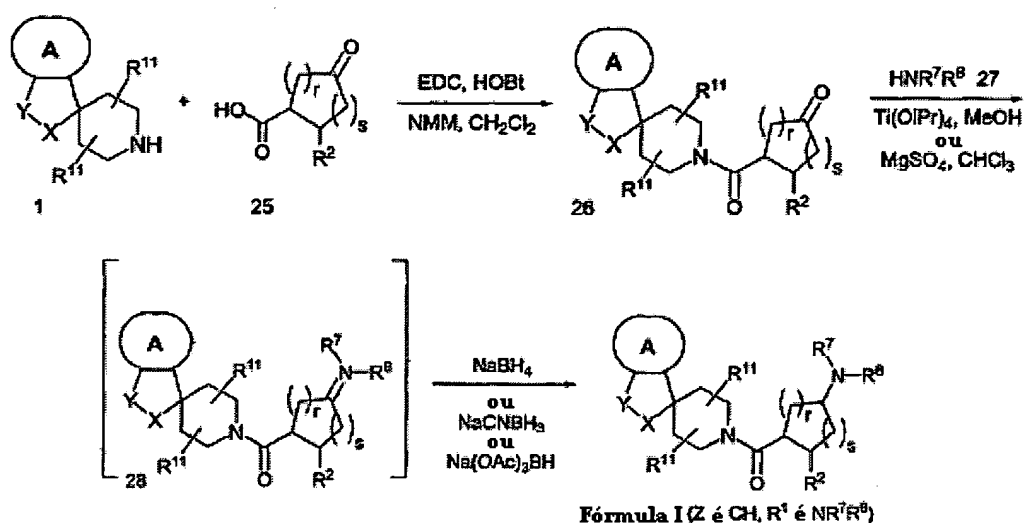
5 redução da imina intermediária com agentes de redução, tais como boroidreto de sódio, cianoboroidreto de sódio ou triacetoxiboroidreto de sódio. A formação da imina intermediária 28 derivada de piperidina 1 e ácido 25 pode ocorrer espontaneamente em solução ou pode ser promovida com agentes tais

10 como isopropóxido de titânio (IV) em um solvente, tais como metanol ou com sulfato de magnésio anidro em clorofórmio. A formação da imina 28 é geralmente realizada em temperaturas entre 0 °C e a temperatura de refluxo do solvente, freqüentemente em temperatura ambiente. A etapa de formação de imina geralmente acontece naturalmente até ser completa durante um

15 período de várias horas a 1 dia antes da etapa de redução que minimiza a formação de álcoois secundários formados por simples redução do grupo ceto em compostos de fórmula geral 26. A imina intermediária 28 pode em alguns casos ser isolada e purificada, entretanto geralmente prefere-se usá-la diretamente na etapa de redução. A redução da imina 28 é tipicamente conduzida em um solvente alcoólico, tais como metanol ou etanol em

20 temperaturas entre 0 °C e temperatura ambiente, e a redução é geralmente completada em várias horas ou menos.

## Esquema F



Esquema de reação G ilustra um método preferido para a síntese dos compostos da fórmula estrutural I (Z é CH) que emprega uma piperidina de fórmula geral 1 e um ácido hidroxil- cicloalquil substituído carboxílico de fórmula geral 29 como os pares na etapa de acoplamento de ligação de amida. A etapa de acoplamento de ligação de amida entre piperidina 1 e ácido carboxílico 29 é realizada primeiramente, tipicamente usando um reagente carbodiimida tipo EDC para promover o acoplamento da forma descrita anteriormente ou por qualquer um dos outros métodos descritos na discussão de esquema de reação A. A amida substituída por hidroxila 30 que é produzida é então adicionalmente modificada sinteticamente para incorporar o substituinte R<sup>1</sup> presente nos compostos títulos da fórmula estrutural I (Z é CH). Uma variedade de métodos conhecidos pelos versados na síntese orgânica pode ser usada para incorporar o substituinte R<sup>1</sup>. Por exemplo, o grupo hidroxila dos compostos de fórmula geral 30 podem ser oxidados usando uma variedade de métodos para disponibilizar compostos carbonóila de fórmula geral 26. As cetoamidas resultantes de fórmula geral 26 podem então ser convertidas aos compostos títulos da fórmula estrutural I (Z é CH) usando o método de aminação redutiva descrito no esquema de reação F.

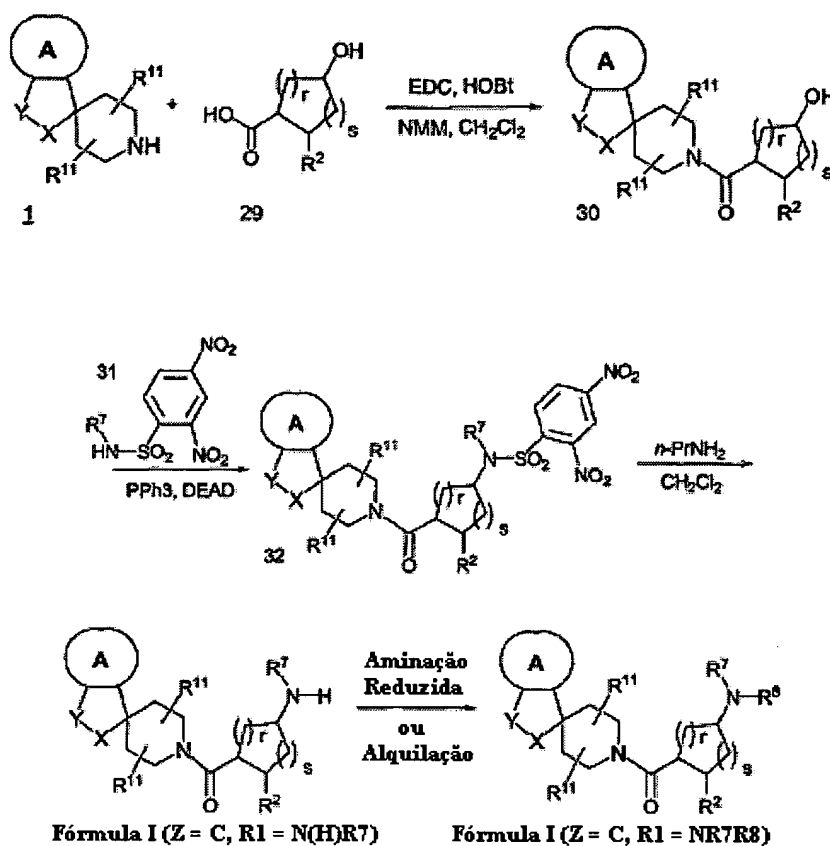
Ocasionalmente, pode-se preferir utilizar compostos

substituídos por hidroxila de fórmula geral 30 em uma seqüência de reação de Fukuyama-Mitsunobu (Fukuyama, T.; Cheung, M.; Jow, C.-K.; Hidai, Y.; Kan, T. *Tetrahedron Lett.* 1997, 33, 5831-4) apresentada no esquema de reação H. Neste método para a síntese dos compostos títulos inéditos da fórmula estrutural I (Z é CH), o intermediário cicloalquilamida substituído por hidroxila 30 reage com um 2,4-dinitrobenzenossulfonamida de fórmula geral 31 na presença de trifenilfosfina e um reagente azodicarboxilato, tal como DEAD. A reação é realizada em um solvente aprótico adequado, tais como benzeno, tolueno ou tetraidrofurano, tipicamente em temperatura ambiente, e a reação é geralmente completa em 0,5-3 horas. O produto desta reação é a 2,4-dinitrobenzenossulfonamida secundária de fórmula geral 32, que pode então ser prontamente convertida a um composto título da fórmula estrutural I (Z é CH) em que R<sup>8</sup> é H. A desproteção do grupo sulfonamida é acompanhada pela reação de 32 tanto com uma base tipo n-propilamina em um solvente tipo cloreto de metileno quanto por reação de 32 com um reagente nucleofílico, tais como ácido mercaptoacético com trietilamina em cloreto de metileno. Em ambos os casos a reação é tipicamente conduzida em temperatura ambiente, por períodos de 5 minutos a uma hora. Uma vantagem da seqüência de reação de Fukuyama-Mitsunobu é que a estereoquímica do átomo de carbono que se submete a substituição é claramente invertida. Assim se a cicloalquilamida substituída por hidroxila 30 é um único diaestereoisômero, então o produto 32 será um único diaestereoisômero também. Este é, ao contrário da estratégia de aminação redutiva, discutido no esquema de reação F que geralmente disponibiliza uma mistura de produtos epiméricos.

A amina secundária de fórmula I (Z é CH, R<sup>1</sup> é N(H)R<sup>7</sup>) apresentada no esquema de reação G pode então ser adicionalmente modificada sinteticamente usando uma variedade de métodos conhecidos na síntese orgânica para incorporar outras modalidades do substituinte R<sup>8</sup>. Por

5

### Esquema G



10

15

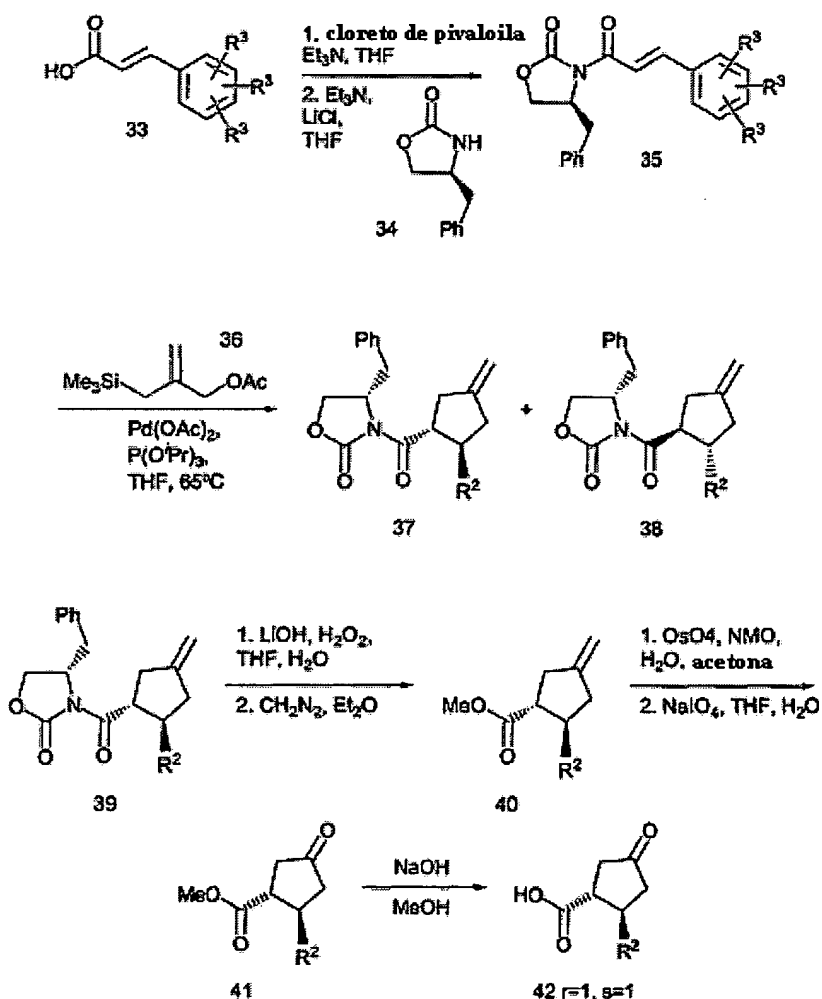
usando a metodologia publicada (Ho, G.-J.; Mathre, D.J. J. Org. Chem. 1995, 60, 2271 e referências aqui citadas). A acilação de auxiliar quiral 34 com ácidos cinâmicos de fórmula 33 é realizada por ativação inicial do ácido para disponibilizar um anidrido misto. Tipicamente, ácidos de fórmula geral 33 reagem com um cloreto ácido, tal como cloreto de pivaloíla na presença de um base, tal como trietilamina e em um solvente aprótico adequado, tal como THF. O intermediário anidrido de cinamil pivaloíla é convertido no produto 35 pela reação com o oxazolidinona 34 na presença de cloreto de lítio, uma base amina, tal como trietilamina e em um solvente, tal como THF, e a reação é conduzida em temperaturas entre -20 °C e temperatura ambiente por períodos de 1-24 horas. Alternativamente, a oxazolidinona 34 pode ser desprotonada com uma base forte, tal como n-butilítio em THF em baixas temperaturas, tal como -78 °C e então reage com um anidrido misto obtido a partir de ácido 33 e um cloreto ácido tipo cloreto de pivaloíla da forma notada anteriormente. O  $\alpha,\beta$ -aciloxazolida insaturada de fórmula geral 35 é submetida a reação de cicloadição de trimetilenometano (Trost, B.M.; Chan, D.M.T. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 6429) com composto 36 para disponibilizar um derivado de ciclopentano de fórmula geral 37 e 38. A cicloadição é realizada reagindo o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado de fórmula geral 35 com acetato de 2-[(trimetilasilil)metil]-2-propen-1-ila 36 na presença de um catalisador de paládio (O) em um solvente, tal como tetraidrofurano. Um catalisador de paládio (O) preferido para a cicloadição pode ser gerado misturando acetato de paládio e fosfito de triisopropila na mistura de reação. A reação de cicloadição é tipicamente conduzida na temperatura de refluxo do solvente, por exemplo 65 °C, e a reação é normalmente completada em períodos de 2-8 horas. A geometria da olefina do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado de partida de fórmula geral 35 determina a estereoquímica relativa dos dois substituintes no anel de cinco membros. Assim um trans éster  $\alpha,\beta$ -insaturado 35 disponibiliza os produtos trans-dissubstituídos 37 e 38 da maneira

apresentada, em que o isômero cis correspondente dos compostos de fórmula geral 35 disponibilizam o isômero cis-dissubstituído correspondente de 37 e 38. A olefina exocíclica presente nos compostos de fórmula geral 40 é oxidativamente removida para disponibilizar um derivado de ciclopentanona de fórmula geral 41.

Compostos de fórmula geral 37 e 38 são prontamente preparados a partir um do outro por métodos cromatográficos convencionais ou por recristalização, e podem então ser convertidos aos compostos de fórmula geral 41 individualmente. Este processo é ilustrado na parte inferior do esquema de reação H para o caso do ciclopentano com a estereoquímica absoluta apresentada na fórmula 39. Os compostos enantiomericamente puros de fórmula geral 39 são primeiramente hidrolisados para disponibilizar intermediários ácidos carboxílicos e (S)-(-)-4 benzil-2-oxazolidinona usando um reagente, tal como hidroperóxido de lítio, tipicamente gerado in situ, em um sistema de solvente adequado, tal como tetraidrofurano aquoso. O ácido carboxílico formado é geralmente então convertido no éster metílico 40 usando diazometano, trimetilsilildiazometano ou qualquer um dos métodos de esterificação comumente empregados na síntese orgânica. A olefina presente nos ésteres de fórmula geral 40 é então submetida a clivagem oxidativa para disponibilizar compostos enantiomericamente puros de fórmula geral 41. O derivado de metileno ciclopentano de fórmula 40 é primeiramente oxidado a um derivado 1,2-diol usando tetraóxido de ósmio catalítico na presença de um re-oxidante estequiométrico, tal como N-óxido de N-metilamorfolina e um sistema de solvente, tal como acetona-água. O intermediário 1,2-diol que se forma geralmente não é isolado, mas por sua vez é submetido a clivagem com periodato de sódio em um sistema de solvente tipo metanol-água para disponibilizar cetonas de fórmula geral 41. Ambas as etapas na seqüência de clivagem oxidativa são geralmente completadas durante períodos de vários minutos a poucas horas e as etapas de reação são tipicamente conduzidas em

baixas temperaturas, por exemplo entre 0 °C e temperatura ambiente. Alternativamente, a clivagem oxidativa das olefinas de fórmula geral 40 pode ser acompanhada usando ozônio, ou por outros métodos conhecidos na síntese orgânica. As ciclopentanonas de fórmula geral 41 podem então ser hidrolisadas, por exemplo, usando hidróxido de sódio em metanol, para disponibilizar os ácidos carboxílicos de fórmula geral 42 ( $r = 1$ ,  $s = 1$ ). Os ácidos de fórmula geral 42 são finalmente convertidos nos compostos títulos inéditos da fórmula estrutural I ( $Z = C$ ) usando a metodologia descrita anteriormente nos esquemas de reação F e G.

## Esquema H



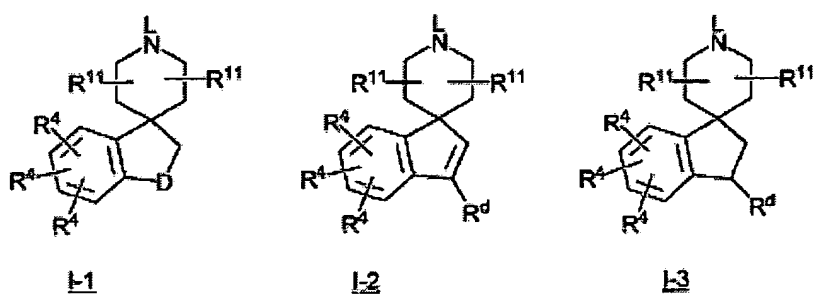
10

Quando deseja-se preparar enantiômeros individuais dos compostos título inéditos da fórmula estrutural I, é possível realizar uma resolução dos compostos da fórmula estrutural I usando um dos métodos

conhecidos na tecnologia de síntese orgânica. Por exemplo, compostos enantiomericamente puros de fórmula I podem ser preparados por cristalização de sais diastereoisoméricos formados a partir dos compostos racêmicos da fórmula estrutural I e um ácido carboxílico opticamente ativo. Os  
5 dois sais diastereoisoméricos são separados um do outro por cristalização fracional, então os compostos enantiomericamente puros da fórmula estrutural I são regenerados por tratamento dos sais purificados com uma base. Alternativamente, compostos racêmicos da fórmula estrutural I podem ser resolvidos por HPLC preparativa usando colunas de fase estacionária quiral  
10 comercialmente disponíveis. Uma outra estratégia para a preparação do compostos enantiomericamente puros da fórmula estrutural I envolve preparar compostos enantiomericamente puros de fórmula geral 2 antes de seu uso na reação de formação da ligação amida salientada no esquema de reação A. Compostos racêmicos de fórmula geral 2, ou intermediários usados para  
15 preparar compostos de fórmula 2 da forma descrita nos esquemas de reação anteriores (isto é, ácidos 11, 14, 21, e 42, ou ésteres 20 e 41) também podem ser resolvidos usando os métodos clássicos descritos anteriormente.

Esquema I descreve exemplos de intermediários de piperidina 4,4-dissubstituídos de fórmula geral 1 usados da forma indicada nos exemplos  
20 da presente invenção. Os intermediários de piperidina 4,4-dissubstituídos de fórmula geral I-1, I-2 e I-3 no esquema I, que pode ser empregado para sintetizar os compostos desta invenção, podem ser preparados de acordo com os métodos descritos em US 5.804.578 (8 de setembro de 1998), US 5.578.593 (26 de novembro 1996), US 6.472.398 (29 de outubro de 2002),  
25 US 6.294.534 (25 de setembro de 2001), WO 01/70337, WO 99/64002, e WO 04/089307.

## Esquema I

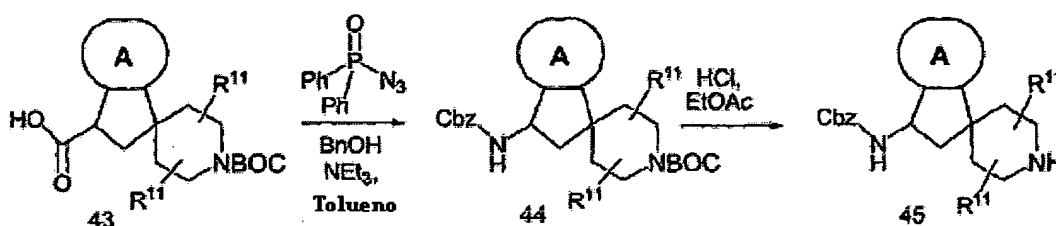


L é H ou um grupo protetor  
 D é O, S, NR, NH, NS(O)<sub>2</sub>R, S(O),  
 ou CH(R<sup>7</sup>) R<sup>7</sup> (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>arila, -C(O)R<sup>2</sup> -  
 SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> -C(O)NR<sup>2</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>.  
 ou como definido em 5.804.578

R<sup>2</sup> é como definido em 5.804.578  
 R<sup>d</sup> é (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>Me, -  
 COM(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, OTs, -OTf, CN, -Sme,  
 tetrazol, piridina, ..ou como definido  
 em 5.804.578

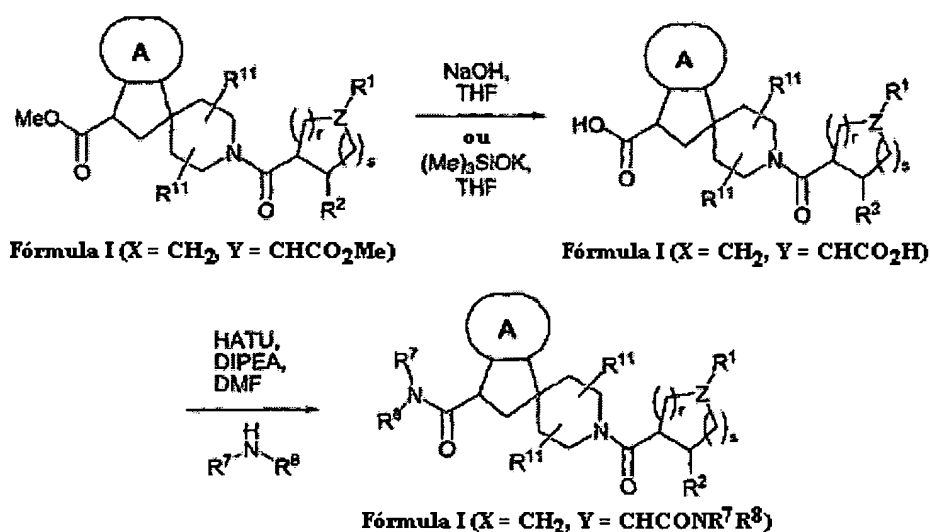
Esquema de reação J ilustra um método preferido para a síntese de um composto de fórmula geral 1 (X = C, Y = CHN(H)CBZ). Neste método, um ácido carboxílico, tal como 43 é submetido à reação de Curtius para disponibilizar um produto de fórmula geral 44. A reação é realizada reagindo ácido 43 com difenilfosforil azida na presença de uma amina terciária, tais como trietilamina ou diisopropilamina em um solvente, tal como tolueno. O rearranjo é tipicamente conduzido na temperatura de refluxo do solvente, por exemplo, 110 °C, e o rearranjo é normalmente completado em períodos de 1-5 horas. O isocianato intermediário que se forma geralmente não é isolado, mas por sua vez é submetido a reação in-situ com um álcool adequado, tal como álcool benzílico para disponibilizar um produto de fórmula geral 44. O grupo N-BOC pode ser removido por qualquer um dos métodos conhecidos, tal como tratamento com um ácido prótico, tal como cloreto de hidrogênio em um solvente orgânico inerte, tais como acetato de etila ou ácido trifluoroacético em cloreto de metileno. O produto amina 45 pode ser usado na forma de um par no esquema de reação A.

## Esquema J



Esquema de reação K ilustra métodos gerais para a elaboração do substituinte Y depois da montagem dos compostos da fórmula estrutural I ( $\text{X} = \text{CH}_2$ ,  $\text{Y} = \text{CHCO}_2\text{Me}$ ) da forma descrita em esquema de reação A. Por exemplo, conversão do éster metílico no ácido carboxílico da fórmula estrutural I ( $\text{X} = \text{CH}_2$ ,  $\text{Y} = \text{CHCO}_2\text{H}$ ) pode ser efetuada por desacilação usando trimetilssilanolato de potássio em temperatura ambiente em um solvente orgânico inerte, tal como tetraidrofurano por um período de cerca de um a cerca de 24 horas para fornecer, depois da acidificação, o ácido carboxílico correspondente. Em certos casos, uma hidrólise catalisada por base conhecida por um versado na tecnologia pode ser usada para efetuar esta mesma transformação. O ácido pode adicionalmente reagir para formar uma amida por tratamento com uma amina primária ou secundária em uma variedade de protocolos de acoplamento de amida, tais como os descritos no esquema A para fornecer um composto da fórmula estrutural I ( $\text{X} = \text{CH}_2$ ,  $\text{Y} = \text{CHCONR}^7\text{R}^8$ ).

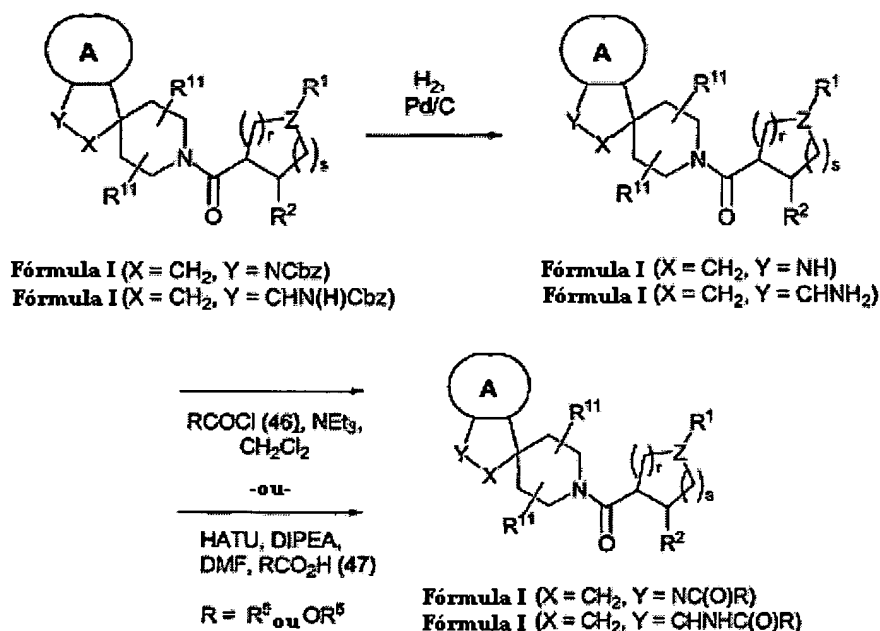
## Esquema K



Esquema de reação L ilustra métodos gerais para a elaboração do substituinte Y depois da montagem dos compostos da fórmula estrutural I (X = CH<sub>2</sub>, Y = N(H)CBZ ou CHN(H)CBZ) da forma descrita em esquema de reação A. O composto protegido N-CBZ da fórmula estrutural I (X = CH<sub>2</sub>, Y = N(H)C1 ou CHN(H)CBZ) é primeiramente desprotegido por hidrogenólise usando um catalisador paládio-em-carbono em um sistema de solvente, tais como metanol, etanol, acético ácido ou misturas destes em uma atmosfera de hidrogênio. O composto resultante da fórmula estrutural I (X = CH<sub>2</sub>, Y = NH ou CHNH<sub>2</sub>) pode então ser submetido a vários métodos de acilação conhecidos na química orgânica. Por exemplo, um composto da fórmula estrutural I (X = CH<sub>2</sub>, Y = NH ou CHNH<sub>2</sub>) pode reagir com um ácido carboxílico 47 em uma variedade de protocolos de acoplamento de amida, tais como os descritos na discussão do esquema A para fornecer um produto da fórmula estrutural I (X = CH<sub>2</sub>, Y = NC(O)R ou CHNHC(O)R). Alternativamente, um composto da fórmula estrutural I (X = CH<sub>2</sub>, Y = NH ou CHNH<sub>2</sub>) pode ser acilado usando um derivado de cloreto ácido 46. A reação de acilação é tipicamente conduzida na presença de uma amina terciária tipo trietilamina, N,N-diiso-propiletilamina ou N-metilamorfolina em um solvente aprótico, tais como cloreto de metileno ou DMF para disponibilizar um

produto da fórmula estrutural I ( $X = \text{CH}_2$ ,  $Y = \text{NC(O)R}$  ou  $\text{CHNHC(O)R}$ ) da forma apresentada no esquema L.

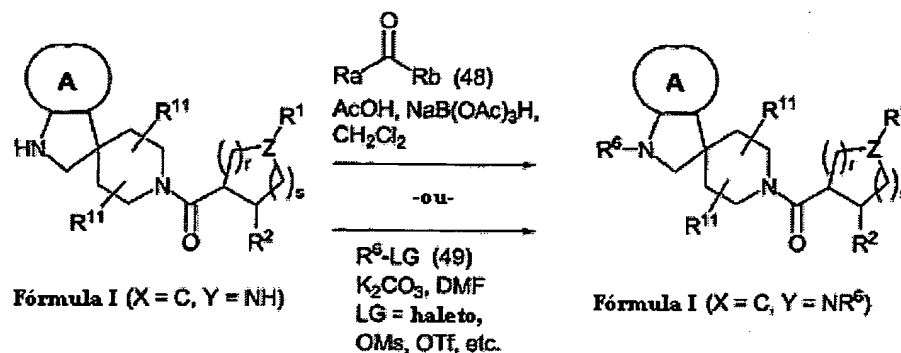
Esquema L



- Esquema de reação M ilustra métodos gerais para a elaboração do substituinte Y depois da montagem dos compostos da fórmula estrutural I
- 5 (X = CH<sub>2</sub>, Y = NH) da forma descrita no esquema de reação anterior L. Por exemplo, um composto da fórmula estrutural I (X = CH<sub>2</sub>, Y = NH) pode ser submetido a várias estratégias de alquilação conhecidas em química orgânica. Por exemplo, composto I (X = CH<sub>2</sub>, Y = NH) pode ser utilizado em uma reação de aminação redutiva com um par contendo carbonóila adequado (67).
- 10 A aminação redutiva é alcançada pela formação inicial de uma imina entre a amina de fórmula I (X = CH<sub>2</sub>, Y = NH) e tanto um aldeído quando cetona de fórmula 48. A imina intermediária é então tratada com um agente de redução capaz de reduzir ligações duplas carbono-nitrogênio, tais como cianoboroidreto de sódio ou triacetoxiboroidreto de sódio e um produto
- 15 alquilado da fórmula estrutural I (X = CH<sub>2</sub>, Y = NR) é produzido. Alternativamente, um composto da fórmula estrutural I (X = CH<sub>2</sub>, Y = NH) pode ser diretamente alquilado usando um agente de alquilação, tal como 49 em um solvente aprótico polar, tal como DMF. Nesta reação, o grupo

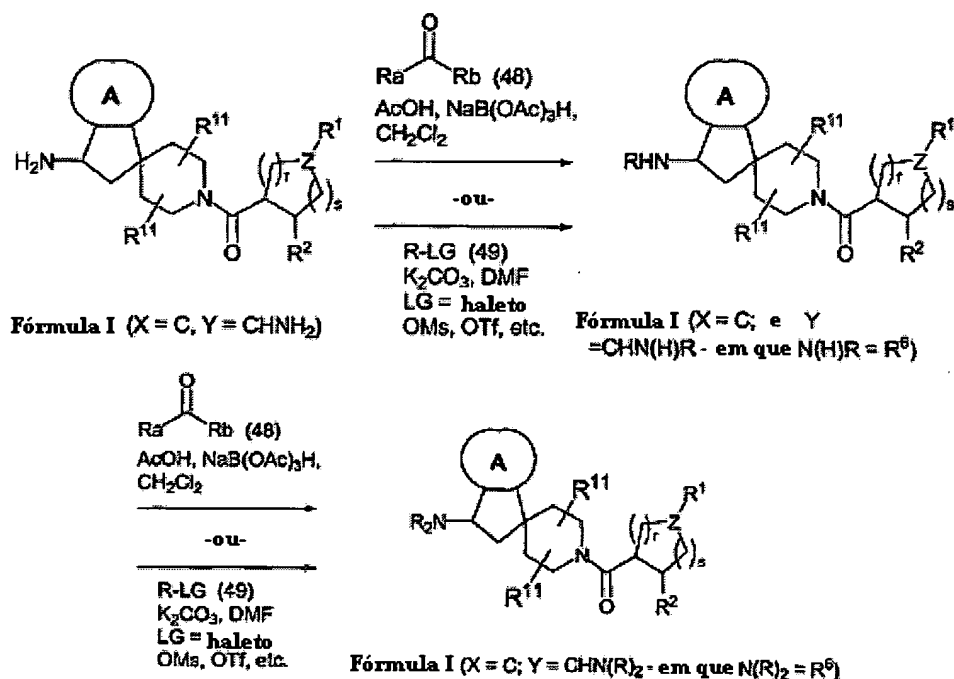
abandonador de substituinte, LG, do composto 49 é um grupo abandonador, tais como um haleto, mesilato ou triflato e o produto é o composto da fórmula estrutural I ( $X = CH_2$ ,  $Y = NR^6$ ).

## Esquema M



De uma maneira similar às condições descritas no esquema de reação M, compostos da fórmula estrutural I ( $X = CH_2$ ,  $Y = CHNH_2$ ) podem ser elaborados em produtos da fórmula estrutural I ( $X = CH_2$ ,  $Y = CHN(H)R$ ), e podem adicionalmente ser elaborados em produtos da fórmula estrutural I ( $X=CH_2$ ,  $Y=CN(R)_2$ ), da forma apresentada no esquema N.

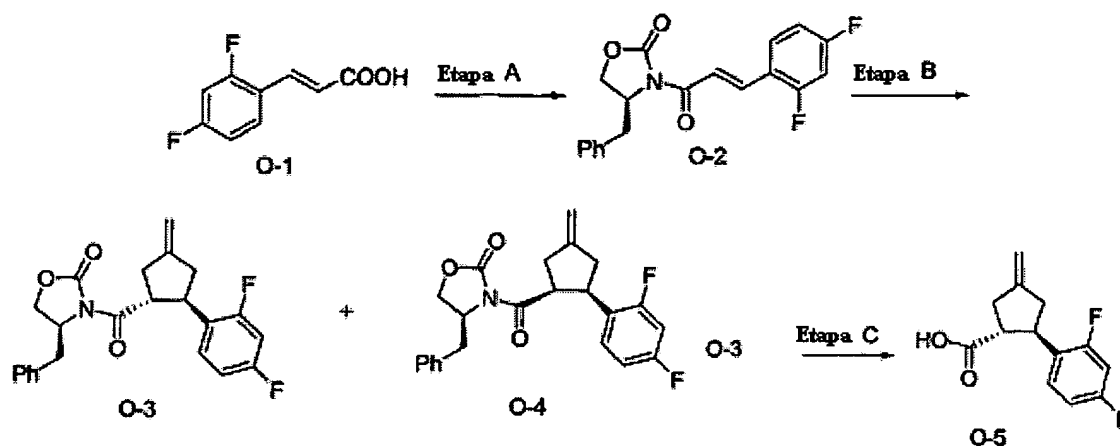
## Esquema N



Os seguintes exemplos são fornecidos para ilustrar a invenção e não devem ser considerados limitantes do escopo da invenção de nenhuma

maneira.

### Esquema O



Preparação de Intermediário O-5: ácido (3R,4R)-N-t-butil-3-(2,3,4-trifluorofenil) piperidina-4- carboxílico

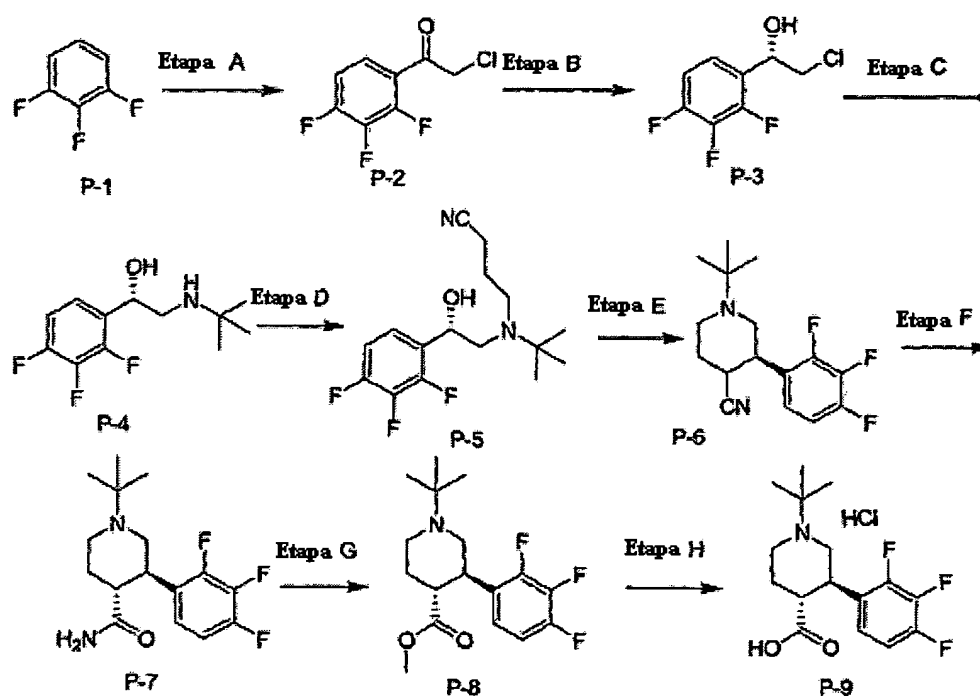
5                    Etapa A: A uma solução de ácido trans-2, 4-difluorocinâmico O-1 (7,6 g, 41,3 mmol, Aldrich) em THF (150 mL) foi adicionada trietilamina (17,3 mL, 123,8 mmol). A mistura de reação foi resfriada para -40 °C e cloreto trimetil acético (5,1 mL, 47,3 mmol) foi adicionado lentamente. Depois que a mistura de reação foi agitada a -40 °C por mais 2 horas, cloreto de lítio (1,93 g, 45,40 mmol) foi adicionado, seguido por, s-4 benzi-2-oxazolidinona (7,31 g, 41,3 mmol). Depois da agitação a -40 °C por mais 20 min., mistura de reação aqueceu naturalmente até temperatura ambiente e foi agitada a r.t. por 18 horas. A mistura de reação foi vertida em cloreto de amônio saturado aquoso (180 mL); as fases foram separadas e a fase aquosa  
10                    foi extraída com acetato de etila. Os extratos de acetato de etila combinados foram lavados com salmoura, secos sobre MgSO<sub>4</sub> e concentrados para dar um resíduo. O resíduo resultante foi purificado por cristalização a partir de EtOAc/hexano para dar composto O-2, ESI-MS calc.para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>: 343; Encontrado: 344 (M+H), 366 (M+Na).

20                    Etapa B: A uma solução do composto O-2 (2,3 g, 6,55 mmol) em THF (30 mL) foi adicionado acetato de paládio (73,6 mg, 0,33 mmol) e acetato de 2-[(trimetilasilil)metil]-2-propenol-ila (1,8 mL, 8,52 mmol). O vaso

de reação foi evacuado em vácuo e purgado com nitrogênio 3 vezes, então fosfato de triisopropila (0,45 mL, 1,97 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 65 °C por 18 horas, resfriada a r.t. e concentrada para dar um resíduo. O resíduo resultante foi particionado entre acetato de etila e água, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentrados para dar um resíduo. O resíduo resultante foi purificado por HPFC (2-30 % de acetato de etila em hexano) para dar um óleo amarelo 0-4 (0,89 g, eluição rápida) e sólido branco 0-3 (0,85 g, eluição lenta). ESI-MS calc.para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3$ : 397; Encontrado: 398 (M+H), 420 (M+Na).

Etapa C: A uma solução do composto 0-3 (1,7 g, 4,28 mmol) bem THF (24 mL) e água (6 mL) em nitrogênio a 0 °C foi adicionado hidróxido de lítio monoidratado (0,36 g, 8,56 mmol) e  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 % solução, 2,5 mL, 25,7 mmol). Depois de agitar a mistura de reação a 0 °C por meia hora, a mistura foi aquecida até r.t. e agitada por 1,5 horas. O solvente foi removido, o pH foi ajustado para pH 9-10 com uma solução de  $\text{NaHCO}_3$  saturada e a mistura foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada aquosa foi acidificada com  $\text{HCl}$  (2 N) para pH 1-2, e a mistura foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . As camadas de cloreto de metileno combinadas foram secas sobre  $\text{MgSO}_4$  e concentradas para dar óleo incolor 0-5. ESI-MS calc.para  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_2$ : 238; Encontrado: 239 (M+H).

## Esquema P



Preparação de Intermediário P-9 ácido (3R,4R)-N-t-butil-3-(2,3',4'-trifluorofenil) piperidina-4- carboxílico

Etapa A: A uma solução de 1,2,3-trifluorobenzeno P-1 (27,39 g, 207,4 mmol) e cloreto de alumínio (55, g, 414,8 mmol), foi adicionado gota-a-gota clorocloreto de acetila (46,84 g, 414,8 mmol) durante 10 minutos. A mistura foi aquecida lentamente para 65 °C por 2 horas e agitada em temperatura ambiente durante toda a noite. A mistura de reação foi então vertida em 400 g de gelo e extraída com cloreto de metileno (3x300 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (2x300 mL), salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. Então 200 mL de hexano foram adicionados e a mistura foi aquecida até que todo sólido se dissolvesse.

A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e então para 0 °C em congelador para dar cristais. Os cristais foram filtrados e lavados com hexano frio fornecer composto P-2 (R<sub>f</sub> = 0,4 por acetato de etila:hexano=1:9).

Etapa B: A uma solução de complexo borano N,N-dietilanilina (12,90 g, 79,11 mmol) e (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (3,60 mL, 1 M em tolueno) em MTBE (50 mL) foi adicionada gota-a-gota uma solução de P-2

(15,00 g, 71,79 mmol) em MTBE (30 mL) durante 30 minutos a 40 °C. A mistura de reação resultante foi agitada a 40 °C por 2 horas, então resfriada a temperatura ambiente e temperada pela adição de metanol (5 mL). Depois da agitação por 10 minutos, HCl (2,0 M, 8 mL) foi adicionado, e a solução foi agitada por 10 minutos. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com éter (3x80 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas para disponibilizar produto de óleo pegajoso P-3 que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

10                    Etapa C: A uma mistura do composto P-3 (15,14 g, 71,92 mmol), t-butil amina (52,63 g, 719,2 mmol), e MeOH (15 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (3,16 g, 71,92 mmol) em uma porção. A mistura foi aquecida a 60 °C por 18 horas em um vaso selado. Depois de resfriar para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada e o resíduo resultante foi  
15                    particionado entre água (50 mL) e acetato de etila (100 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi então recristalizado a partir de (30 mL) para disponibilizar composto P-4 ( $m/z$  (ES)  
20                    ( $M+H$ ) $k$  = 248).

                     Etapa D: A uma mistura do composto P-4 (15,3 g, 61,88 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (25,66 g, 185,6 mmol), 4-bromo butil nitrila (73,26 g, 495 mmol) e acetonitrila (60 mL) foi aquecida em um banho de óleo a 115 °C por 15 horas em um vaso selado. O sólido resultante foi filtrado e lavado com  
25                    acetonitrila (60 mL). O filtrado foi concentrado para dar um resíduo, que foi purificado por MPLC (65 M, 0 a 25 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar composto P-5 ( $R_f$  = 0,2 em acetato de etila:hexano = 1:4,  $m/z$  (ES) ( $M+H$ )\* = 315).

                     Etapa E: Uma solução do composto P-5 (10,75 g, 34,20 mmol)

e THF anidro (100 mL) foi resfriada a -15 °C (gelo seco em banho de acetonitrila) e cloreto de dietilfosforila (5,96 g, 34,54 mmol) foi adicionado. Então uma solução de LiHMDS em THF (1M, 102,6 mL) foi adicionado gota-a-gota durante 30 minutos. A temperatura de reação foi controlada a -15 °C durante a adição e a mistura foi agitada adicionalmente nesta temperatura por 2 horas. A reação foi temperada adicionando água (50 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com éter (3x 150 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub> filtradas e concentradas para disponibilizar composto P-6 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup> = 297) que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

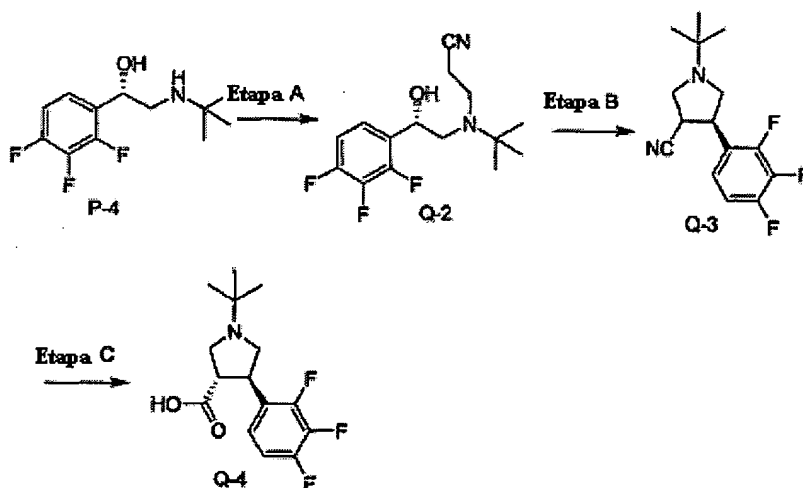
Etapa F: Uma mistura do composto P-6 (34,20 mmol), 50 % de hidróxido de sódio (7,87 g em 8,4 mL H<sub>2</sub>O, 342 mmol) e etanol (80 mL) foi aquecida a refluxo por 15 horas. Depois de resfriar para temperatura ambiente, a mistura foi neutralizada com HCl (conc., ~ 6 mL) para pH = 6-7 e diluída com etanol (50 mL). O sólido resultante foi filtrado e lavado com etanol (3x10 mL). O filtrado foi concentrado e o composto do resíduo resultante P-7 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup> = 315) foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa G: Uma mistura do composto P-7 (34,20 mmol) e solução HCl/metanol (recém preparada adicionando 33 mL de cloreto de acetila em metanol resfriado em gelo 100 mL) foi aquecida em um banho de óleo de 100 °C por 5 horas em um vaso selado. Depois de resfriar para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada e o resíduo resultante foi particionado entre acetato de etila (100 mL) e NaHCO<sub>3</sub> (sat, 50 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por MPLC (65M, 0 a 40 % de acetato de etila em hexano) para

disponibilizar produto P-8 ( $R_f = 0,3$  em acetato de etila:hexano = 2:3,  $m/z$  (ES)  $(M+H)^+ = 330$  ).

5 Etapa H: Um vaso selado foi carregado com P-8 (1,94 g, 5,89 mmol) e HCl (Conc., 20 mL), lavado com nitrogênio e aquecido em um banho de óleo de 100 °C por 2 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo resultante foi seco por co-evaporação com tolueno três vezes e colocado em forte vácuo por 18 horas para disponibilizar o sal de HCl do composto P-9 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+ = 316$ ).

### Esquema Q



10 Preparação de Intermediário Q-4 ácido (3S,4R)-N-t-butil-4-(2,3',4'-trifluorofenil)pirrolidina-3- carboxílico.

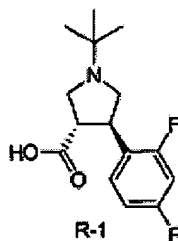
15 Etapa A: Uma solução do composto P-4 (0,560 g, 2,26 mmol) e acrilonitrila (1,20 g, 22,6 mmol) foi aquecida em tubo selado de THF a 80 °C por 48 horas. A mistura de reação foi concentrada para disponibilizar o composto Q-2 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+ = 301$ ) que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

20 Etapa B: Uma mistura do composto Q-2 (0,632 g, 2,10 mmol) e THF anidro (6 mL) foi resfriada a - 15 °C e cloreto de dietilfosforila (0,381 g, 2,21 mmol) foi adicionado, seguido por adição de um solução of LiHMDS em THF (1M, 4,63 mL) durante 30 minutos. A temperatura de reação foi controlada a -15 °C e a mistura foi agitada a esta temperatura por 2 horas. A

reação foi temperada adicionando água (5 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com éter (3x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas para disponibilizar composto Q-3 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+ = 283$ ) que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

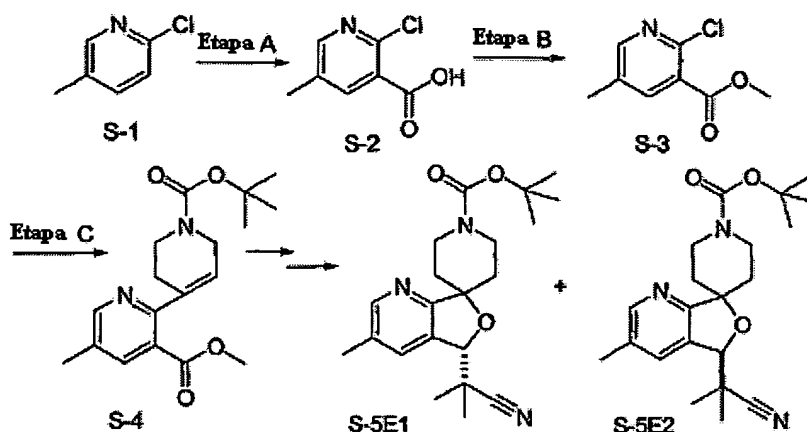
Etapa C: Uma mistura do composto Q-3 (0,600 g, 2,10 mmol), etanol (3 mL), e 50 % de NaOH (0,399 g em 0,4 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ) foi aquecida a refluxo por 15 horas. A mistura de reação foi neutralizada adicionando  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado até  $\text{pH} = 6,9$ . O sólido resultante foi filtrado e lavado com etanol. O filtrado foi concentrado e o resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila (20 mL) e agitado por 10 minutos. O sal insolúvel foi filtrado e lavado com acetato de etila (10 mL), então o filtrado foi concentrado novamente para disponibilizar composto Q-4 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+ = 302$ ).

Preparação de Intermediário R-1 ácido (3S,4R); N-t-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3- carboxílico



Intermediário R-1 foi preparado usando um procedimento sintético análogo ao procedimento do esquema Q usando o análogo da difluorofenila de P-4.

## Esquema S



Etapa A: 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina (88 mL, 0,52 mol) foi adicionado em uma solução resfriada (-78 °C) de n-BuLi (188 mL, 2,5 M em hexano, 0,47 mol) em THF anidro (1 L), e a solução foi agitada por 30 minutos. Composto S-1 (60 g, 0,47 mol) foi adicionado em porções e a mistura agitada a -78 °C por 2,5 horas. A solução de reação foi vertida em gelo seco e aqueceu naturalmente até r.t. A mistura de reação foi extraída com água e a camada aquosa foi acidificada para pH-3-4 com 2 N HCl. O produto foi extraído com éter (3 x 1L). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (250 mL) e salmoura (250 mL), então secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas em baixa pressão para disponibilizar composto S-2 (RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD), δ: 8,31 ppm (1H); 8,10 ppm (1H); 3,71 ppm (1H); 2,35 ppm (3H)).

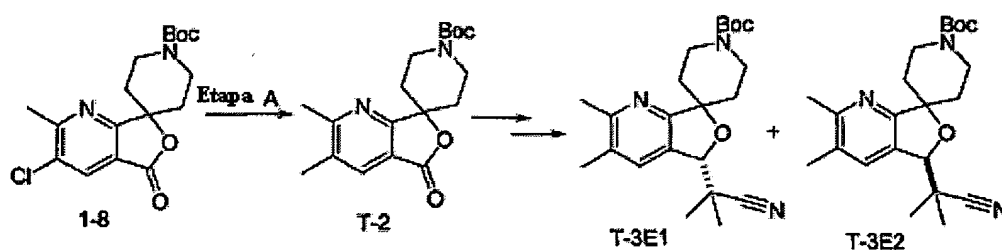
Etapa B: A uma solução resfriada (0 °C) de composto S-2 (4,3 g, 25 mmol) em MeOH (75 mL) foi adicionado gota-a-gota ácido sulfúrico concentrado (5 mL). A mistura de reação resultante foi aquecida a refluxo por 3 horas. Depois de resfriar para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada e o resíduo resultante foi particionado entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) e água (50 mL). O fase aquosa foi neutralizada para pH -7 com NaHCO<sub>3</sub>, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 40 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para disponibilizar o composto S-3 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>=186), que foi usado na etapa seguinte sem purificação

adicional.

Etapa C: Uma mistura do composto S-3 (10 g, 54 mmol), carboxilato de terc-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2 il)-3,6-diidropiridina-1(2H)- (17 g, 55 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,2 g, 162 mmol), água (50 mL) e DMF (150 mL) foi desgaseificada por 15 minutos e então lavada com nitrogênio. Então PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1,38 g, 1,9 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 80 °C por 15 horas. Depois de resfriar para temperatura ambiente, a mistura foi particionada entre acetato de etila (250 mL) e água (200 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (0 % a 20 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar composto S-4 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>=333).

Seguindo em procedimento análogo ao procedimento do exemplo 1 a seguir, S-4 foi convertido a S-5 e os dois enantiômeros foram separados para dar compostos S-5E1 e S-5E2,

Esquema T

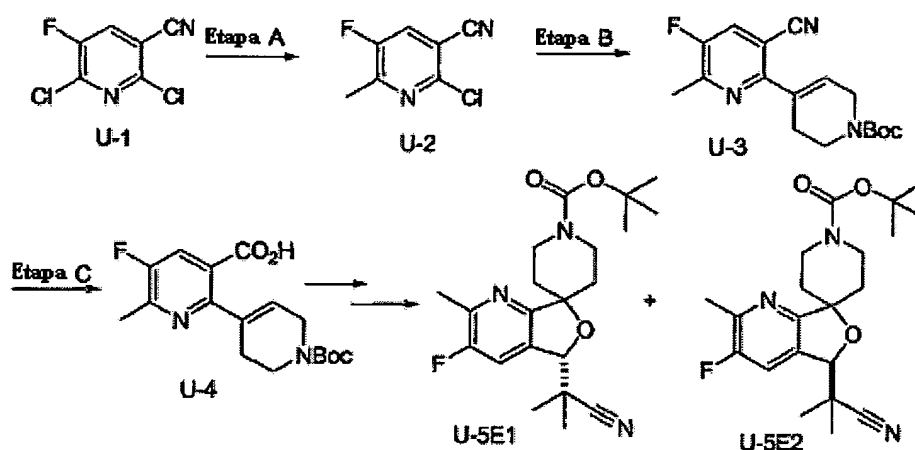


Etapa A: A uma mistura do composto 1-8 (8 g, 22,7 mmol), trimetil boroxina (7,7 mL, 27,24 mmol, 50 % em THF, 1,2 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,4 g, 68,1 mmol, 3eq.), e dioxano (200 mL) foi adicionado Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,36 g, 2,04 mmol). A mistura de reação foi refluxada durante toda a noite, então resfriada a temperatura ambiente e particionada entre acetato de etila (300 mL) e água (100 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída por acetato de etila (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas

foram lavadas com água, salmoura, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna para disponibilizar o produto T-2 ( $m/z$  (ES) ( $M+H$ )}=333).

Seguindo um procedimento análogo ao procedimento do exemplo 1 a seguir, T-2 foi convertido a T-3 e os dois enantiômeros foram separados para dar compostos T-3E1 e T-3E2,

#### Esquema U



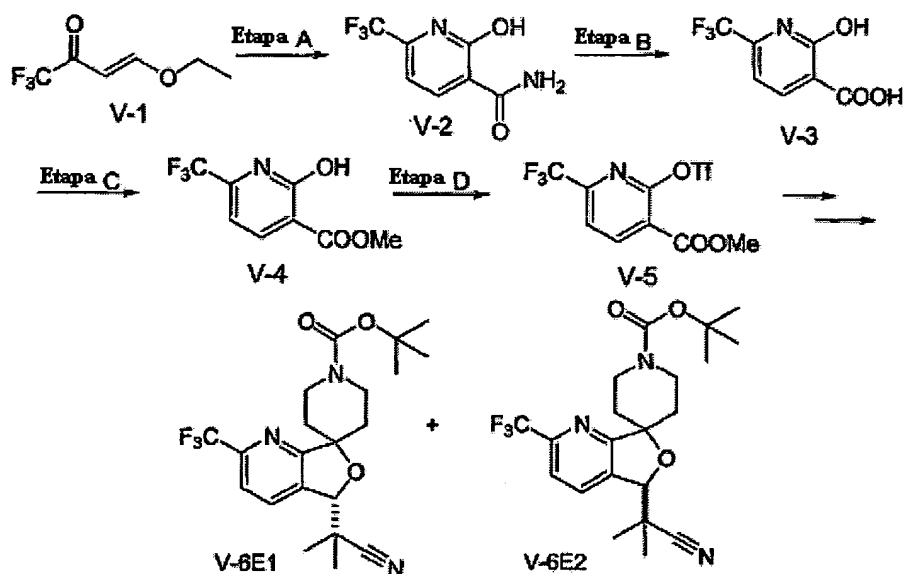
Etapa A: A uma mistura do composto U-1 (10 g, 52,6 mmol),  $\text{MeB(OH)}_2$  (3,16 g, 52,6 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (16,8 g, 158 mmol), e  $\text{PdCl}_2\text{dppf}$  (1,9 g, 2,64 mmol) foram adicionados gota-a-gota  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL) e DMF (80 mL). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C por 3 horas, então filtrada através de uma camada delgada de Celite® e lavada com acetato de etila (200 mL). O filtrado foi particionado entre  $\text{H}_2\text{O}$  (200 mL) e acetato de etila (400 mL); a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 X 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas, concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia para disponibilizar produto U-2 ( $m/z$  (ES) ( $M+H$ )}= 171 ).

Etapa B: A uma solução do composto U-2 (5,6 g, 33mmol), - 1(2H)-carboxilato de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)-3,6-diidropiridina terc-butila (12,2 g, 40 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10,5 g, 99mmol) e

PdCl<sub>2</sub>dppf(1,2 g, 1,65mmol) foi adicionado gota-a-gota H<sub>2</sub>O (50 mL) e DMF (100 mL). A mistura foi aquecida a 80 °C em um banho de óleo durante toda a noite, então filtrada e H<sub>2</sub>O (200 mL) e acetato de etila (400 mL) foram adicionados. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 X 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna para disponibilizar composto U-3 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 318).

Etapa C: Uma mistura do composto U-3 e HCl concentrado em um vaso selado foi aquecida em um banho de óleo de 100 °C por 15 horas. A mistura foi então lavada em acetonitrila (50 mL) e concentrada para dar um resíduo. O resíduo foi dissolvido em dioxano (25 mL) e NaOH (5N, 10 mL), e (Boc)<sub>2</sub>O foi adicionado em uma porção. A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, então diluída com acetato de etila (25 mL). A mistura foi acidificada para pH=3 com HCl concentrado. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída por acetato de etila (3 x20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para disponibilizar produto bruto U-4 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 337) que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional. Seguindo um procedimento análogo ao procedimento do exemplo 1 a seguir, U-4 foi convertido a U-5 e os dois enantiômeros foram separados para dar compostos U-5E1 e U-5E2,

## Esquema V



Etapa A: A uma solução de metanol anidro (50 mL), solução de metóxido de sódio/metanol (61,47 mmol) e malonamida (4,50 g, 44,08 mmol) foi adicionado (E)-4-etóxi-1,1,1-trifluor-3-buten-2-ona V-1 (7,781 g, 46,28 mmol) e a mistura foi aquecida a refluxo por 2 horas. Quando a reação foi temperada adicionando água e o pH da camada aquosa foi ajustado para pH 1-3 com HCl. A mistura foi concentrada para dar composto V-2 ( $m/z$  (ES) ( $M+H$ ) $^{+}=207$ ), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa B: Uma mistura do composto V-2 (5,87 g, 28,48 mmol) e HCl concentrado (50 mL) foi aquecido para 103 °C por 2 horas, então concentrada e o resíduo resultante V-3 ( $m/z$  (ES) ( $M+H$ ) $^{+}=208$ ) foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

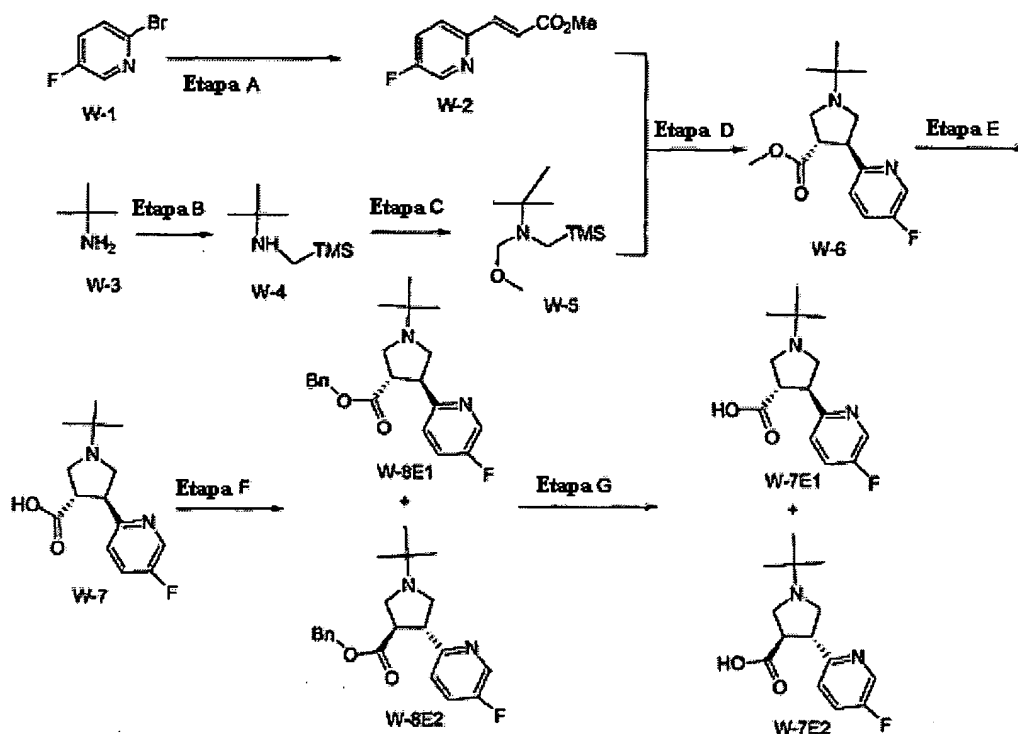
Etapa C: Uma solução do composto V-3 (5,89 g, 28,44 mmol) em MeOH (60 mL) foi resfriada em banho de gelo, então H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (Conc., 5 mL) foi adicionado gota-a-gota durante 5 minutos. A mistura de reação resultante foi aquecida a 70 °C por 15 horas, então o solvente foi removido e o resíduo resultante foi particionado entre água (100 mL) e acetato de etila (200 mL). A camada orgânica foi separada e camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para dar

composto V-4 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+= 222$ ), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

5 Etapa D: Uma mistura do composto V-4 (5,80 g, 26,23 mmol), cloreto de metileno (50 mL), DMAP (0,32 g, 2,63 mmol) e trietil amina (3,19 g, 31,47 mmol) foi resfriada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Então anidrido trifluorometanossulfônico (8,66 g, 30,69 mmol) foi adicionado gota-a-gota durante 5 minutos. A mistura de reação resultante foi agitada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 30 min, então aquecida naturalmente até  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  e agitada por 2 horas. A mistura de reação foi então vertida em água gelada (50 mL). A camada orgânica foi  
10 separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por MPLC (65M, 0 a 10 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar produto V-5 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+= 354$ ).

15 Seguindo um procedimento análogo ao procedimento do exemplo 1 a seguir, V-5 foi convertido a V-6 e os dois enantiômeros foram separados para dar compostos V-6E1 e V-6E2.

## Esquema W



Etapa A: Uma suspensão de 2-bromo-5-fluoropiridina W-1 (9,0 g, 68,4 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5 g, 6,84 mmol), iodeto de tetrabutilamônio (30 g, 82 mmol) e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28 g, 205 mol) em N,N-dimetilformida (130 mL) foi desgaseificada por meio de três ciclos de ingresso de vácuo/nitrogênio, e então acrilato de metila (17,6 g, 205 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 100 °C durante toda a noite, então água foi adicionada e a camada aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 100 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (0 % a 5 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar o produto W-2,

Etapa B: A uma solução de t-butilamina W-3 (100 g, 1,36 mol) em DMSO (60 mL) foi adicionado clorometilsilano (83,8 g, 0,68 mol). A mistura foi refluxada a 100 °C durante toda a noite, e então temperada com água. A camada aquosa foi extraída com Et<sub>2</sub>O (3 x 100 ml), e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com 1 % de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi destilado a 130 ~

135 °C em pressão normal para obter W-4 na forma de um líquido incolor.

Etapa C: A uma solução 0 °C de formaldeído aquoso 37 % (7,2 g, 88,7 mmol) (ajustado para pH-8 com 10 % de NaOH aquoso) foi adicionado gota-a-gota W-4 (10 g, 62,9mmol). Depois da agitação por 10 min a 0 °C, 7,4 mL de metanol foi adicionado em uma porção. Carbonato de potássio (4,9 g) foi adicionado à mistura para absorver a fase aquosa. A mistura foi agitada a 0 °C por 1 hora, então a fase aquosa foi decantada, e mais 2,5 g de carbonato de potássio foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante toda a noite. Éter foi adicionado à mistura e a solução foi seca sobre carbonato de potássio, filtrada e concentrada a 10 °C em baixa pressão. O resíduo foi destilado em baixa pressão (-20 mmHg) para dar W-5.

Etapa D: A uma solução de W-2 (0,6 g, 3,33 mmol) e W-5 (2,03 g 9,99 mmol) em diclorometano (20 mL) foi adicionado gota-a-gota TFA (2,2g, 19 mmol). A mistura foi aquecida até 80 °C e agitada durante toda a noite. Depois de resfriar para temperatura ambiente, os solventes foram removidos em baixa pressão. O resíduo resultante foi temperado com NaHCO<sub>3</sub> saturada, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (0 % a 4 % metanol em diclorometano) para disponibilizar o produto W-6.

Etapa E: O composto W-6 (3,0 g, 10,7 mmol) foi tratado em THF-H<sub>2</sub>O (1:1, 10,6 mL) com LiOH.H<sub>2</sub>O (1,35 g, 32,1 mmol) em temperatura ambiente por 6 horas. A mistura foi então concentrada para remover tetraidrofurano, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (2x). A camada aquosa foi acidificada com 1M HCl para pH-4 e extraída com EtOAc (4x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para obter W-7, ácido 1-terc-

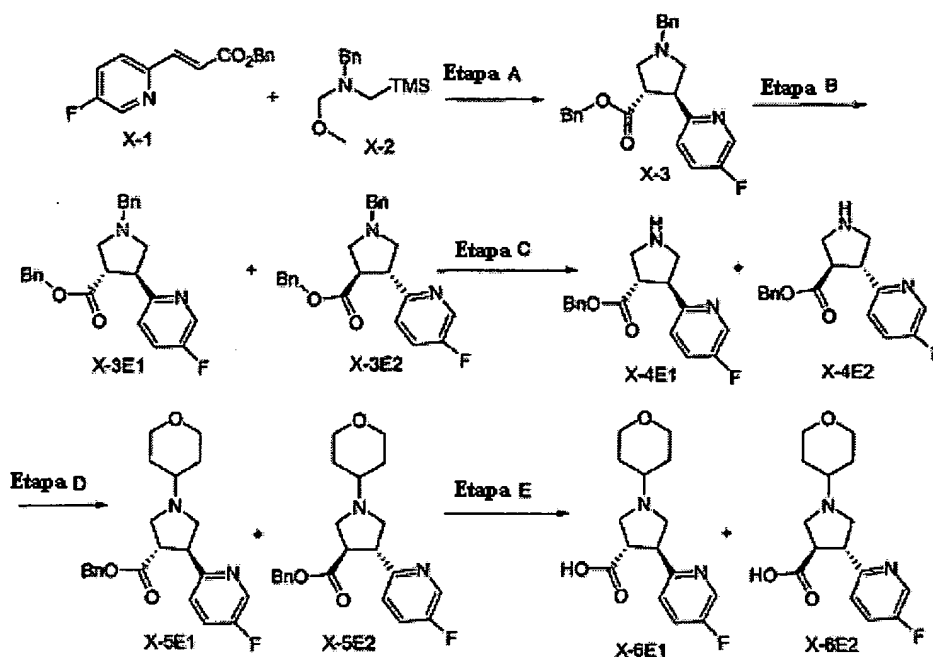
butil-4-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidina-3- carboxílico. RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, MeOD, ppm)  $\delta$ : 8,35-8,36 (d,  $J$ = 3,2 Hz, 1H), 7,43-7,51 (m, 2H), 3,81-3,84 (m, 1H), 3,47-3,55 (m, 2H), 3,27-3,36 (m, 2H), 3,14-3,17(m, 1H), 1,43 (s, 9H).

5 Etapa F: Uma suspensão de W-7 (4,0 g, 15,0 mmol) e NaOH (0,9 g, 15,1 mmol) em N, N-dimetilformida (100 mL) foi agitada por 10 min, e então brometo de benzila (3,56 mL, 30 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 15 horas, então diluída com EtOAc e lavada com água (3x). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca e concentrada para obter  
10 mistura racêmica trans, que foram separadas por HPLC quiral para disponibilizar W-8E1 e W-8E2, RMN  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$ : 8,38-8,39 (d,  $J$ = 4,0Hz, 1H), 7,17-7,32 (m, 7H), 5,07-45,09 (q, 2H), 3,74-3,77 (q, 1H), 3,44-3,46 (q, 1H), 3,13-3,20 (m, 3H), 2,85-2,88 (m, 1H), 1,10 (s, 9H).

15 Etapa G: Composto W-8E1 (0,9 g, 2,53 mmol) em THF (20 mL) foi hidrogenado a pressão normal em temperatura ambiente com paládio-em-carvão (0,1 g) catalisador. Depois da agitação durante toda a noite, o catalisador foi filtrado e o filtrado foi evaporado para disponibilizar o composto alvo W-7E1, RMN  $^1\text{H}$  (400MHz, MeOD, ppm)  $\delta$ : 8,44-8,45(d,  $J$ = 3,6Hz, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 3,90-4,00 (q, 1H), 3,62-3,77 (m, 4H), 3,18-  
20 3,20 (q, 1H), 1,43 (s, 9H).

W-7E2 foi preparado usando o mesmo procedimento que para W-7E1,

## Esquema X



Etapa A: A uma solução de X-1 (3,3g, 12,8 mmol, preparada usando um procedimento análogo ao procedimento para preparar W-2) e X-2 (6,08g, 25,9 mmol preparado usando um procedimento análogo ao procedimento para preparar W-5) in DCM (200mL) foi adicionado TFA gota-a-gota (13,1g, 115,2 mmol). A mistura agitada em um tubo selado a 80 °C durante toda a noite. Depois de resfriar para temperatura ambiente, solventes foram removidos em baixa pressão. O resíduo foi temperado com NaHCO<sub>3</sub> saturada, e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (0 % a 4 % metanol em DCM) para disponibilizar o produto X-3 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 391) na forma de uma mistura racêmica.

Etapa B: A mistura racêmica do produto X-3 da etapa A foi separada em dois enantiômeros únicos por coluna AD quiral usando 30 % de etanol em hexano para disponibilizar X-3E1 (RT = 15,8 min em coluna AD-H quiral usando 30 % de etanol em hexano) e X-3E2 (RT = 18,0 minutos em coluna AD-H quiral usando 30 % de etanol em hexano).

Etapa C: A um frasco de fundo redondo com pescoço de 25

mL foi carregado X-3E1 (300 mg, 0,768 mmol) e 1,2-dicloroetano (3 mL). Então cloroformiato de 1-cloroetila (220 mg, 1,537 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi aquecida a 90 °C por 6 horas. Depois de resfriar para temperatura ambiente, metanol (2 mL) foi adicionado e a mistura resultante  
5 foi aquecida a 85 °C por 30 min. Então a mistura foi concentrada e co-evaporada com tolueno três vezes para disponibilizar produto X-4E1 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 301) que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

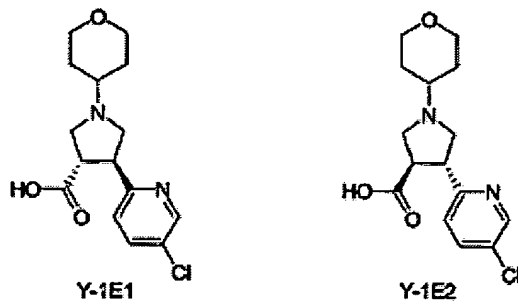
Usando o mesmo procedimento que na etapa C, X-4E2 (m/z  
10 (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 301) foi preparado.

Etapa D: A um frasco de fundo redondo com pescoço de 25 mL foi carregado X-4E1 (0,231 g, 0,769 mmol), tetraidro-4-piranona (0,385 g, 3,846 mmol), cloreto de metileno (6 mL), peneira molecular 4A (1g). Então triacetoxiboroidreto de sódio (1,304 g, 6,153 mmol) foi adicionado e a  
15 mistura foi agitada em temperatura ambiente por 72 horas. A mistura foi então filtrada através de uma camada delgada de celite e lavada com acetato de etila (4x5 mL). O filtrado foi então lavado com água, seco sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrado e concentrado. O resíduo resultante foi purificado por MPLC (40 g sílica gel, 0 a 50 % de acetato de etila em hexano e então 5 % de MeOH em  
20 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para disponibilizar produto X-5E1 na forma de um óleo (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 385). Usando o mesmo procedimento que na etapa D, X-5E2 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 385) foi preparado.

Etapa E: Um frasco de fundo redondo de 25 mL foi carregado com X-5E1 (0,211 g, 0,549 mol), EtOAc (4 mL) e Pd/C (10 %, 60 mg). O  
25 sistema foi evacuado e recarregado com hidrogênio quatro vezes e então a mistura de reação foi agitada em uma atmosfera de nitrogênio por 15 horas durante toda a noite. A mistura foi então filtrada através de uma camada delgada de celite e lavada com acetato de etila (3x4 mL), e concentrada para disponibilizar produto X-5E1 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 295).

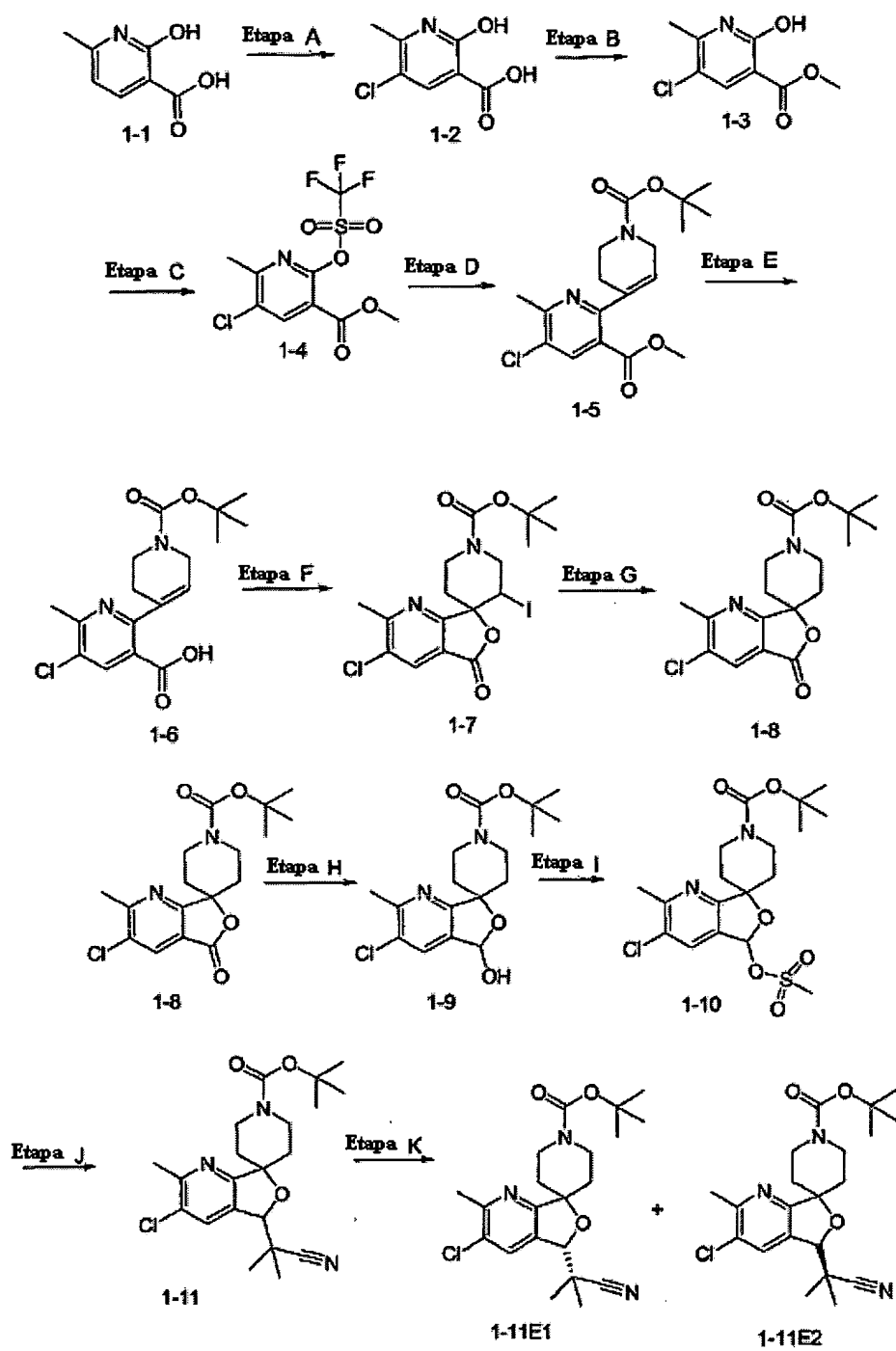
Usando o mesmo procedimento que na etapa E, X-6E2 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+= 295$ ) foi preparado.

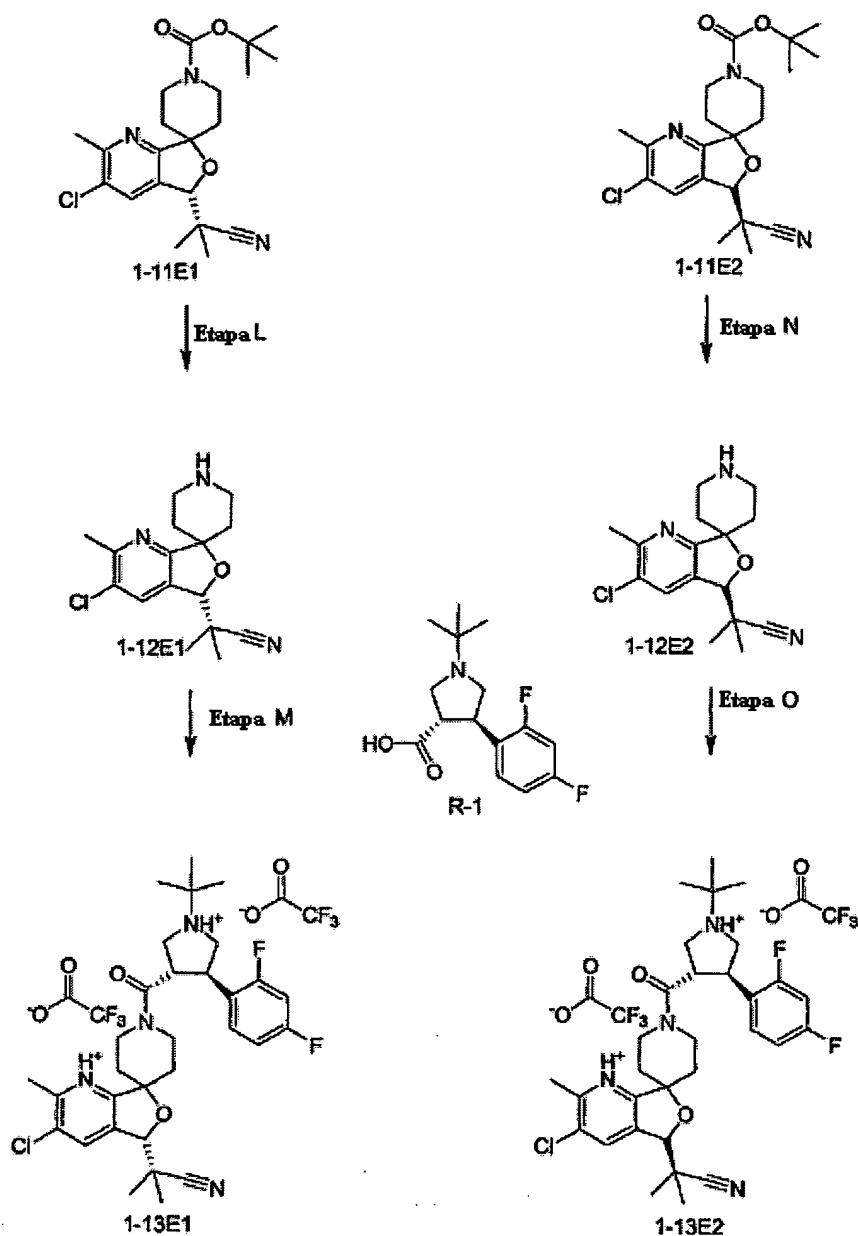
#### Esquema Y



5 Intermediário Y-1E1 e Y-1E2 foram preparados usando um procedimento sintético análogo ao procedimento do esquema X usando o análogo 5-cloro-2-bromopiridina de NR-1.

#### EXEMPLO 1





Etapa A: Uma solução de NaOCl (1,2 L, de 5 %) foi resfriada a 0 °C em banho de gelo. Ácido 2-hidróxi-6-metilpiridina-3- carboxílico 1-1 (100 g, 0,65mol) foi adicionado m pequenas porções. A mistura homogênea resultante foi agitada a 0 °C por 1 hora e então a 10 °C por 5 horas. Uma outra

5 porção de NaOCl (300 mL, de 5 %) foi adicionada a 0 °C e a mistura foi agitada a 10 °C durante toda a noite. A solução foi acidificada para pH = 1 com 12 N HCl, e o sólido resultante foi filtrado, lavado com água e seco em forno para disponibilizar produto sólido branco 1-2 (m/z (ES) (M+H)+ = 188).

Etapa B: A uma solução do composto 1-2 (9,9 g, 53 mmol) em

10 MeOH (150 mL) foi adicionado gota-a-gota ácido sulfúrico (10 mL) durante

5 min. A mistura de reação resultante foi aquecida a refluxo por 3 horas. Depois de resfriar para temperatura ambiente, a mistura foi concentrada para dar um resíduo, que foi particionado entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 mL) e água (100 mL).  $\text{NaHCO}_3$  foi adicionado até que a camada aquosa ficasse neutra ( $\text{pH} = 7$ ). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas para disponibilizar produto sólido branco 1-3 ( $m/z$  (ES)  $(\text{M}+\text{H})^+= 202$ ) que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

10                    Etapa C: Uma mistura de 5-cloro-2-hidróxi-6-metilpiridina-3-carboxilato de metila 1-3 (10,32 g, 51,2 mmol), cloreto de metileno (50 mL), DMAP (0,625 g, 5,12 mmol) e trietil amina (6,21 g, 614 mmol) foi resfriada a  $-78^\circ\text{C}$ . Então anidrido trifluorometanossulfônico (16,90 g, 59,89 mmol) foi adicionado gota-a-gota durante 5 min. A mistura de reação resultante foi agitada a  $-78^\circ\text{C}$  por 30 minutos, então aquecida naturalmente até  $0^\circ\text{C}$  e agitada por 2 horas. A mistura de reação foi vertida em água gelada (50 mL). A camada orgânica resultante foi separada e a camada aquosa foi extraída por acetato de etila (3x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por MPLC (65M, 0 a 10 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar produto sólido branco 1-4 ( $m/z$  (ES)  $(\text{M}+\text{H})^+=334$ ).

25                    Etapa D: A uma mistura do composto C-4 (13,9 g, 41,7 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)-3,6-diidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (13,6 g, 44 mmol, preparado da forma descrita em Rohr, M; etc. Heterocycles 1996, 43, 2131), carbonato de sódio (13,25 g, 0,125 mol),  $\text{H}_2\text{O}$  (40 mL) e DMF (120 mL) foi adicionado  $\text{PdC}_{12}(\text{dppf})$  (1,07g, 1,46 mmol). A mistura de reação foi aquecida a  $80^\circ\text{C}$  por 15 horas, então resfriada a temperatura ambiente e particionada entre

acetato de etila (200 mL) e água (100 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas em água, salmoura, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (0 % a 20 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar o produto sólido branco 1-5 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+ = 367$ ).

Etapa E: Uma mistura do composto 1-5 (10,9g, 29,8 mmol), MeOH (47 mL) e NaOH (5N, 6,55g em 31 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ ) foi aquecida para 60 °C por 1 hora. Então a mistura de reação foi concentrada a metade do volume. Depois de a mistura ser acidificada para pH = 2 com HCl concentrado, a mistura foi extraída com acetato de etila (3x 35 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas para disponibilizar produto sólido branco 1-6 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+ = 353$ ) que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa F: A uma solução do composto 1-6 (4,38 g, 12,4 mmol) juntamente com  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 mL) e  $\text{NaHCO}_3$  (sat, 150 mL) foi adicionado gota-a-gota uma solução de  $\text{I}_2$  (4,09 g, 16,02 mmol) e KI (10,29 g, 62,01 mmol) em água (60 mL) durante 30 min. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 18 horas, então acetato de etila (600 mL) foi adicionado, seguido por uma solução de  $\text{NaS}_2\text{O}_4$  (15 %, 60 mL). A mistura foi agitada por 20 minutos, então a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas para disponibilizar produto sólido branco 1-7 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+ = 479$ ) que foi usado diretamente na etapa seguinte.

Etapa G: Uma mistura do composto 1-7 (5,00 g, 10,44 mmol), AIBN (0,086 g, 0,55 mmol) e tolueno (40 mL) foi aquecida para 80 °C e agitada ao mesmo tempo em que  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (9,00 g, 20,9 mmol) foi adicionado gota-a-gota. Então mistura foi aquecida em um banho de óleo de 80 °C por 3

horas, então concentrada. O resíduo resultante foi purificado por MPLC (65M, 0 a 25 % de acetato de etila em hexano com 20 volume de coluna) para disponibilizar produto sólido branco 1-8 (m/z ES) (M+H)<sup>+</sup> = 353).

5 Etapa H: Uma solução do composto 1-8 (3,32g, 9,41  $\mu$ mol) e tolueno (10 mL) foi resfriada a -78°C, então uma solução de DIBAL em tolueno (1M, 21,64 mmol) foi adicionado gota-a-gota durante 20 minutos. A mistura de reação foi agitada a -78 °C por 2 horas, então temperada pela adição de metanol (1 mL), seguido por água (20 mL) e NaOH (5N, 6 mL). A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (3x 50 mL) e as fases orgânicas  
10 combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para o produto sólido branco 1-9 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup> = 355).

Etapa I: A uma mistura de 1-9 (0,402g, 1,13 mmol), cloreto de metileno (5 mL) e TEA (0,344g, 3,40 mmol) foi adicionado gota-a-gota cloreto de metanossulfonila (0,195 g, 1,70 mmol) durante 1 min. A mistura de  
15 reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então concentrada, seca em vácuo e usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa J: Uma solução de THF (6 mL) foi resfriada a -78 °C, LDA (2,0 M em THF/tolueno, 4,6 mL, 10,2 mmol) foi adicionado, seguido  
20 pela adição gota-a-gota de isobutilnitrila (0,782 g, 11,32 mmol) durante 5 min. A mistura de reação foi agitada a -78 °C por 30 min, então uma solução de 1-10 (0,490 g, 1,13 mmol) em THF (6 mL) foi adicionada gota-a-gota durante 5 min. A mistura de reação resultante foi agitada a -78 °C por 1 hora, então temperada com HCl saturado (5 mL). A camada orgânica foi separada e  
25 a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por MPLC (25S, 10 a 25 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar produto 1-11 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup> = 406).

Etapa K: A separação quiral da mistura de enantiômeros 1-11 para dar os dois enantiômeros individuais 1-11E1 e 1-11E2 foi alcançada usando uma coluna AD quiral preparativa com 2 % de EtOH em heptano como o solvente de eluição para disponibilizar 1-11E1 (10,31 min, 4 % de EtOH em heptano na coluna AD-H quiral, m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 406) e 1-11E2 (31,13 min, 4 % EtOH em heptano na coluna AD-H quiral, m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 406).

Etapa L: Uma mistura do composto 1-11E1 (0,020 g, 0,049 mmol) e HCl(Conc. 0,5 mL) em metanol (1mL) foi agitada a 40 °C por 30 min. Então a mistura foi concentrada e o resíduo resultante foi co-evaporado com tolueno três vezes para disponibilizar composto 1-12E1 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 306).

Etapa M: A uma mistura do composto 1-12E1 (0,049 mmol), ácido R-1 (0,014 g, 0,049 mmol) e base de Hunig (0,032 g, 0,246 mmol) foram adicionados HOAT (0,007 g, 0,049 mmol) e HATU (0,026 g, 0,069 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então concentrada e o resíduo foi dissolvido em metanol (1 mL), filtrado através de uma seringa filtrado e lavado com metanol (2 mL). O filtrado foi concentrado e o resíduo resultante foi purificado por RP HPLC (Coluna YMC, 20 % a 80 % acetonitrila em água) para disponibilizar o sal de TFA do composto 1-13E1 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 571).

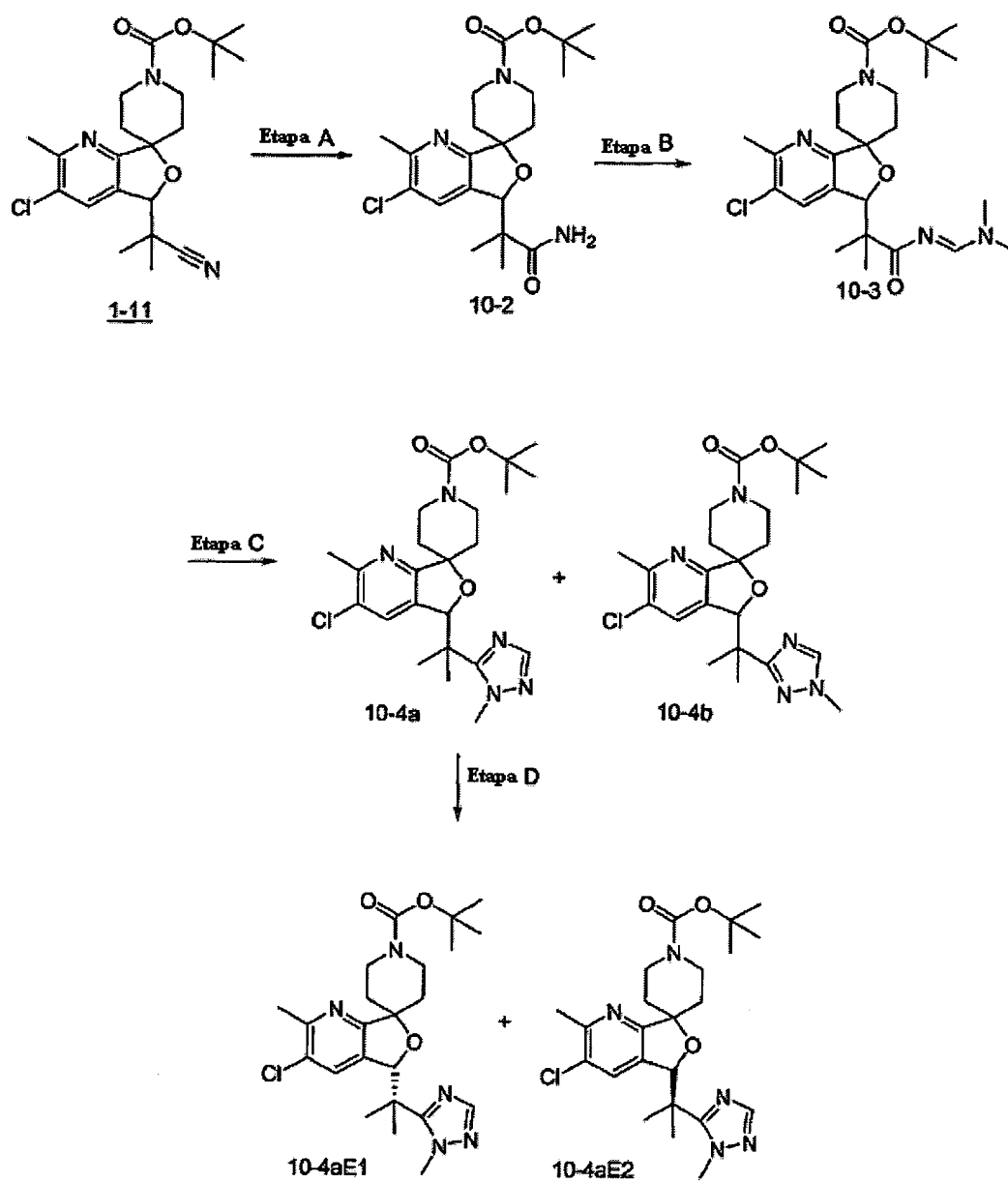
Etapa N: Usando um procedimento similar ao procedimento do exemplo 1, etapa L, 1-12E2 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 306) foi preparado.

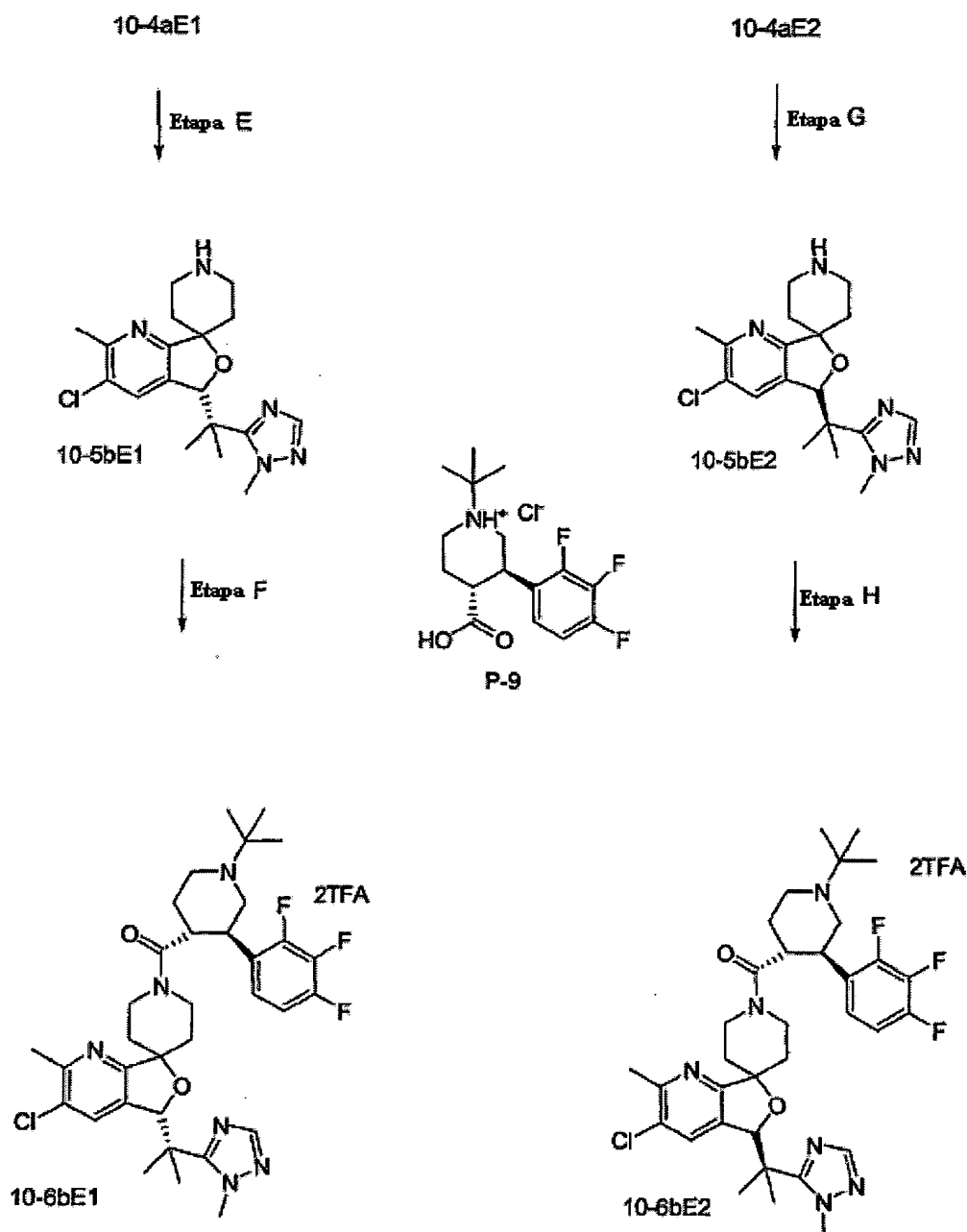
Etapa O: Usando um procedimento similar ao procedimento do exemplo 1, etapa M, 1-13E2 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 571) foi preparado.

Seguindo um procedimento análogo ao procedimento descrito no exemplo 1 e os reagentes apropriados, os seguintes compostos foram preparados:

| Exemplo | R <sup>4b</sup> | R <sup>4a</sup> | R1                  | R <sup>10</sup> | D1 ou D2 | Íon originário m/z - (M+H) |
|---------|-----------------|-----------------|---------------------|-----------------|----------|----------------------------|
| 2       | Me              | Cl              | t-Butila            | F               | D1       | 589                        |
| 3       | Me              | Cl              | t-Butila            | F               | D2       | 589                        |
| 4       | Me              | Cl              | 4-tetraidro-piranil | H               | D1       | 599                        |
| 5       | Me              | Cl              | Hidroxi-t-butila    | H               | D1       | 587                        |
| 6       | CF3             | H               | 4-tetraidro-piranil | H               | D1       | 619                        |
| 7       | Me              | F               | t-Butila            | H               | D1       | 555                        |
| 8       | Me              | F               | t-Butila1           | H               | D2       | 555                        |
| 9       | Me              | F               | 4-tetraidro-piranil | H               | D1       | 583                        |

## EXEMPLO 10





5 Etapa A: Uma mistura do composto 1-11 (13,71g, 33,77 mmol), hidróxido de potássio (17,06 g, 304 mmol), isopropanol (170 mL) e água (17 mL) em um vaso selado foi aquecida em um banho de óleo de 85 °C por 15 horas. A mistura foi então resfriada a 0 °C em um banho de água gelada e agitada por 30 minutos. O sólido resultante foi filtrado e lavado com isopropanol (20 mL) e água (20 mL, x 2). O filtrado foi concentrado ao volume de água e o sólido foi filtrado e lavado com água (3x). As duas colheitas de sólido branco foram combinadas para disponibilizar produto 10-2 (m/z (ES) (M+H)+ = 424).

Etapa B: Uma mistura do composto 10-2 (9,10 g, 21,46 mmol) e N,N-dimetilaforamida dimetil acetal foi aquecida em um banho de óleo de 120 °C por 1 hora. Depois de resfriar para temperatura ambiente, o excesso DMF-DMA foi removido por evaporação rotatória e o resíduo foi seco por co-evaporação com tolueno três vezes para disponibilizar produto de óleo pegajoso 10-3 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+= 449$ ) que é usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa C: Uma mistura do composto 10-3 (10,28 g, 21,47 mmol) e HOAc (50 mL) foi resfriada a 0 °C, então metil hidrazina (1,088 g, 23,61 mmol) foi adicionado gota-a-gota em 1 minuto mediante agitação vigorosa. A mistura de reação resultante foi aquecida para 95 °C por 1 hora. Depois de resfriar para temperatura ambiente, o solvente foi removido e o resíduo resultante foi particionado entre acetato de etila (200 mL) e NaHCO<sub>3</sub> saturada (100 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi então purificado por MPLC (65M coluna, 0 a 60 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar composto 10-4a ( $R_f = 0,4$  em acetato de etila:hexano=3:2,  $m/z$  (ES)  $(M+H)^+= 462$ ) e composto 10-4b ( $R_f = 0,15$  em acetato de etila:hexano=3:2,  $m/z$  (ES)  $(M+H)^+= 462$ ).

Etapa D: A mistura enantiomérica do composto 10-4a foi dissolvida em 50 % de IPA em heptano, carregada em coluna AD ChiralPak e eluída com 7 % de EtOH em heptano para disponibilizar dois enantiômeros, 10-4aE1 ( $RT = 15,40$  minutos em 7 % de EtOH em heptano em coluna AD quiral,  $m/z$  (ES)  $(M+H)^+= 462$ ) e 10-4aE2 ( $RT = 22,12$  minutos em 7 % de EtOH em heptano em coluna AD quiral,  $m/z$  (ES)  $(M+H)^+= 462$ ).

Etapa E: Uma mistura do composto 10-4aE1 (0,016 g, 0,035 mmol) e HCl concentrado (0,5 mL) em metanol (1 mL) foi agitada a 40 °C

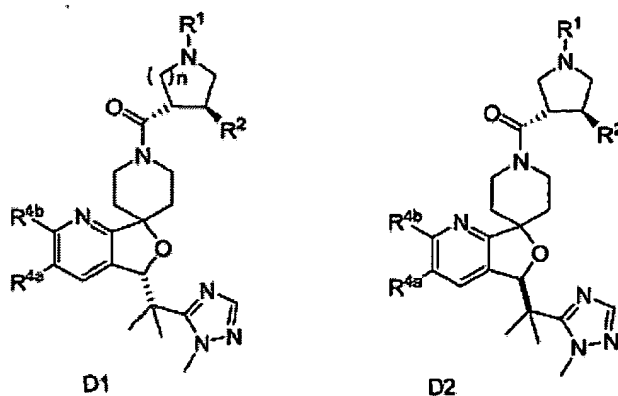
por 30 min. A mistura foi então concentrada e o resíduo foi co-evaporado com tolueno três vezes para disponibilizar composto 10-5aE1 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+=362$ ).

5 Etapa F: A uma mistura do composto 10-5aE1 (0,035 mmol), ácido P-9 (0,016 g, 0,045 mmol) e base de Hunig (0,022 g, 0,173 mmol) foi adicionado HOAT (0,005 g, 0,035 mmol) e HATU (0,018 g, 0,048 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol (1 mL), filtrado através de uma seringa e lavado com metanol (2 mL). O filtrado foi  
10 concentrado e o resíduo resultante foi purificado por RP HPLC (coluna YMC, 20 % a 80 % de acetonitrila em água) para disponibilizar o sal TFA do composto 10-6aE1 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+=659$ ).

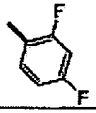
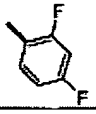
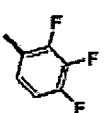
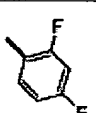
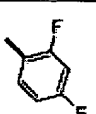
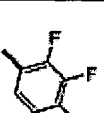
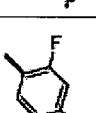
Etapa G: O procedimento similar à etapa E foi aplicado para a preparação de 10-5aE2 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+=362$ ).

15 Etapa H: O procedimento similar à etapa F foi aplicado para a preparação de 10-6E2 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+=659$ ).

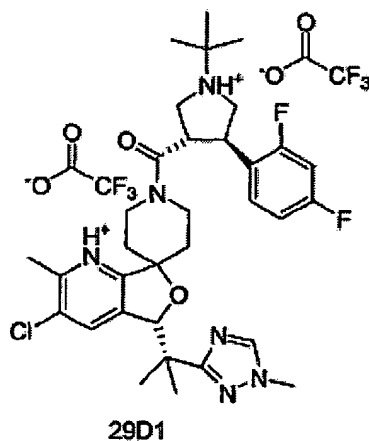
Seguindo um procedimento análogo ao procedimento descrito no exemplo 10 e os reagentes apropriados, os seguintes compostos foram preparados:



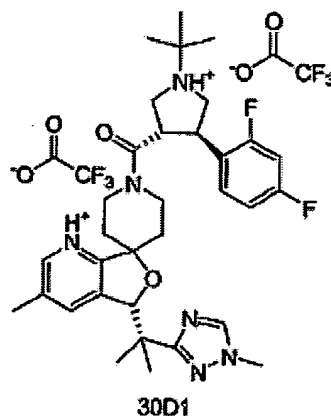
| Exemplo | R <sup>4b</sup> | R <sup>4a</sup> | R <sup>1</sup>           | R <sup>2</sup> | n | D1 ou D2 | Íon originário m/z<br>-<br>(M+H) |
|---------|-----------------|-----------------|--------------------------|----------------|---|----------|----------------------------------|
| 11      | Me              | Cl              | 4-Tetraidro-<br>Piranila |                | 1 | D1       | 655                              |
| 12      | Me              | Cl              | t-Butila                 |                | 1 | D1       | 627                              |
| 13      | Me              | Cl              | t-Butila                 |                | 1 | D2       | 627                              |
| 14      | Me              | Cl              | Hidróxi-t-<br>Butila     |                | 1 | D1       | 643                              |
| 15      | H               | Me              | t-Butila                 |                | 1 | D1       | 593                              |
| 16      | H               | Me              | t-Butila                 |                | 1 | D1       | 609                              |
| 17      | Me              | Cl              | t-Butila                 |                | 1 | D1       | 643                              |
| 18      | Me              | Me              | t-Butila                 |                | 1 | D1       | 607                              |
| 19      | Me              | Me              | t-Butila                 |                | 1 | D1       | 623                              |
| 20      | CF <sub>3</sub> | H               | t-Butila                 |                | 1 | D1       | 647                              |
| 21      | Me              | Me              | t-Butila                 |                | 2 | D1       | 639                              |

|    |                 |    |                          |                                                                                    |   |    |     |
|----|-----------------|----|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---|----|-----|
| 22 | CF <sub>3</sub> | H  | t-Butila                 |   | 1 | D2 | 647 |
| 23 | Me              | F  | t-Butila                 |   | 1 | D1 | 611 |
| 24 | Me              | F  | t-Butila                 |   | 2 | D1 | 643 |
| 25 | Me              | F  | 4-tetraidro-<br>piranila |   | 1 | D1 | 639 |
| 26 | Me              | Cl | t-Butila                 |   | 2 | D1 | 641 |
| 27 | Me              | Cl | t-Butila                 |   | 1 | D1 | 645 |
| 28 | Me              | Cl | t-Butila                 |  | 2 | D1 | 657 |

## EXEMPLO 29

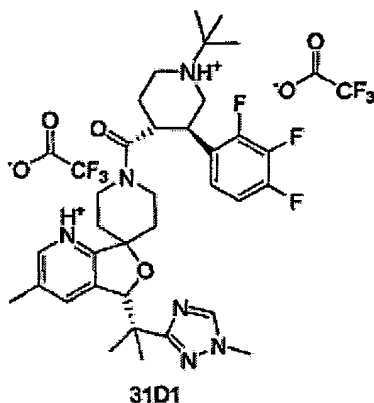


Composto 29D1 foi preparado seguindo um procedimento análogo ao procedimento descrito no exemplo 10 e usando os reagentes apropriados.



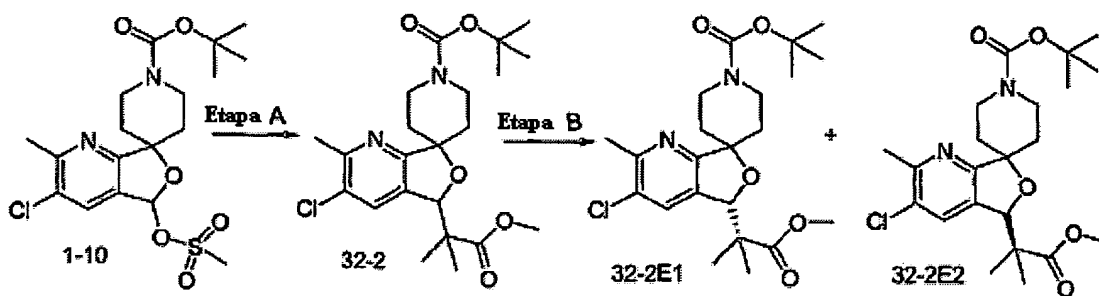
Composto 20D1 foi preparado seguindo um procedimento análogo ao procedimento descrito no exemplo 10 e usando os reagentes apropriados.

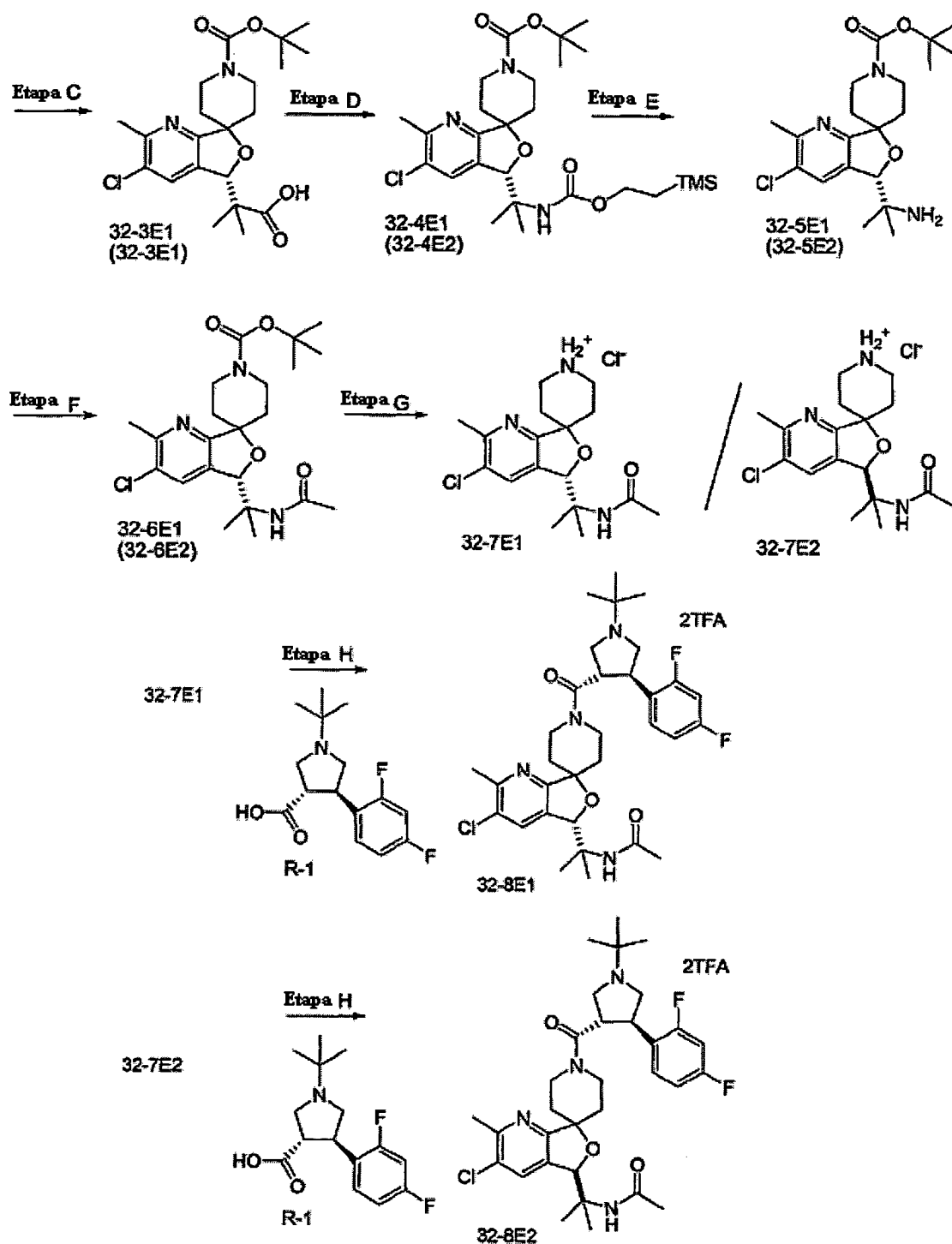
### EXEMPLO 31



5 Composto 31D1 foi preparado seguindo um procedimento análogo ao procedimento descrito no exemplo 10 e usando os reagentes apropriados.

### EXEMPLO 32





Etapa A: Uma solução de THF (6 mL), foi resfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$ , então LDA em THF (2M, 12,39 mL) foi adicionado, seguido pela adição gota-a-gota de isobutirato de metila (2,81 g, 27,53 mmol) durante 1 minuto. A mistura foi agitada a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos, então uma solução do composto

5 1-10 (1,19 g, 2,73 mmol) em THF (6 mL) foi adicionada gota-a-gota durante 5 minutos. A mistura de reação foi agitada a  $-78^{\circ}\text{C}$  por 1 hora, então

temperada com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (5 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída em acetato de etila (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por MPLC (25M, 10 a 25 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar composto 32-2 ( $m/z$  (ES) ( $M+H$ ) $^+=$  439).

Etapa B: A mistura enantiomérica do composto 32-2 foi separada em enantiômeros individuais com uma coluna AD quiral usando 0,5 % de IPA em heptano como o eluente para dar enantiômero 32-2E1 (Coluna AD quiral 3 % de IPA em heptano com tempo de retenção 7,73 min) e 32-2E2 (Coluna AD quiral 3 % de IPA em heptano com tempo de retenção 10,89 min).

Etapa C: A uma mistura do composto 32-2E1 (0,312 g, 0,711 mmol) em metanol (3 mL) foi adicionado gota-a-gota NaOH (5N, 1 mL). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos, então mais NaOH (5N, 1 mL) foi adicionado e o reação foi aquecida em um banho de óleo de 40 °C por 3 horas. A mistura foi concentrada por evaporação rotatória à metade do volume. O resíduo resultante foi diluído com água (5 mL) e acetato de etila (10 mL), e a mistura foi acidificada para pH = 2 com HCl (12N, 900 uL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas para disponibilizar composto 32-3E1 ( $m/z$  (ES) ( $M+H$ ) $^+=$  425). Usando o procedimento do exemplo 32, Etapa C, 32-3E2 ( $m/z$  (ES) ( $M+H$ ) $^+=$  425) pode ser preparada.

Etapa D: A uma mistura do composto 32-3E1 (0,234 g, 0,551 mmol), tolueno (2 mL) e TEA (0,167 g, 1,65 mmol) foi adicionado difenilfosfonil azida (DPPA, 0,227 g, 0,826 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C por 30 minutos e então TMS-etanol (0,195 g, 1,652 mmol)

foi adicionado gota-a-gota durante 1 minuto. A mistura de reação resultante foi então aquecida para 80 °C por 15 horas, resfriada a temperatura ambiente e temperada pela adição de água (4 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por MPLC (25s, 0 a 30 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar composto 32-4E1 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 541). Usando o procedimento do exemplo 32 Etapa D, 32-4E2 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 541) foi preparado.

Etapa E: A uma mistura do composto 32-4E1 (0,290 g, 0,537 mmol) e THF (2 mL) foi adicionada gota-a-gota uma solução de TBAF em THF (1M, 2 mL) durante 3 minutos. A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas, então temperada com água (4 mL) e acetato de etila (4 mL). A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x5 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para disponibilizar composto 32-5E1 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 396) que foi usado na etapa seguinte. Usando o procedimento do exemplo 32 Etapa E, 32-5E2 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 396) foi preparado.

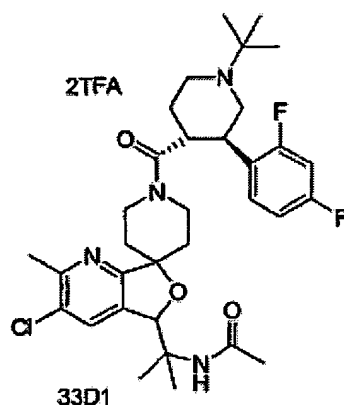
Etapa F: A uma mistura do composto 32-5E1 (0,537 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) e TEA (0,163 g, 1,61 mmol) foi adicionado gota-a-gota cloreto de acetila (0,063 g, 0,805 mmol) durante 1 min. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, então temperada com água (2 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO<sub>3</sub> saturada (3 mL), salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por MPLC (12M, 0 a 50 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar composto 32-6E1 (R<sub>f</sub> = 0,2 em acetato de etila:hexano=2:3, m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 438). Usando o

procedimento do exemplo 32 Etapa F, 32-6E2 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 438) foi preparado.

5 Etapa G: Uma mistura do composto 32-6E1 (0,031 g, 0,071 mmol) e HCl concentrado (0,5 mL) em metanol (1 mL) foi agitada a 40 °C por 30 minutos. Então a mistura foi concentrada e o resíduo foi co-evaporado com tolueno três vezes para disponibilizar composto 32-7E1 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 338). Usando o procedimento do exemplo 32 Etapa G, 32-7E2 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 338) foi preparado.

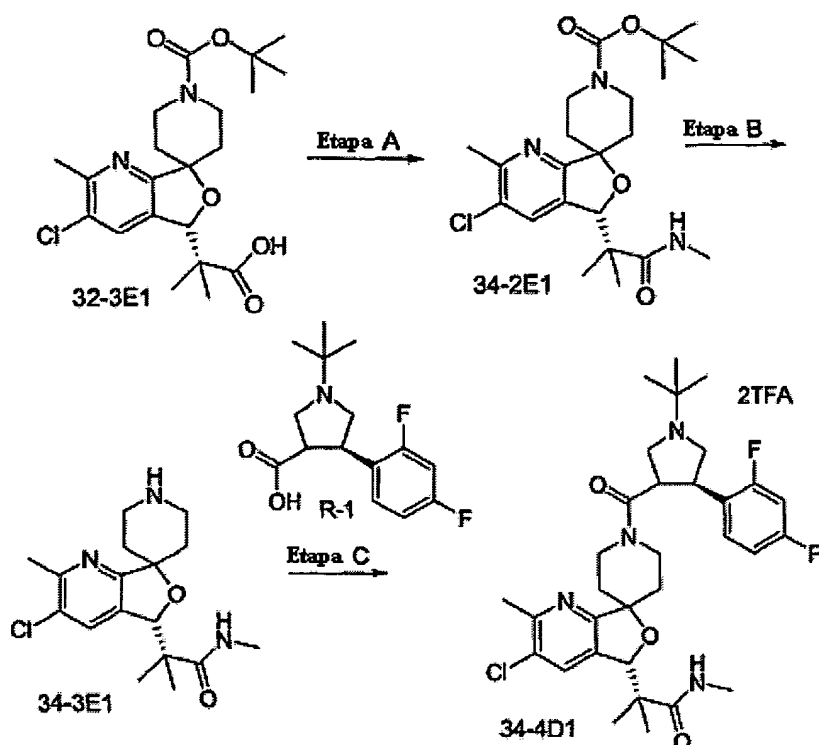
10 Etapa H: A uma mistura do composto 32-7E1 (0,071 mmol), ácido R-1 (0,022 g, 0,078 mmol) e base de Hunig (0,046 g, 0,354 mmol) foi adicionado HOAT (0,010 g, 0,071 mmol) e HATU (0,038 g, 0,099 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol (1 mL), filtrado através de uma seringa e lavado com metanol (2 mL). O filtrado foi  
15 concentrado e o resíduo resultante foi purificado por meio de um RP HPLC (coluna YMC, 20 % a 80 % acetonitrila em água) para disponibilizar o sal TFA do composto 32-8D1 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 603). Usando o procedimento do exemplo 32 Etapa H, 32-8D2 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 603) foi preparado.

### EXEMPLO 33



20 Composto 33D1 foi preparado seguindo um procedimento análogo ao procedimento descrito no exemplo 32 e usando os reagentes apropriados.

## EXEMPLO 34



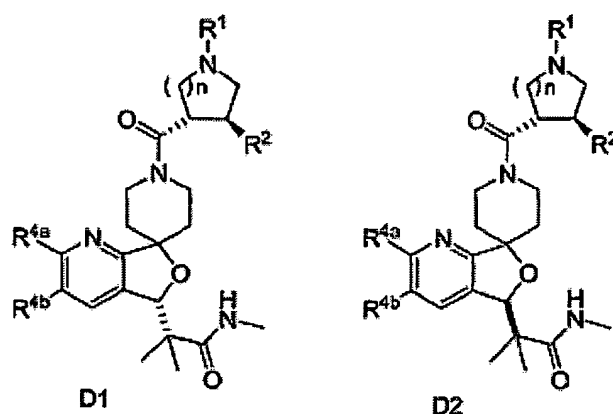
Etapa A: A uma solução do composto 32-3E1 (0,087 g, 0,205 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) foi adicionado HATU (0,093 g, 0,246 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada por 10 minutos, então uma solução de metilamina (0,032 g, 1,024 mmol) em THF foi adicionado gota-a-gota em 1 minuto. A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. Um equivalente adicional de HATU e  $\text{McNH}_2$  foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 15 horas, então concentrada e o resíduo resultante foi purificado por TLC Prep (2000 nM, acetato de etila:hexano=2:3) para disponibilizar composto 34-2E1 ( $m/z$  (ES) ( $M+H$ ) $^+=$  438).

Etapa B: Uma mistura do composto 34-2E1 (0,024 g, 0,055 mmol) e HCl concentrado (0,5 mL) em metanol (1 mL) foi agitada a 40 °C por 30 minutos. A mistura foi concentrada e o resíduo resultante foi co-evaporado com tolueno três vezes para disponibilizar composto 34-3E1 ( $m/z$  (ES) ( $M+H$ ) $^+=$ 338).

Etapa C: A uma mistura do composto 34-3E1 (0,055 mmol),

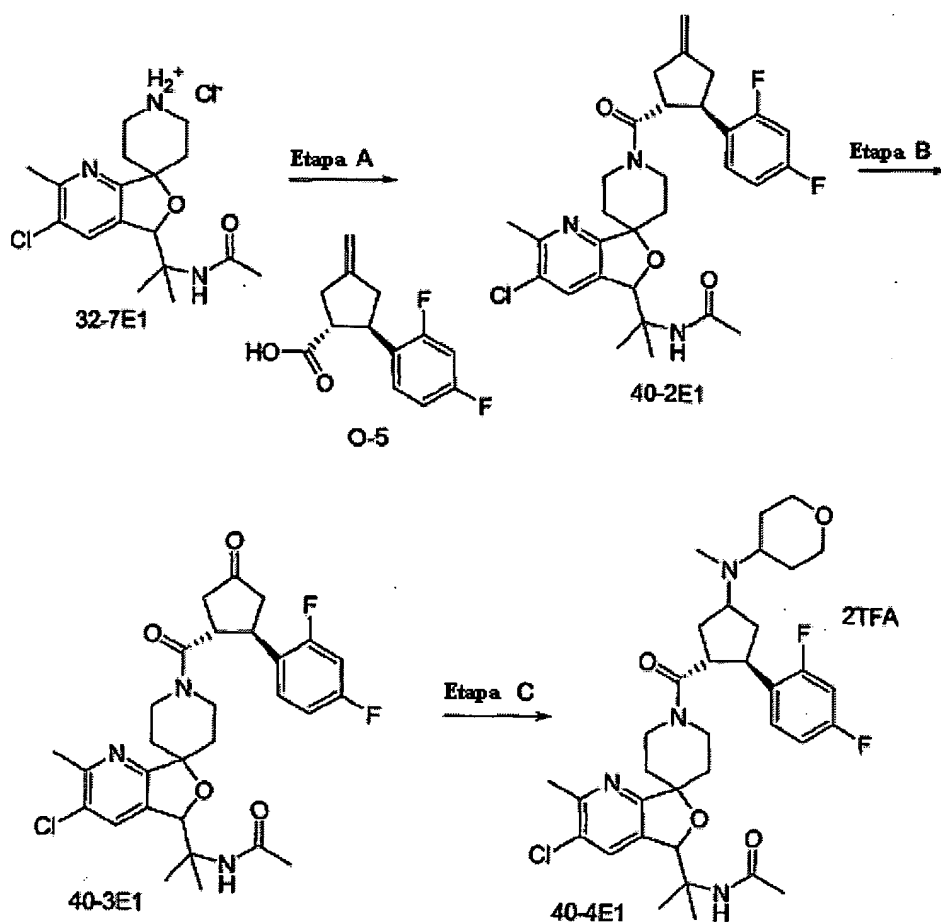
ácido R-1 (0,017 g, 0,060 mmol) e base de Hunig (0,035 g, 0,274 mmol) foi adicionado HOAT (0,007 g, 0,055 mmol) e HATU (0,029 g, 0,077 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol (1 mL), filtrado através de uma seringa e lavado com metanol (2 mL). O filtrado foi concentrado e o resíduo resultante foi purificado por RP HPLC (coluna YMC, 20 % a 80 % acetonitrila em água) para disponibilizar o sal TFA do composto 34-4D1 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 603).

Seguindo um procedimento análogo ao procedimento descrito no exemplo 34 e os reagentes apropriados, os seguintes compostos foram preparados:



| Exemplo | R <sup>4b</sup> , | R <sup>4a</sup> | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup> | n | D1 ou D2 | Íon originário<br>m/z<br>(M+H) |
|---------|-------------------|-----------------|------------------|----------------|---|----------|--------------------------------|
| 35      | Me                | Cl              | t-Butila         |                | 1 | D2       | 603                            |
| 36      | Me                | F               | t-Butila         |                | 1 | D1       | 587                            |
| 37      | Me                | F               | t-Butila         |                | 1 | D2       | 627                            |
| 38      | Me                | F               | t-Butila         |                | 2 | D1       | 601                            |
| 39      | Me                | Cl              | Hidróxi-t-Butila |                | 1 | D1       | 643                            |

## EXEMPLO 40



Etapa A: A uma mistura do composto 32-7E1 (0,066 mmol), ácido 0-5 (0,00,017 g, 0,073 mmol) e base de Huning (0,043 g, 0,331 mmol) foi adicionado HOAT (0,009 g, 0,066 mmol) e HATU (0,035 g, 0,093 mmol).

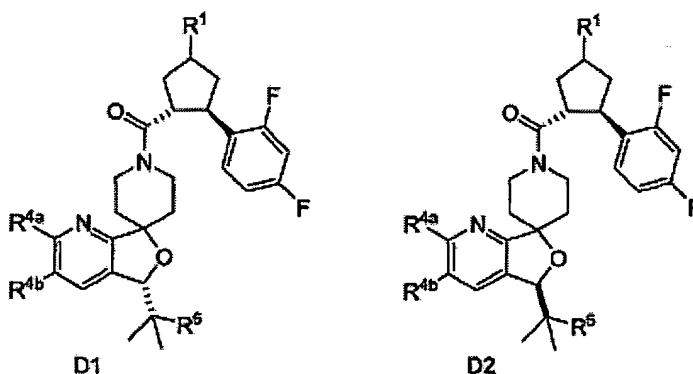
5 A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então a mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi dissolvido em metanol (1 mL), filtrado através de uma seringa e lavado com metanol (2 mL). O filtrado foi concentrado e o resíduo resultante foi purificado por TLC preparativa (2000 nm, acetato de etila:hexano = 3:2) para disponibilizar  
 10 composto 40-2E1 ( $m/z$  (ES) ( $M+H$ ) $^{+}$  = 559).

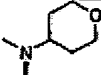
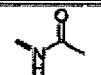
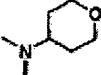
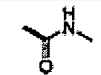
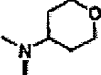
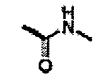
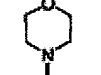
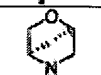
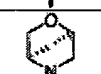
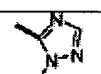
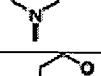
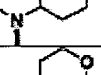
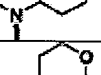
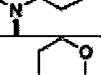
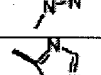
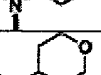
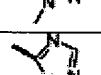
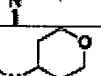
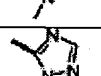
Etapa B: A uma solução do composto 40-2E1 (0,037 g, 0,066 mmol) em THF:H<sub>2</sub>O (4:1, 1:0,25 mL) foi adicionado uma solução de OsO<sub>4</sub> em t-butanol (2,4 %, 0,001 g). A mistura resultante foi agitada por 1 minuto, então uma solução de metaperiodinato de sódio em água (0,071 g, 0,331  
 15 mmol em 1 mL) foi adicionado gota-a-gota durante 2 min. A mistura de

reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 15 horas, então temperada com uma mistura de  $\text{NaHCO}_3$  saturada (3 mL) e  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (15 %, 3 mL). A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL), lavada com água, salmoura, seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada para disponibilizar composto 40-3E1 ( $m/z$  (ES)  $(\text{M}+\text{H})^+= 561$ ), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

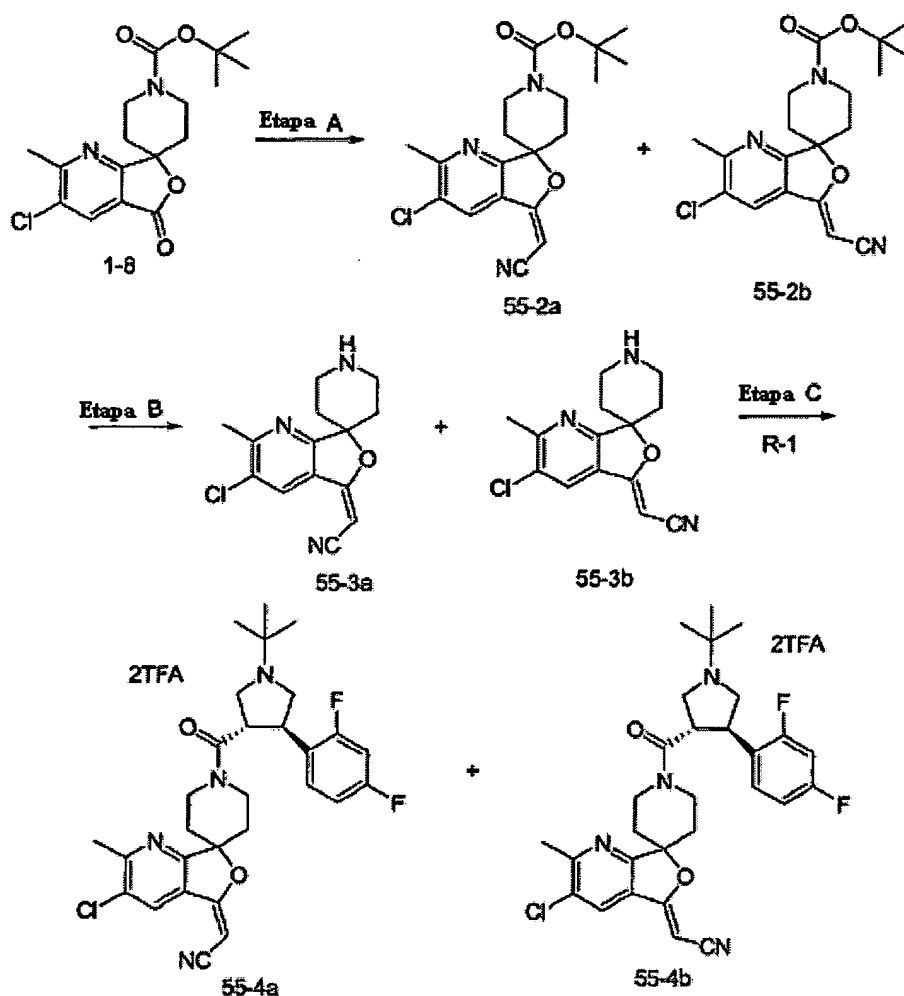
Etapa C: Uma mistura do composto 40-3E1 (0,066 mmol), sal HCl de metil-4-piranimina (0,079 g, 0,529 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e TEA (0,067 g, 0,661 mmol) foi agitada por 30 minutos, então peneiras moleculares em pó recém ativadas 4A (0,2g) foram adicionadas seguido por triacetiloxiboroidreto de sódio (0,112 g, 0,529 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 15 horas, então diluída em metanol (5 mL) e filtrada. O filtrado foi concentrado, e o resíduo resultante foi particionado entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída em acetato de etila (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por RP-HPLC (Coluna de fase reversa YMC, 20 a 80 % acetonitrila em água) para disponibilizar o sal TFA do composto 40-4E1 ( $m/z$  (ES)  $(\text{M}+\text{H})^+= 659$ ).

Seguindo um procedimento análogo ao procedimento descrito no exemplo 40 e os reagentes apropriados, os seguintes compostos foram preparados:



| Exemplo | R <sup>4a</sup> | R <sup>4b</sup> | R1                                                                                  | R6                                                                                   | D1 ou D2 | Íon<br>originário<br>m/z<br>(M+H) |
|---------|-----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------|
| 41      | Me              | Cl              |    |    | D2       | 659                               |
| 42      | Me              | Cl              |    |    | D1       | 659                               |
| 43      | Me              | Cl              |    |    | D2       | 659                               |
| 44      | Me              | Cl              |    | CN                                                                                   | D1       | 599                               |
| 45      | Me              | Cl              |    | CN                                                                                   | D1       | 601                               |
| 46      | Me              | Cl              |    | CN                                                                                   | D1       | 611                               |
| 47      | Me              | Cl              |    |    | D1       | 667                               |
| 48      | Me              | Cl              |   |   | D1       | 657                               |
| 49      | Me              | Cl              |  |  | D1       | 683                               |
| 50      | Me              | Cl              |  | CN                                                                                   | D1       | 627                               |
| 51      | Me              | Me              |  |  | D1       | 661                               |
| 52      | CF <sub>3</sub> | H               |  |  | D1       | 701                               |
| 53      | H               | Me              |  |  | D1       | 649                               |
| 54      | H               | Me              |  |  | D1       |                                   |

## EXEMPLO 55



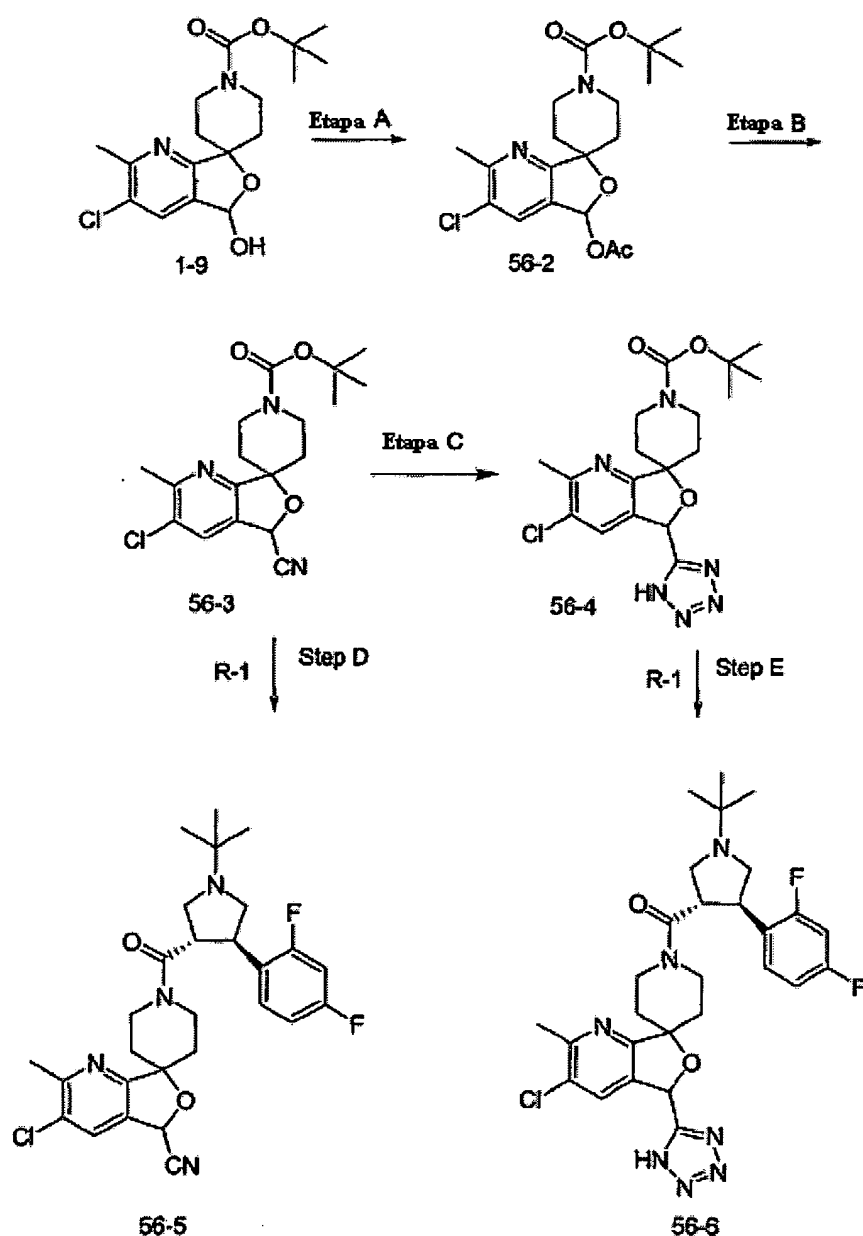
Etapa A: A uma solução do composto 1-8 (0,250 g, 0,709 mmol) e cloreto de trimetilacetilnitrilfosfônio (0,322 g, 2,126 mmol) foi adicionado uma solução de KHMDS (0,5 M em tolueno, 4,32 mL) durante um minuto. A mistura de reação foi exposta a irradiação de microondas por duas horas a 100 C. Depois de resfriar para temperatura ambiente, a mistura foi particionada entre acetato de etila (20 mL) e água (10 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x15 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por TLC preparativa (acetato de etila:hexano=1:4) para disponibilizar dois produtos: 55-2a (R<sub>f</sub> = 0,3 em acetato de etila / hexano=1:4, m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup> = 376) e 55-2b (R<sub>f</sub> = 0,2 em acetato de etila:hexano=1:4,

m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 376).

5 Etapa B: Uma solução do composto 55-2a (0,020 g, 0,053 mmol) e HCl (conc. 0,5 mL) em metanol (1 mL) foi agitada a 40 °C por 30 minutos. A mistura foi concentrada e o resíduo foi co-evaporado com tolueno três vezes para disponibilizar 55-3a (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 276). Composto 55-3b (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 276) foi preparado de acordo com Etapa B partindo do composto 55-2b.

10 Etapa C: A uma mistura do composto 55-3a (0,053 mmol), ácido R-1 (0,017 g, 0,059 mmol) e base de Hunig (0,034 g, 0,272 mmol) foi adicionado HOAT (0,007 g, 0,055 mmol) e HATU (0,024 g, 0,064 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então concentrada para dar um resíduo. O resíduo foi dissolvido em metanol (1 mL), filtrado através de uma seringa e lavado com metanol (2 mL). O filtrado foi concentrado e o resíduo resultante foi purificado por RP HPLC  
15 (Coluna YMC, 20 % a 80 % acetonitrila em água) para disponibilizar o sal TFA do composto 55-4a (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 541). Composto 55-4b (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 541) foi preparado de acordo com a etapa C partindo do composto 55-3b.

## EXEMPLO 56



Etapa A: A uma mistura do composto 1-9 (1,35 g, 3,81 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) e TEA (1,16 g, 11,41 mmol) foi adicionado gota-a-gota anidrido de acetila (0,583 g, 5,71 mmol) durante 2 min. A mistura de reação  
 5 foi então agitada em temperatura ambiente por 24 horas, então concentrada. O resíduo resultante foi purificado por MPLC (12M, 0 a 40 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar composto 56-2 ( $R_f = 0,4$  by 20 % de acetato de etila em hexano,  $m/z$  (ES) ( $M+H$ ) $^+ = 397$ ).

Etapa B: Uma mistura do composto 56-2 (0,132 g, 0,333 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) e TMSCN 0,049 g, 0,499 mmol) foi resfriada a 0 °C  
 10

em banho de água gelada, seguido pela adição gota-a-gota de trifluor boro eterato (0,005 g, 0,033 mmol) durante 1 min. A mistura de reação resultante foi agitada a 0 °C por 20 minutos, então concentrada e o resíduo resultante foi purificado por MPLC (12M, 0 a 40 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar composto 56-3 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 364 ).

Etapa C: Uma mistura do composto 56-3 (0,051 g, 0,140 mmol), azida sódica (0,109 g, 1,68 mmol), cloreto de amônio ( 0,090 g, 1,68 mmol) e DMF (1 mL) em um tubo selado foi exposta a irradiação de microondas a 100 °C por 10 minutos. A mistura de reação foi diluída com água (2 mL) e neutralizada com HCl 1 N para pH= 4, e extraída com acetato de etila (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para disponibilizar produto 56-4 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 407) que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

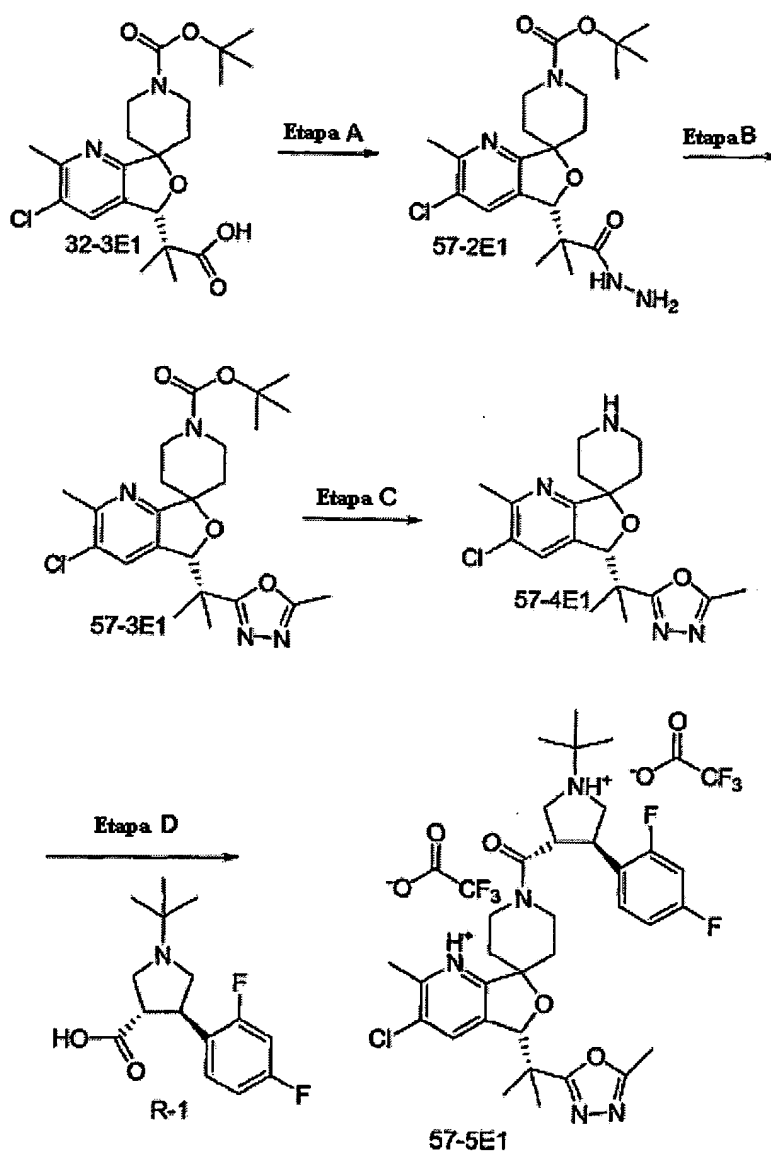
Etapa D: Uma mistura do composto 56-3 (0,030 g, 0,082 mmo) em cloreto de metileno (1,5 mL) foi resfriada a 0 °C em água gelada. Borotrifluoreto eterato (3 eq) foi adicionado gota-a-gota, e a mistura de reação resultante foi agitada a 0 °C por 30 minutos. A reação foi temperada com NaHCO<sub>3</sub> saturada (3 mL); a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída em cloreto de metileno (3x3 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para dar a amina livre. A uma mistura da amina livre, ácido R-1 e base de Hunig (0,053 mg, 0,412 nunol) foi adicionado HATU (0,038 g, 0,099 mmol) e HOAT (0,011 g, 0,082 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então concentrada para dar um resíduo. O resíduo foi dissolvido em metanol (1 mL), filtrado através de uma seringa e lavado com metanol (2 mL). O filtrado foi concentrado e o resíduo resultante foi purificado por RP HPLC (Coluna YMC, 20 % a 80 % acetonitrila em água) para dar o sal TFA do composto 56-5 (m/z (ES)

(M+H)<sup>+</sup>= 529).

Etapa E: Usando um procedimento análogo ao procedimento da etapa D e iniciando com composto 56-4, o sal TFA do composto 56-6 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 571) foi obtido.

5

## EXEMPLO 57



Etapa A: Uma mistura do composto 32-3E1 (0,06 g, 0,14 mmol), HOAT (0,029 g, 0,21 mmol), EDC (41 mg, 0,21 mmol) e DMF (1,5 mL) foi resfriada em banho de gelo de 0 °C por 30 minutos em nitrogênio, então hidrazina (0,07 g, 23,61 mmol) foi adicionada gota-a-gota com agitação vigorosa. A mistura de reação resultante foi gradualmente aquecida para temperatura ambiente e agitada por 16 horas. O reação foi então temperada

10

com água (10 mL) e acetato de etila (20 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas em água, salmoura, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas para dar 57-2E1 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+= 439$ ), que foi  
5 usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

Etapa B: A um vaso selado de 50 mL foi carregado com composto 57-2E1 (0,057 g, 0,13 mmol) e ortoacetato de trietila (1,5 mL). O vaso foi então lavado com nitrogênio, selado com capa de rosca, e aquecido em um banho de óleo de 145 °C por 3 horas. Depois de resfriar para  
10 temperatura ambiente, a mistura de reação foi particionada entre acetato de etila (20 mL) e  $\text{NaHCO}_3$  (saturada, 10 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas para dar um resíduo. O resíduo foi purificado  
15 por TLC preparativa para disponibilizar produto 57-3E1 na forma de um sólido branco ( $R_f = 0,2$  em acetato de etila:hexano=2:3,  $m(z$  (ES)  $(M+H)^+= 463$ ).

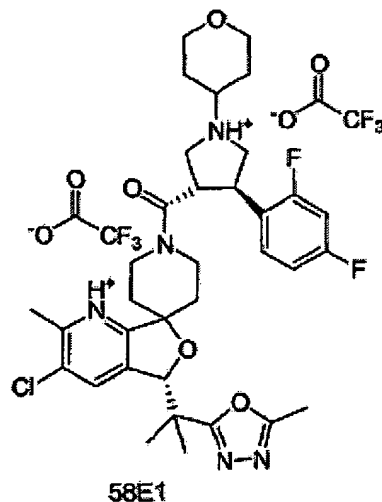
Etapa C: Composto 57-3E1 (0,02 g, 0,043 mmol) foi tratado com HCl 4N em dioxano (1mL) em temperatura ambiente por 30 minutos.  
20 Então a mistura de reação foi concentrada e o resíduo resultante foi co-evaporado com três vezes com tolueno para disponibilizar composto 57-4E1 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+= 363$ ).

Etapa D: Uma mistura do composto 57-4E1 (0,043 mmol), cloreto de metileno (1 mL), ácido RR=1 (0,015 g, 0,048 mmol) e base de  
25 Hunig (0,016 g, 0,13 mmol) foi agitada até que todo o sólido fosse dissolvido. HOAT (0,065 g, 0,048 mmol) e HATU (0,02 g, 0,052 mmol) foram então adicionados e a mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo resultante foi dissolvido em metanol (1 mL) e filtrado através de uma seringa

e lavado com metanol (2 mL). O filtrado foi concentrado e o resíduo resultante foi purificado por RP HPLC (Coluna YMC, 20 % a 80 % acetonitrila em água) para disponibilizar o sal TFA do composto 57-5E1 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+ = 628$ ).

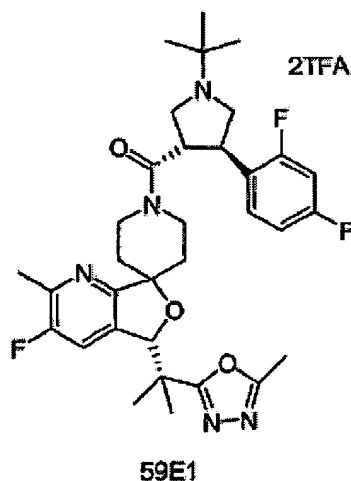
5

## EXEMPLO 58



Composto 58E1 foi preparado seguindo um procedimento de acoplamento análogo ao procedimento descrito no exemplo 57-5E1 e usando o ácido apropriado.

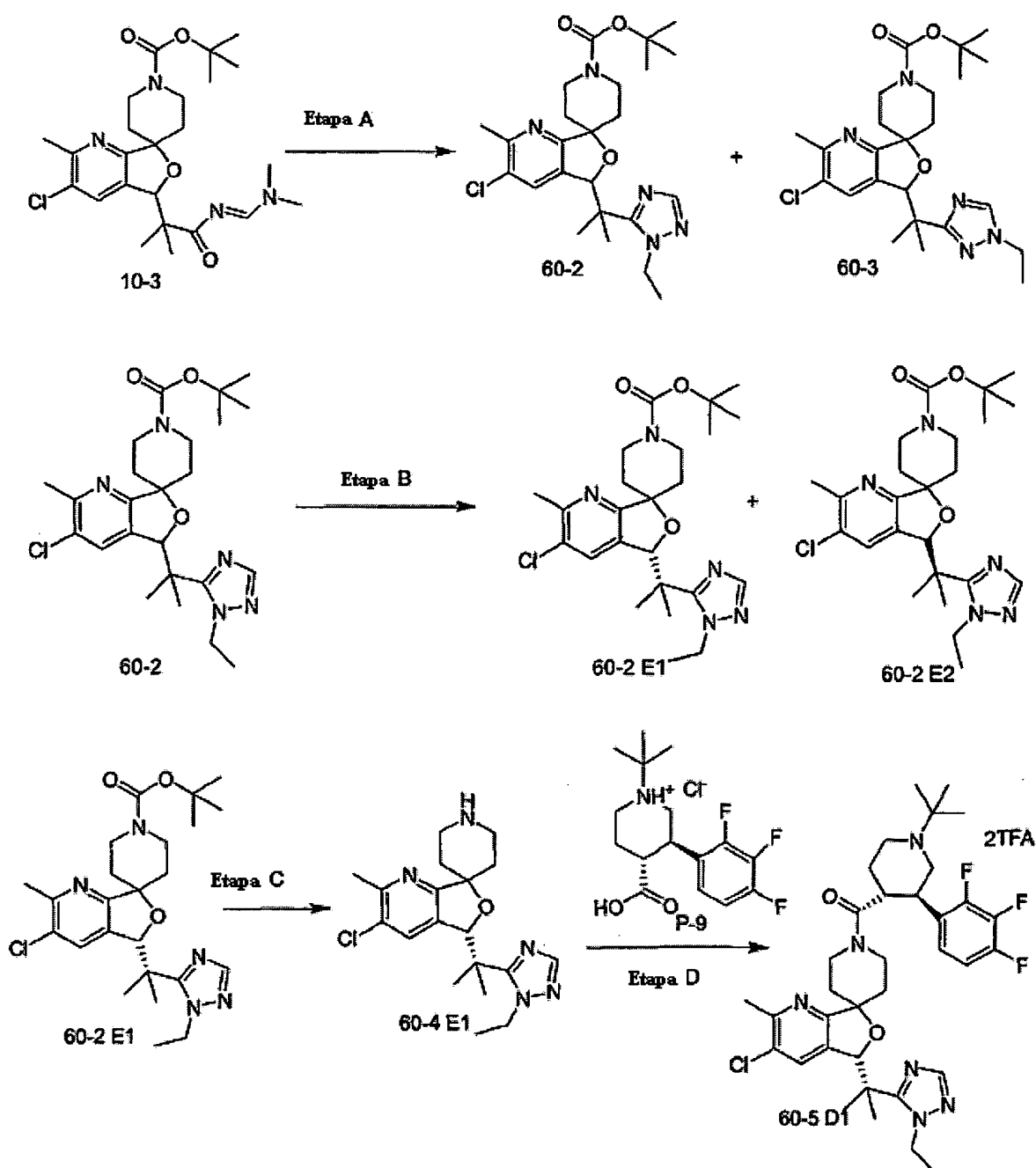
## EXEMPLO 59



10

Composto 59E1 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+ = 612$ ) foi preparado seguindo um procedimento análogo ao procedimento descrito no exemplo 57 e usando o ácido apropriado.

## EXEMPLO 60



Etapa A: A um frasco de fundo redondo com pescoço de 50 mL foi carregado com 10-3 (256 mg, 0,534 mmol) juntamente com HOAc (3 mL). A mistura foi resfriada a 0 °C em um banho de água gelada. Etil hidrazina (34 % solução aquosa, 189 uL, 1,069 mmol) foi então adicionada gota-a-gota durante 2 minutos. A mistura de reação resultante foi então agitada e gradualmente aquecida para 95 °C por 1 hora. Depois de resfriar para temperatura ambiente, o solvente foi removido, e o resíduo resultante foi

5

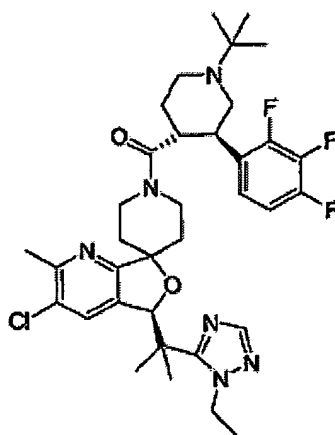
particionado entre acetato de etila (10 mL) e  $\text{NaHCO}_3$  saturada (60 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi então purificado por MPLC (12 g sílica gel, 0 a 60 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar produto sólido espumoso 60-2 ( $R_f = 0,2$  em acetato de etila:hexano=1:4,  $m/z$  (ES)  $(M+H)^+ = 476$ ) e regio isômero 60-3 (4,6 %,  $R_f = 0,05$  em acetato de etila:hexano=1:4,  $m/z$  (ES)  $(M+H)^+ = 476$ ) na forma de misturas racêmicas.

10                    Etapa B: A mistura racêmica de 60-2 foi separada usando coluna AD quiral usando 7 % de etanol em heptano para disponibilizar produto 60-2E1 (100 % ee,  $R_t = 17,4$  min por coluna AD quiral usando 7 % de etanol em heptano) e 60-2 E2 (100 % ee,  $R_t = 22,3$  min por coluna AD quiral usando 7 % de etanol em heptano).

15                    Etapa C: Uma mistura do composto 60-2 E1 (0,016 g, 0,035 mmol) e HCl concentrado (0,5 mL) em metanol (1 mL) foi agitada a 40 °C por 30 min. A mistura foi então concentrada e o resíduo resultante foi co-evaporado com tolueno três vezes para disponibilizar composto 60-4 E1.

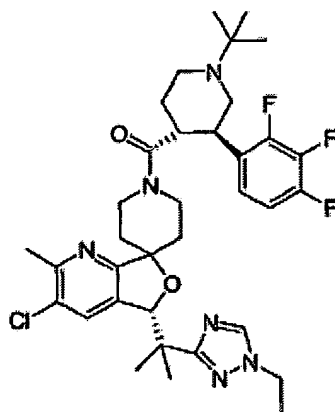
20                    Etapa D: A uma mistura do composto 60-4 E1 (0,035 mmol), ácido P-9 (0,016 g, 0,045 mmol) e base de Hunig (0,022 g, 0,173 mmol) foi adicionado HOAT (0,005 g, 0,035 mmol) e HATU (0,018 g, 0,048 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, e concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol (1 mL), filtrado através de uma seringa e lavado com metanol (2 mL). O filtrado foi  
25                    concentrado e o resíduo resultante foi purificado por RP HPLC (coluna YMC, 20 % a 80 % acetonitrila em água) para disponibilizar composto 60-5 D1 na forma de um sal TFA ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+ = 673$ ).

## EXEMPLO 61



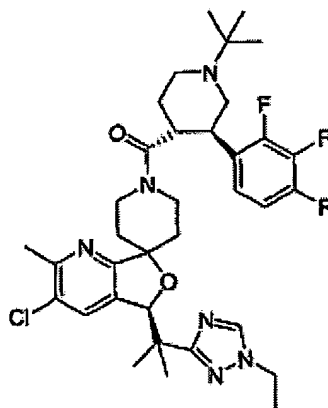
Exemplo 61-D1 foi preparado usando um procedimento análogo ao usado para preparar o exemplo 60; (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 673).

## EXEMPLO 62



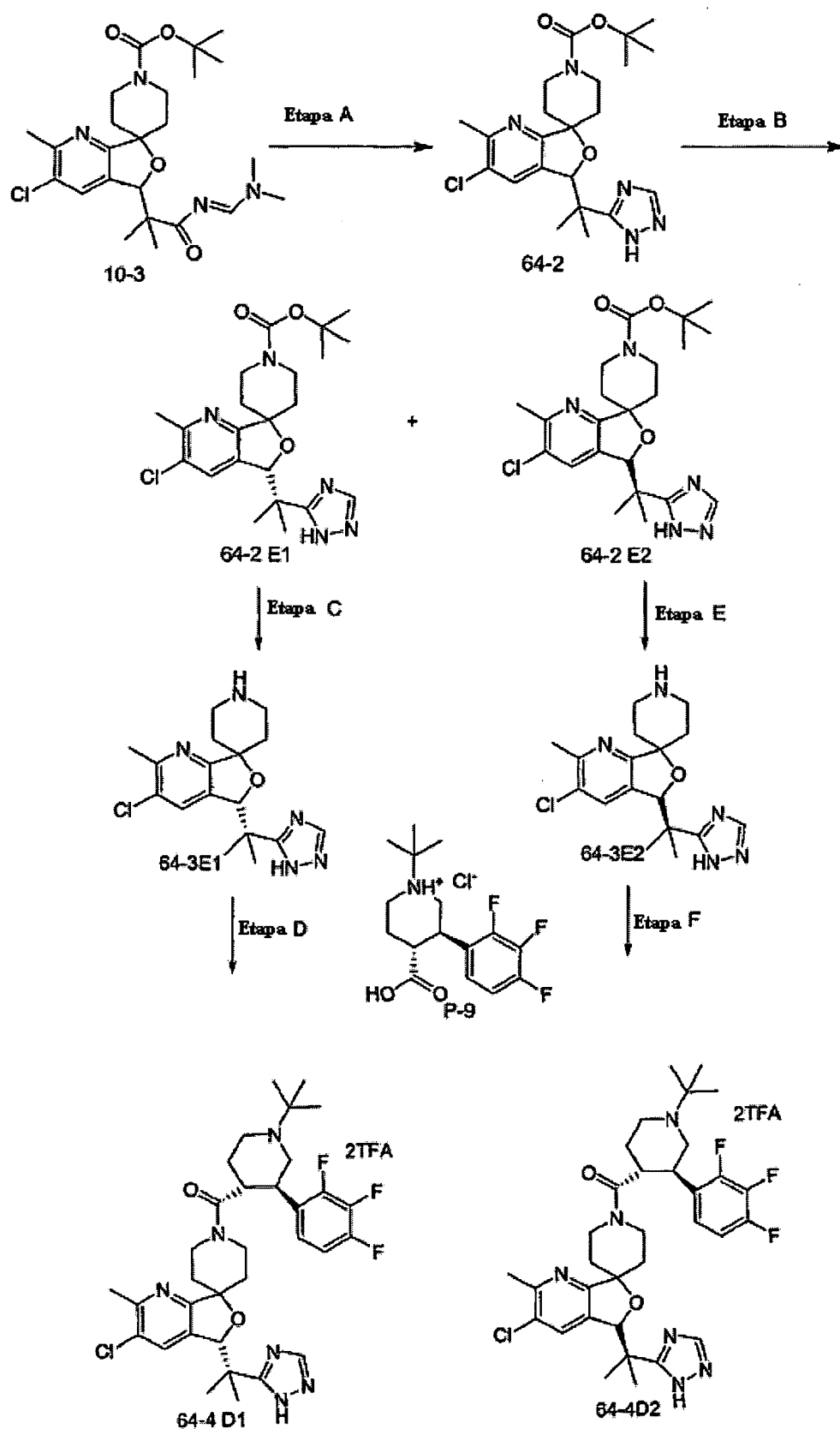
Exemplo 62-D1 foi preparado usando um procedimento análogo ao usado para preparar o exemplo 60; (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 673).

## EXEMPLO 63



Exemplo 63-D2 foi preparado usando um procedimento análogo ao usado para preparar o exemplo 60; (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 673).

## EXEMPLO 64



Etapa A: Um frasco de fundo redondo de 50 mL foi carregado com 10-3 (94 mg, 0,196 mmol) juntamente com HOAc (3 mL). A mistura foi

resfriada a 0 °C em um banho de água gelada. Hidrazina (98 %, 12 mg, 1,069 mmol) foi então adicionada gota-a-gota durante 2 min. A mistura de reação resultante foi agitada e gradualmente aquecida para 95 °C por 1 hora. Depois de resfriar para temperatura ambiente, o solvente foi removido por evaporação rotatória. O resíduo resultante foi então particionado entre acetato de etila (10 ml) e NaHCO<sub>3</sub> (sat, 60 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi então purificado por Prep TLC (2.000 µm, acetato de etila:hexano=2:3) para disponibilizar produto 64-2 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 448) na forma de uma mistura racêmica.

Etapa B: O mistura racêmica de 64-2 na etapa A foi separada com coluna AD quiral usando 7 % de etanol em heptano para disponibilizar produto 64-2E1 (100 %ee, Rt = por coluna AD quiral usando 7 % de etanol em heptano) e 64-2 E2 (100 % ee, Rt = por coluna AD quiral usando 7 % de etanol em heptano).

Etapa C: Uma mistura do composto 64-2 E1 (0,022 g, 0,049 mmol) e HCl concentrado (0,5 mL) em metanol (1 mL) foi agitada a 40 °C por 30 min. A mistura foi então concentrada e o resíduo resultante foi co-evaporado com tolueno três vezes para disponibilizar composto 64-3 E1.

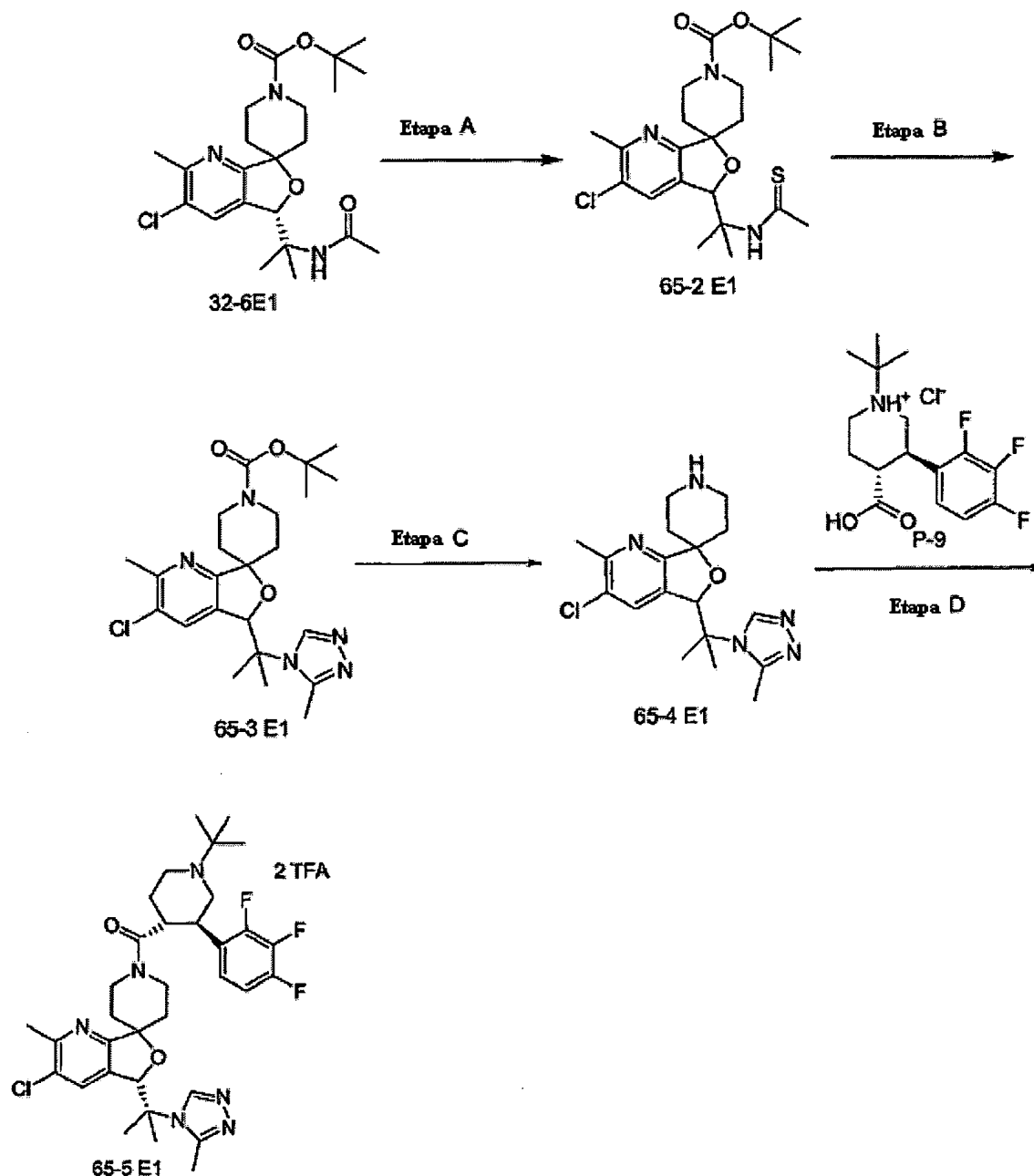
Etapa D: A uma mistura do composto 64-3 E1 (0,049 mmol), ácido P-9 (0,022 g, 0,064 mmol) e base de Hunig (0,031 g, 0,245 mmol) foi adicionado HOAT (0,007 g, 0,049 mmol) e HATU (0,022 g, 0,059 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol (1 mL), filtrado através de uma seringa e lavado com metanol (2 mL). O filtrado foi concentrado e o resíduo resultante foi purificado por RP HPLC (Coluna YMC, 20 % a 80 % acetonitrila em água) para disponibilizar composto 64-4 DI (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 645) na forma de um sal TFA.

Etapa E: Um procedimento similar ao procedimento da etapa C foi usado para a preparação de 64-3E2 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+ = 348$ ).

Etapa F: Um procedimento similar ao procedimento da etapa D foi usado para a preparação de 64-4D2 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+ = 645$ ).

5

## EXEMPLO 65



Etapa A: A um frasco de fundo redondo com pescoço de 25 mL foi carregado 32-6 E1 (101 mg, 0,23 mmol), reagente de Lawesson (93 mg, 0,231 mmol) e tolueno (10 mL). A mistura de reação resultante foi

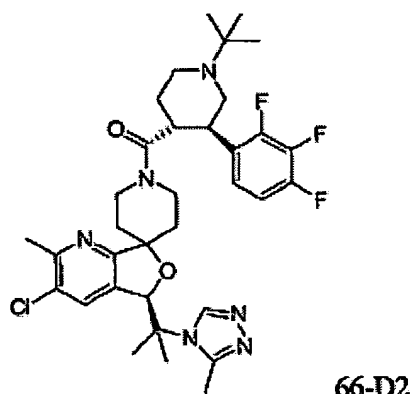
agitada em nitrogênio a 100 °C por 1 hora. A mistura de reação foi então resfriada a temperatura ambiente e temperada com água (10 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída em acetato de etila (3x5 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas  
5 sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por Prep TLC (2.000 µm, 20 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar produto sólido espumoso 65-2E1 (R<sub>f</sub> = 0,2 em acetato de etila:hexano=1:4, m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 454).

Etapa B: A um frasco de fundo redondo foi carregado 65-2E1  
10 (99 mg, 0,218 mmol), acetonitrila anidra (2 mL), acetil hidrazida (52 mg, 0,872 mmol), seguido por acetato de mercúrio (264 mg, 0,829 mmol). A mistura de reação resultante foi então agitada em temperatura ambiente por dois dias, então filtrada através de uma seringa e lavada com acetonitrila (3x2mL). O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por TLC Prep  
15 (2000 gm, acetato de etila:hexano=3:2) para disponibilizar produto 65-3-E1 (R<sub>f</sub> = 0,1 em acetato de etila:hexano =3:2, m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 462 ).

Etapa C: Uma mistura do composto 65-3E1 (0,025 g, 0,054 mmol) e HCl concentrado (0,5 mL) em metanol (1 mL) foi agitada a 40 °C por 30 minutos. A mistura foi então concentrada e o resíduo resultante foi co-  
20 evaporado com tolueno três vezes para disponibilizar composto 65-4 El.

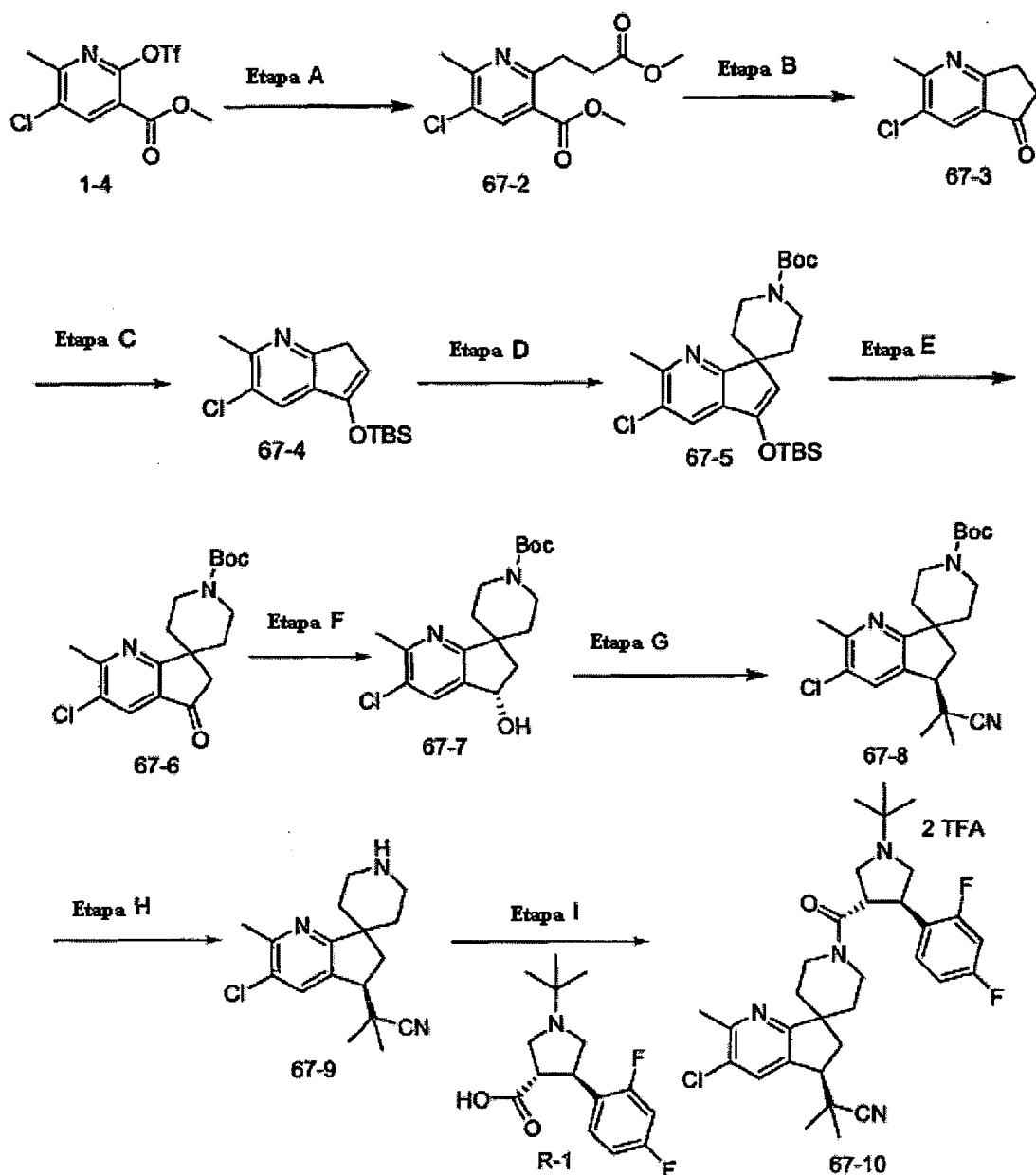
Etapa D: A uma mistura do composto 65-4 El (0,054 mmol), ácido P-9 (0,021 g, 0,060 mmol) e base de Hunig (0,035 g, 0,271 mmol) foi adicionado HOAT (0,008 g, 0,060 mmol) e HATU (0,025 g, 0,065 mmol). A  
mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas,  
25 então concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol (1 mL), filtrado através de uma seringa e lavado com metanol (2 mL). O filtrado foi concentrado e o resíduo resultante foi purificado por RP HPLC (Coluna YMC, 20 % a 80 % acetonitrila em água) para disponibilizar o sal TFA do composto 65-5 D1 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 659).

## EXEMPLO 66



66-D2 foi preparado usando um procedimento análogo ao procedimento usado para preparar 65-5D1; ( $m/z$  (ES)( $M+H$ ) $^+=$  659).

## EXEMPLO 67



Etapa A: A um frasco seco foi carregado 1-4 (40,0 g, 0,12 mol), 1-etióxi-1-trimetilsililóxi ciclopropano (32,0g, 0,18 mol), trifenilfosfina (6,3g, 0,024 mol) e catalisador paládio (2,2g, 0,006 mol), e benzeno (300 mL) (J. Am. Chem. Soc. 1998, 110, 3297). Colocando o frasco em um banho de gelo seco-acetona congelou a mistura. O frasco foi evacuado e recarregado com nitrogênio três vezes, então aquecido em um banho de óleo a 100 °C por 5 horas. A mistura de reação foi então resfriada a temperatura ambiente e filtrada através de uma camada delgada de celite e lavada com acetato de etila. A mistura foi então diluída com acetato de etila (150 mL) e lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturada (100 mL), seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada. O

resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (0 % a 10 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar produto 67-2 na forma de um sólido amarelo.

5 Etapa B: A um frasco de fundo redondo com pescoço seco foi carregado 67-2 (28 g, 98 mmol) juntamente com MeONa (26,5 g, 49 mmol) em metanol anidro (250 mL, recém preparada a partir da adição de sódio metálico ao metanol anidro lentamente em resfriamento em banho de gelo e agitação). A mistura foi agitada até que todo sólido dissolvesse, e então aquecida refluxo em uma atmosfera de nitrogênio por 3 horas. Depois de  
10 resfriar para temperatura ambiente, o solvente foi removido por evaporação rotatória e o resíduo foi dissolvido em HCl concentrado (200 mL) em um banho de gelo. A mistura de reação resultante foi então aquecida a 100 °C por 2 horas. Depois que o solvente foi removido por evaporação rotatória, o resíduo foi particionado entre acetato de etila e NaHCO<sub>3</sub> saturada, mantendo  
15 ao mesmo tempo a camada aquosa básica (pH-8). A camada orgânica foi separada e camada aquosa foi extraída em acetato de etila (3x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (10-30 % de acetato de etila em hexano) para  
20 disponibilizar produto 67-3 na forma de um sólido branco.

Etapa C: A uma solução de terc-butildimetilclorosilano (14,9 g, 99,1 mmol) e composto 67-3 (15 g, 82,6 mmol) em benzeno (150 mL) foi adicionado DBU (16,4 g, 107,4 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas; então concentrada e purificado por  
25 cromatografia em coluna (0 a 10 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar produto 67-4,

Etapa D: A um frasco de fundo redondo de pescoço seco foi carregado HMDS (23 g, 143,8 mmol) e THF seco (150 mL) e resfriado a 0 °C. 58 mL de n-BuLi (2,5 M em hexano) foram adicionados e a mistura foi

agitada a 0 °C por 1 hora. Então 17 g de 67-4 em THF (30 mL) foram adicionados e a mistura foi agitada por 1 hora, seguido pela adição de 21 g de bis(2-cloroetil)carbamato de terc-butila em THF (20 mL). A mistura resultante foi lentamente aquecida para a temperatura ambiente e agitada durante toda a noite. À mistura foi adicionada água (50 mL). A camada orgânica foi separada e camada aquosa foi extraída em acetato de etila (3x50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para disponibilizar produto 67-5, que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

10                    Etapa E: A uma solução de 67-5 (22,5 g, 48,4 mmol) em THF seco foi adicionado TBAF (19,0 g, 72,6 mmol) em temperatura ambiente, e a mistura resultante foi agitada durante toda a noite. A mistura foi então concentrada e purificada por cromatografia em coluna para disponibilizar produto 67-6 na forma de um sólido branco.

15                    Etapa F: A uma solução de complexo borano dietilanilina (3,02 g, 18,55 mmol) e (R)-MeCBS (0,773 mL, 1M) em THF (30 mL) a 40 °C foi adicionada uma solução de 67-6 (5,42g, 15,46 mmol) em THF (30 mL) gota-a-gota por meio de seringa durante 20 min. A mistura de reação resultante foi então agitada a 40 °C por 2 horas e então durante toda a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi então resfriada a temperatura ambiente e temperada pela lenta adição de metanol (5 mL), e então diluída com água (50 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por MPLC (120g sílica gel, 0 a 40 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar produto 67-7 na forma de um sólido branco (R<sub>f</sub> = 0,15 em acetato de etila:hexano=1:4, m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 353; 99 %ee).

20

25

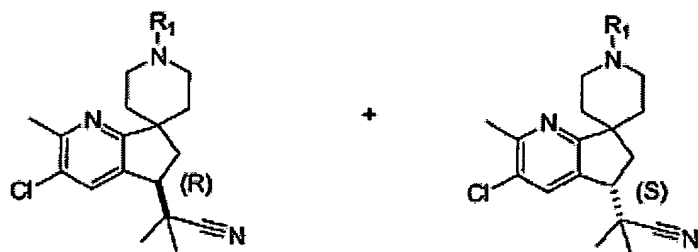
Etapa G: Um frasco de fundo redondo de 500 mL foi

carregado com 67-7 (5,17 g, 14,65 mmol) e THF (30 mL). A mistura foi resfriada a -15 °C, então isobutil nitrila (3,04 g, 44,0 mmol) e cloreto de dietil fosforila (3,79 g, 21,98 mmol) foram adicionados. Então uma solução de LiIMDS (65,9 mL) em THF (1M) foi adicionada gota-a-gota por uma seringa  
5 durante 20 minutos e a mistura de reação foi agitada a -15 °C por 1 hora. A reação foi temperada com água (30 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por  
10 MPLC (120g, 0 - 40 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar produto 67-8 na forma de um sólido branco ( $R_f = 0,15$  em acetato de etila:hexano=1:4,  $m/z$  (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 404; 94 % ee).

Etapa H: Uma mistura do composto 67-8 (0,039 g, 0,097 mmol) e HCl concentrado (0,5 mL) em metanol (1 mL) foi agitada a 40 °C  
15 por 30 min. A mistura foi então concentrada e o resíduo foi co-evaporado com tolueno três vezes para disponibilizar composto 67-9 ( $m/z$  (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 303).

Etapa I: A uma mistura do composto 67-9 (0,097 mmol), ácido R-1 (0,030 g, 0,106 mmol) e base de Hunig (0,062 g, 0,483 mmol) foi  
20 adicionado HOAT (0,014 g, 0,106 mmol) e HATU (0,044 g, 0,116 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol (1 mL), filtrado através de uma seringa e lavado com metanol (2 mL). O filtrado foi concentrado e o resíduo resultante foi purificado por RP HPLC (Coluna  
25 YMC, 20 % a 80 % acetonitrila em água) para disponibilizar o sal TFA do composto 67-10 ( $m/z$  (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 569).

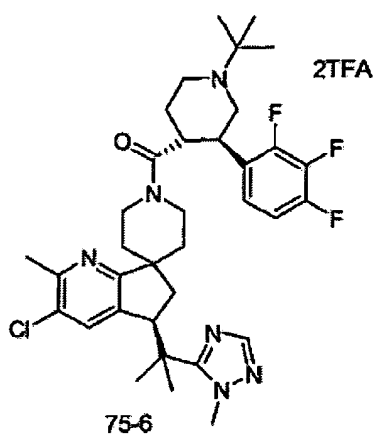
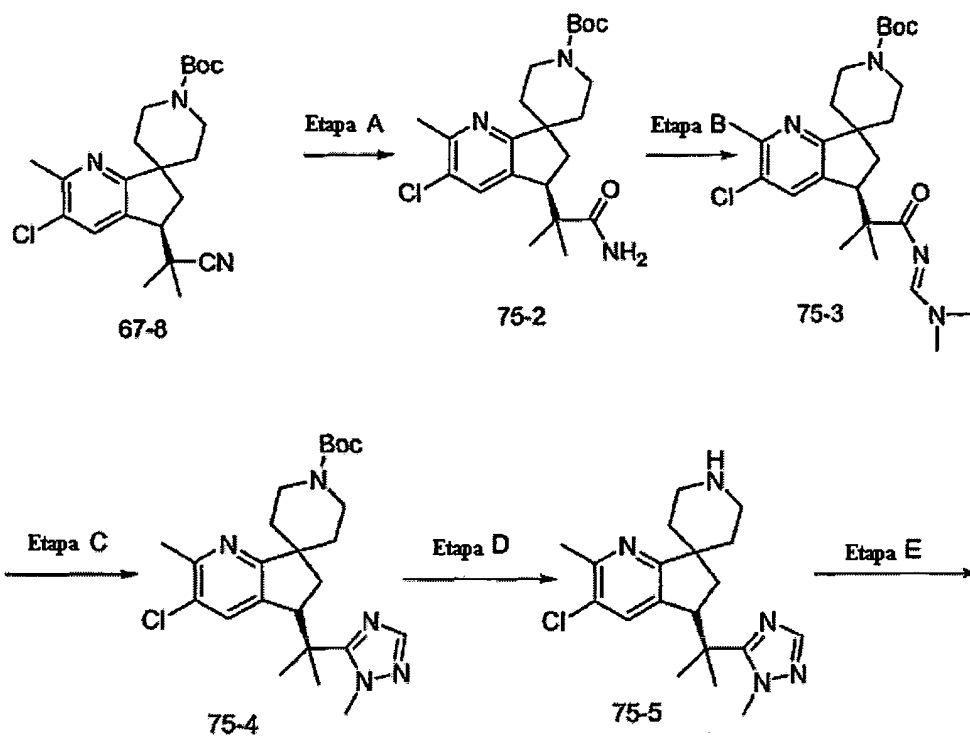
Seguindo um procedimento análogo ao procedimento descrito no exemplo 67, e usando os reagentes apropriados, os seguintes compostos foram preparados:



| Exemplo | R <sup>1</sup> | R ou S | Íon originário m/z (M+H) |
|---------|----------------|--------|--------------------------|
| 68      |                | R      | 569                      |
| 69      |                | R      | 609                      |
| 70      |                | R      | 597                      |
| 71      |                | R      | 583                      |
| 72      |                | R      | 601                      |
| 73      |                | R      | 585                      |

|    |  |   |     |
|----|--|---|-----|
| 74 |  | R | 599 |
|----|--|---|-----|

## EXEMPLO 75



Etapa A: A um vaso selado de 150 mL foi carregado com 67-8 (5,36 g, 13,27 mmol) juntamente com hidróxido de potássio (7,44 g, 133 mmol), 1-butanol (40 mL) e água (10 mL). O vaso foi lavado com nitrogênio e selado com tampa de rosca, e a mistura de reação foi aquecida em um banho de óleo a 145 °C por 5 horas. A mistura foi então diluída com acetato de etila

(100 mL). A camada aquosa foi separada e a fase orgânica foi lavada com água, salmoura, seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada para disponibilizar produto 75-2 ( $m/z$  (ES)  $(M+H)^+ = 422$ ), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

5                    Etapa B: A um frasco de fundo redondo com pescoço de 500 mL foi carregado com 75-2 (5,6 g, 13,27 mmol) e DMFDMA (15,81 g, 133 mmol). O frasco foi lavado com nitrogênio e a mistura de reação resultante foi aquecida em um banho de óleo a 120 °C por 1 hora em nitrogênio. Depois de resfriar para temperatura ambiente, o excesso de DMF-DMA foi removido  
10 por evaporação rotatória e o resíduo resultante foi seco por co-evaporação com tolueno três vezes. O bruto 75-3 foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

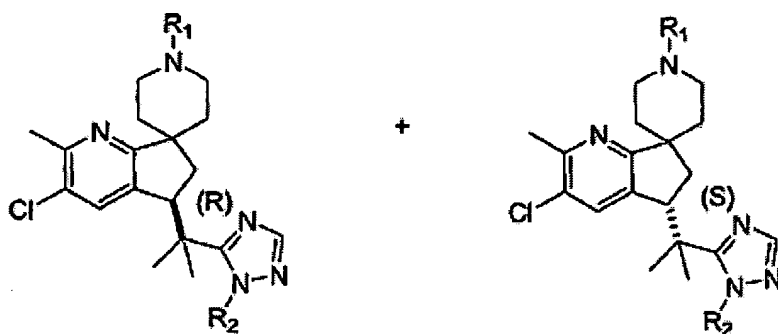
                    Etapa C: A um frasco de fundo redondo com pescoço de 500 mL foi carregado com 75-3 (6,33 g, 13,27 mmol) e acético ácido (30 mL). A  
15 mistura foi resfriada a 0 °C em um banho de água gelada, e metil hidrazina (1,222g, 26,54 mmol) foi adicionado gota-a-gota durante 2 min. A mistura de reação resultante foi gradualmente aquecida para 95 °C por 1 hora. Depois de resfriar para temperatura ambiente, o solvente foi removido por evaporação rotatória. O resíduo resultante foi então particionado entre acetato de etila  
20 (100 ml) e  $\text{NaHCO}_3$  saturada (60 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. O resíduo foi então purificado por MPLC (120 g sílica gel, 20 to 60 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar  
25 produto 75-4 na forma de um sólido espumoso ( $R_f = 0,2$  em acetato de etila:hexano=2:3, 85 %ee,  $R_t = 9,4$  min em coluna AD-H quiral por 10 % de EtOH em heptano,  $m/z$  (ES)  $(M+H)^+ = 460$ ; que foi posteriormente melhorado para 100 % ee HPLC quiral).

Etapa D: Uma mistura do composto 75-4 (0,020 g, 0,043

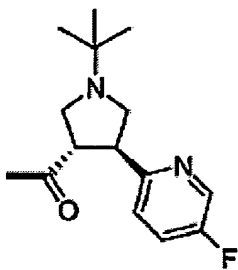
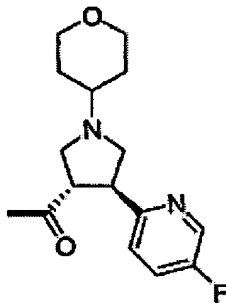
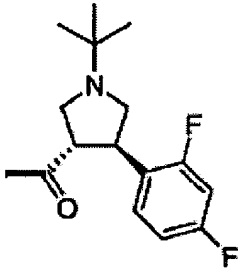
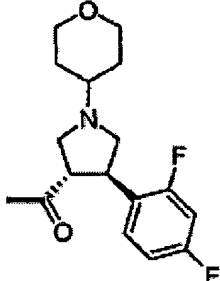
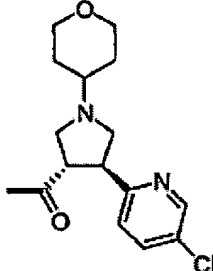
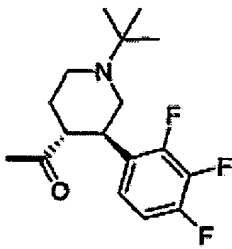
mmol) e HCl concentrado (0,5 mL) em metanol (1 mL) foi agitada a 40 °C por 30 min. A mistura foi então concentrada e o resíduo foi co-evaporado com tolueno três vezes para disponibilizar composto 75-5 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 360).

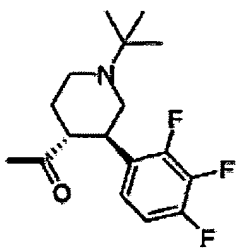
5                      Etapa E: A uma mistura do composto 75-5 (0,043 mmol), ácido P-9 (0,018 g, 0,052 mmol) e base de Hunig (0,028 g, 0,217 mmol) foi adicionado HOAT (0,007 g, 0,048 mmol) e HATU (0,020 g, 0,052 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol (1 mL),  
10                      filtrado através de uma seringa e lavado com metanol (2 mL). O filtrado foi concentrado e o resíduo resultante foi purificado por RP HPLC (Coluna YMC, 20 % a 80 % acetonitrila em água) para disponibilizar o sal TFA do composto 75-6 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 657).

15                      Seguindo um procedimento análogo ao procedimento descrito no exemplo 75, e usando os reagentes apropriados, os seguintes compostos foram preparados:

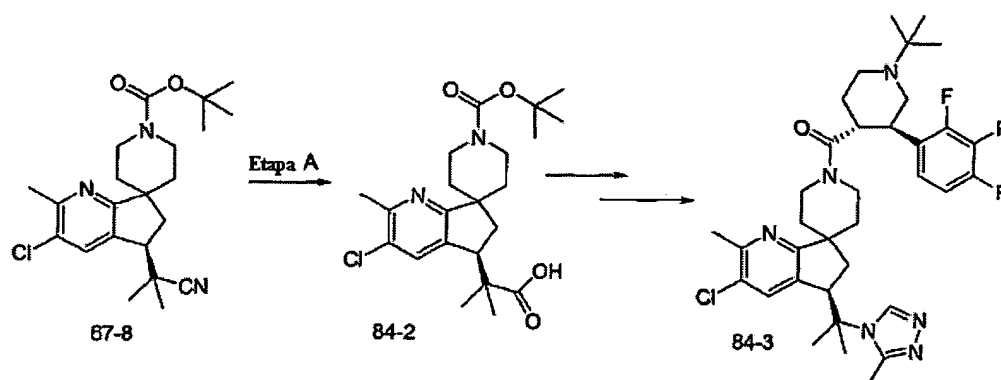


| Exemplo | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R ou S | Íon originário m/z (M+H) |
|---------|----------------|----------------|--------|--------------------------|
| 76      |                | Me             | S      | 657                      |

|    |                                                                                     |    |   |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|---|-----|
| 77 |    | Me | R | 608 |
| 78 |    | Me | R | 635 |
| 79 |   | Me | R | 625 |
| 80 |  | Me | R | 653 |
| 81 |  | Me | R | 669 |
| 82 |  | Me | R | 643 |

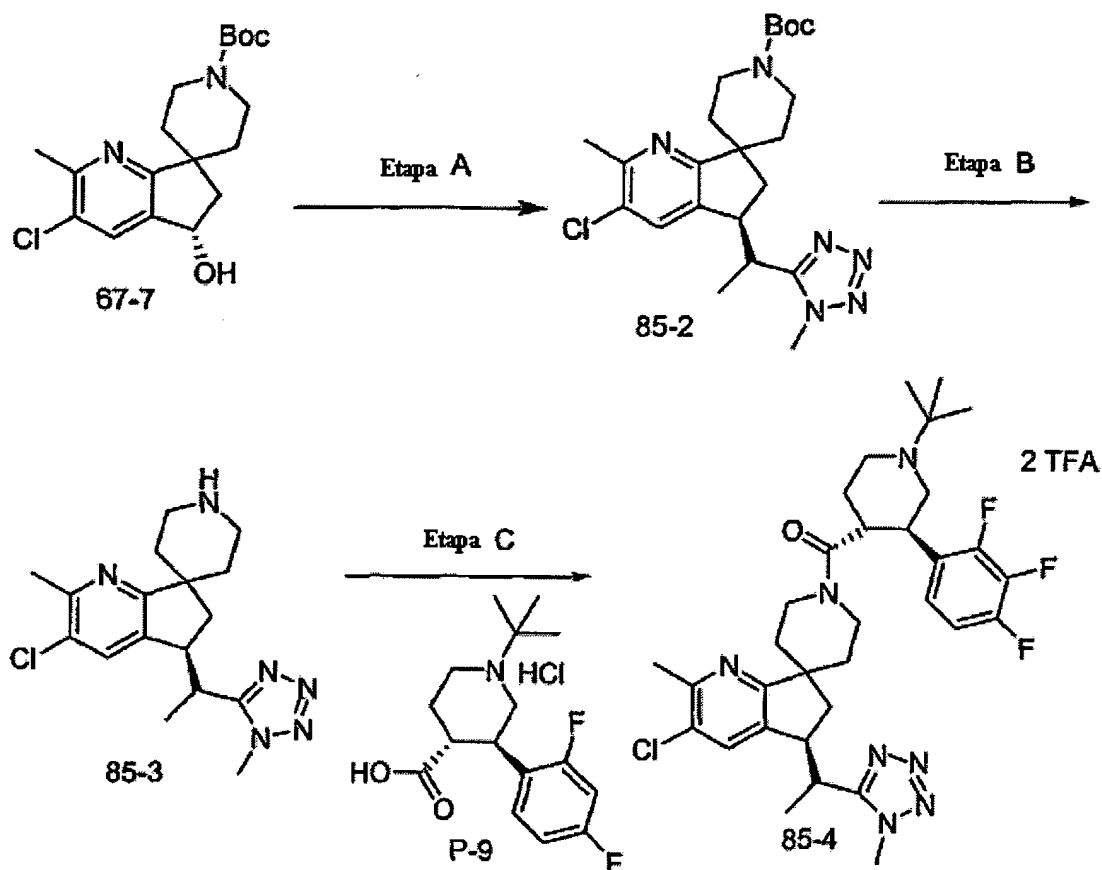
|    |                                                                                   |    |   |     |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----|---|-----|
| 83 |  | Me | R | 643 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|----|---|-----|

## EXEMPLO 84



Etapa A: 67-8 (400 mg, 0,990 mmol) foi carregado em um vaso selado (75 rL) juntamente com HCl concentrado (6 mL) e selado com uma tampa de rosca. A mistura foi aquecida em um banho de óleo de 110 °C por 24 horas, então transferida para um frasco de fundo redondo com pescoço de 100 mL e diluída com acetato de etila (20 mL). A camada aquosa foi basificada com NaOH (5N) para pH -9 e então Boc<sub>2</sub>O (259 mg, 1,188 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e a fase orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para disponibilizar produto 84-2 (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 423) que foi usado diretamente to etapa seguinte sem purificação adicional.

Seguindo o procedimento do exemplos 32 e 65, composto 84-3 foi preparado (m/z (ES) (M+H)<sup>+</sup>= 657).



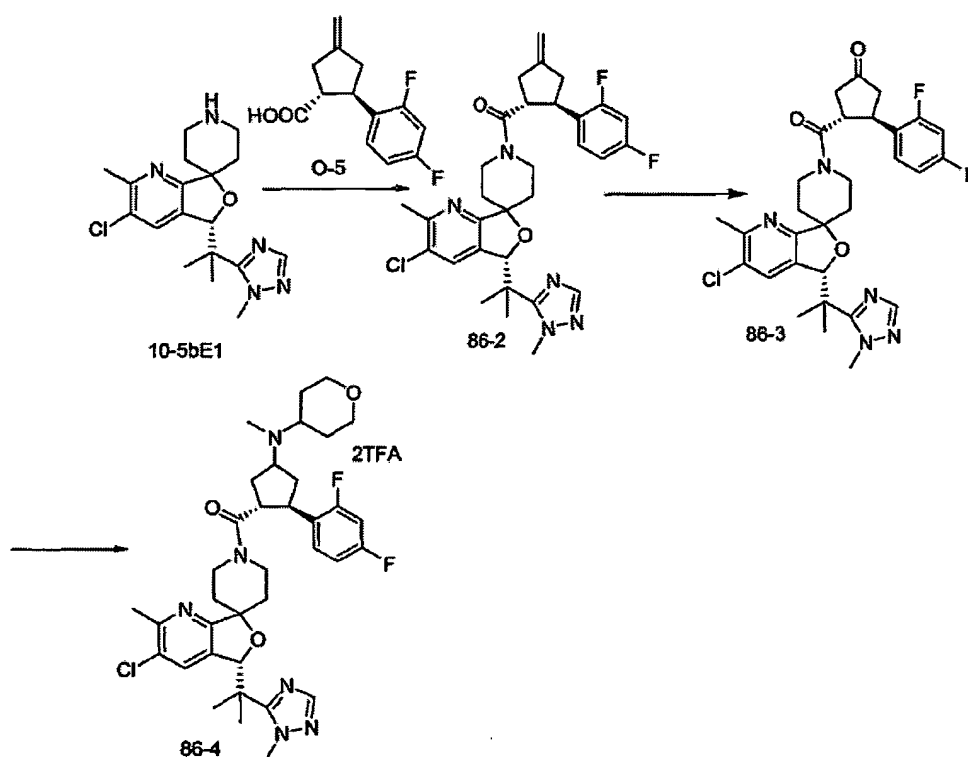
Etapa A: Um frasco de fundo redondo de 25 mL foi carregado com composto 67-7 (0,092 g, 0,261 mmol) e THF (2 mL). A mistura foi então resfriada a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ , então 1-metil-5-etil tetrazol (0,088 g, 0,782 mmol) e cloreto de dietil fosforila (0,067 g, 0,391 mmol) foram adicionados. Então uma solução de LiHMDS (1,17 mL) em THF (1M) foi adicionada gota-a-gota com seringa durante 20 min. A mistura de reação resultante foi então agitada a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 1 hora. A reação foi então temperada com água (5 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado MPLC (6 g silica gel, 0 a 40 % de acetato de etila em hexano) para disponibilizar produto 85-2 na forma de um sólido branco ( $m/z$  (ES) ( $M+H$ ) $^{+}$  = 447).

Etapa C: Uma mistura do composto 85-2 (0,035 g, 0,078 mmol) e HCl concentrado (0,5 mL) em metanol (1 mL) foi agitada a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 30 min. A mistura foi então concentrada e o resíduo foi co-evaporado com tolueno três vezes para disponibilizar composto 85-3 ( $m/z$  (ES) ( $M+H$ ) $^{+}$  =

347).

Etapa E: A uma mistura do composto 85-3 (0,078 mmol), ácido P-9 (0,039 g, 0,110 mmol) e base de Hunig (0,051 g, 0,392 mmol) foi adicionado HOAT (0,011 g, 0,078 mmol) e HATU (0,036 g, 0,094 mmol). A mistura de reação resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas, então concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em metanol (1 mL), filtrado através de uma seringa e lavado com metanol (2 mL). O filtrado foi concentrado e o resíduo resultante foi purificado por RP HPLC (Coluna YMC, 20 % a 80 % acetonitrila em água) para disponibilizar o sal TFA do composto 85-4 ( $m/z$  (ES) ( $M+H$ ) $^+$  = 644).

## EXEMPLO 86



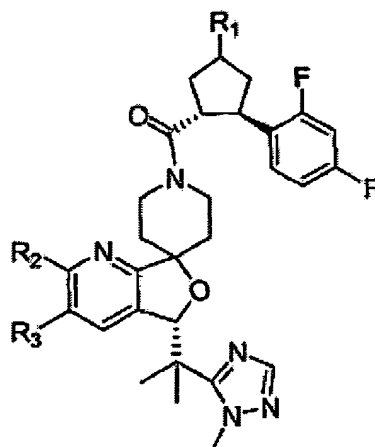
Etapa A: 10-5bE1 (0,081 g, 0,225 mmol) foi carregado a um frasco de fundo redondo de 20 mL juntamente com ácido 0-5 (0,059 g, 0,248 mmol), cloreto de metileno (2 mL) e base de Hunig (0,087 g, 0,68 mmol). A mistura foi agitada até que o sólido fosse dissolvido. Então HATU (0,103 g, 0,27 mmol) e HOAT (0,034 g, 0,248 mmol) foram adicionados e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação

foi então filtrada e concentrada e o resíduo resultante foi purificado por Prep TLC (2000  $\mu$ m, acetato de etila:hexano=3:2) para disponibilizar produto 86-2 ( $m/z$  (ES) ( $M+H$ ) $^{+}$ =583).

5 Etapa B: A um frasco de fundo redondo com um pescoço foi carregado 86-2 (0,130 g, 0,223 mmol) e THF/H<sub>2</sub>O (1,5/1,5 mL), seguido por tetraóxido de ósmio (0,15 mL, 1M). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 30 min. Então solução de periodato de sódio (0,248 g, 1,15 mmol) foi adicionada gota-a-gota. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi temperada com  
10 solução de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturada e agitada por 20 min. Então a mistura de reação foi extraída com acetato de etila (3x50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secas sobre MgSO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas para disponibilizar produto 86-3 ( $m/z$  (ES) ( $M+H$ ) $^{+}$ =585), que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

15 Etapa C: Um frasco de fundo redondo de 25 mL foi carregado com 86-3 (0,022 g, 0,038 mmol), cloreto de metileno (2 mL), N-metil-N-tetraidro-2H piran-4-ilamina (0,009 g, 0,56 mmol), triacetoxiboroidreto de sódio (0,032 g, 0,15 mmol), peneiras moleculares (20 mg) e trietil amina (0,019 g, 0,188 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 12  
20 horas. A mistura de reação foi temperada com MeOH e agitada por 20 minutos, então filtrada e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por RP HPLC (Coluna YMC, 20 % a 80 % acetonitrila em água) para disponibilizar produto 86-4 na forma de um salde TFA ( $m/z$  (ES) ( $M+H$ ) $^{+}$ =683).

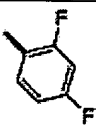
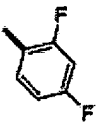
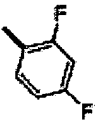
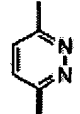
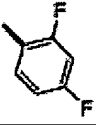
25 Seguindo um procedimento análogo ao procedimento do exemplo 86, e usando reagentes apropriados e materiais de partida, os seguintes compostos foram preparados:



| Exemplo | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | R1 | Íon originário m/z (M+H) |
|---------|-----------------|----------------|----|--------------------------|
| 87      | Me              | Cl             |    | 667                      |
| 88      | Me              | Cl             |    | 657                      |
| 89      | Me              | Me             |    | 663                      |
| 90      | CF <sub>3</sub> | H              |    | 703                      |
| 91      | H               | Me             |    | 649                      |
| 92      | Me              | F              |    | 667                      |
| 93      | Me              | F              |    | 651                      |

Seguindo um procedimento análogo ao procedimento do exemplo 11, e usando reagentes apropriados e materiais de partida, os seguintes compostos foram preparados:

| Exemplo | R1                | R3 | D1 ou D 2 | Íon originário m/z (M+H) |
|---------|-------------------|----|-----------|--------------------------|
| 94      | t-butila          |    | D1        | 610                      |
| 95      | 4-tetraidropirano |    | D1        | 654                      |

|     |                                                                                   |                                                                                   |    |     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----|-----|
| 96  | 4-tetraidropirano                                                                 |  | D1 | 638 |
| 97  |  |  | D1 | 649 |
| 98  |  |  | D1 | 648 |
| 99  |  |  | D1 | 649 |
| 100 |  |  | D1 | 663 |

### ENSAIOS BIOLÓGICOS

#### A. Ensaio de ligação

O ensaio de ligação da membrana foi usado para identificar inibidores competitivos de  $^{125}\text{I}$ -NDP-alfa-MSH que se ligam a MCRs humanos clonados expressos em células de ovário de camundongos L- ou hamster chins (CHO).

Linhas celulares que expressam receptores de melanocortina cresceram em frascos T-180 contendo meio seletivo da composição: 1 L de meio Eagles modificado de Dulbecco (DMEM) com 4,5 g de L-glicose, 25 mM Hepes, sem piruvato de sódio, (GibcoBR<sup>1</sup>); 100 mL de 10 % de soro bovino fetal inativado por calor (Sigma); 10 mL de 10.000 unidade/mL de penicilina & 10.000  $\mu\text{g/mL}$  de estreptomicina (GibcoBR<sup>1</sup>); 10 mL de 200 mML-glutamina (GibcoBR<sup>1</sup>); 1 mg/mL de geneticina (G418) (GibcoBR<sup>1</sup>). As células cresceram a 37 °C com  $\text{CO}_2$  e controle de umidade até que a densidade celular desejada e número celular fossem obtidos.

O meio foi vertido e 10 mL/monocamada de meio de dissociação sem enzima (Specialty Media Inc.) foi adicionado. As células foram incubadas a 37 °C por 10 minutos ou até que as células fossem descartadas quando o frasco fosse batido contra as mãos.

As células foram coletadas em tubos de centrifuga de 200 mL e fiados a 1.000 rpm, 4° C, por 10 minutos. O sobrenadante foi descartado e as células foram resuspensas em 5 mL/monocamada de tampão de preparação de membrana com a composição: Tris 10 mM pH 7,2-7,4; Leupeptina 4  
5 µg/mL (Sigma); Fosforamidon 10 µM (Boehringer Mannheim); Bacitracina 40 µg/mL (Sigma); Aprotinina 5 µg/mL (Sigma); Pefabloc 10 mM (Boehringer Mannheim). As células foram homogeneizadas com homogeneizador acionados a motor (Talboy setting 40), usando 10 acidentes vasculares cerebrais e o homogenato centrifugado a 6.000 rpm, 4 °C, por 15  
10 minutos.

As pelotas foram resuspensas em 0,2 mL/monocamada de tampão de preparação de membrana e alíquotas foram colocadas em tubos (500-1.000 µL/tubo) e rapidamente congeladas em nitrogênio líquido e então armazenadas a -80 °C.

15 Compostos de teste ou NDP- $\alpha$ -MSH não marcados foram adicionados a 100 µL de tampão de ligação a membrana para uma concentração final de 1µM. O tampão de ligação a membrana tinha a composição: Tris 50 mM pH 7,2; CaCl<sub>2</sub> 2 mM; MgCl<sub>2</sub> 1 mM; KCl 5 mM; BSA 0,2 %; Leupeptina 4 µg/mL (SIGMA); Fosforamidon 10 µM  
20 (Boehringer Mannheim); Bacitracina 40 µg/mL (SIGMA); Aprotinina 5 µg/mL (SIGMA); e Pefabloc 10 mM (Boehringer Mannheim). Cem µL de tampão de ligação a membrana contendo 10-40 µg de proteína de membrana foram adicionados, seguido por 125I-NDP- $\alpha$ -MSH 100 µM para concentração final de 100 pM. A mistura resultante foi vortexada rapidamente  
25 e incubada por 90-120 minutos a temperatura ambiente mantendo ao mesmo tempo agitação.

A mistura foi filtrada com equipamento de filtro Packard Microplate 196 usando filtro GF/C de 96 poços Packard Unifilter com 0,1 % de polietilenoimina (Sigma). O filtro foi lavado (5 vezes com um total ed 10

mL por poço) com temperatura ambiente da lavagem do filtro tendo a composição: Tris-HCl 50 mM pH 7,2 e NaCl 20 mM. O filtro foi seco e o fundo selado e 50 µL de Packard Microscint-20 foram adicionados a cada poço. O topo foi selado e a radioatividade quantificada em um contador

5 Packard Topcount Microplate Scintillation.

### B. Ensaio funcional

Ensaaios com base na célula funcional foram desenvolvidos para determinar a eficácia dos agonistas e para diferenciar agonistas do receptor de melanocortina de antagonistas.

10 Células (por exemplo, células CHO- ou L- ou outras células eucarióticas) que expressam um receptor de melanocortina humano (ver, por exemplo, Yang-YK; Ollmann-MM; Wilson-BD; Dickinson-C; Yamada-T; Barsh-GS; Gantz-I; Mol-Endocrinol. 1997 Mar; 11(3): 274-80) foram dissociadas dos frascos de cultura de tecido rinsando com salina tamponada

15 de fosfato sem Ca e Mg (14190-136, Life Technologies, Gaithersburg, MD) e desanexadas depois de 5 minutos de incubação a 37 °C com tampão de dissociação sem enzima (S-014-B, Specialty Media, Lavellette, NJ). Células foram coletadas por centrifugação e ressuspensas em Solução de Sal Balanceada de Earle (14015-069, Life Technologies, Gaithersburg, MD) com

20 adições de HEPES 10 mM pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, glutamina 1 mM e albumina sérica bovina 1 mg/mL. Células foram contadas e diluídas para 1 a 5 x 10<sup>6</sup>/mL. O inibidor da fosfodiesterase 3-isobutil-1-metilxantina foi adicionado às células pra 0,6 mM.

1. Ensaio Agonista. Compostos de teste foram diluídos em

25 DMSO (10<sup>-5</sup> a 10<sup>-10</sup> M) e 0,1 volume de composto solução foi adicionado a 0,9 volumes de suspensão celular; a concentração final de DMSO foi 1 %. Depois de incubação em temperatura ambiente por 45 minutos, as células foram lisadas por incubação a 100 °C por 5 minutos para liberar AMPc acumulado. AMPc foi medido em uma alíquota do lisato celular com o ensaio

de detecção de AMPc Amersham (Arlington Heights, IL) (RPA556). A quantidade de produção de AMPc que resultou de um composto desconhecido foi comparada à quantidade de AMPc produzido na resposta a alfa-MSH que foi definido como um agonista completo com uma eficácia de 100 %. A EC50 é definida como a concentração do composto que resulta em um estímulo máximo, quando comparada a seu próprio nível máximo de estímulo. Espera-se que compostos que produzem resposta próximo de 0 % sejam antagonistas que serão adicionalmente confirmados no modo antagonista do ensaio funcional.

2. Ensaio antagonista: A atividade antagonista foi definida como a capacidade de um composto bloquear a produção de AMPa em resposta a alfa-MSH ou qualquer agonista. Uma solução do composto de teste e suspensão das células contendo o receptor foram preparadas e misturadas da forma descrita anteriormente; a mistura foi incubada por 15 minutos e uma dose EC50 de alfa-MSH (aproximadamente alfa-MSH 10 nM) foi adicionada às células. O ensaio terminou em 45 minutos e AMPc quantificado da forma anterior. A porcentagem de inibição foi determinada comparando a quantidade de AMPc produzido na presença à produzida na ausência do composto de teste. Antagonista é definido como um composto que por si só não produz resposta tipo agonista, e em combinação com um agonista o composto deve inibir a resposta induzida pelo agonista.

Os compostos da presente invenção, incluindo os compostos dos exemplos 1-100, foram testados e observou-se que eles se ligam ao receptor de melanocortina-4 com valores IC50 menores que 10  $\mu$ M. Os compostos agonistas da presente invenção, incluindo os compostos dos exemplos 1-100, também foram testados no ensaio funcional e observou-se que eles ativam o receptor de melanocortina-4 com valores EC50 menores que 5  $\mu$ M.

Os compostos antagonistas da presente invenção foram

testados no ensaio funcional e observou-se que eles geralmente não ativam o receptor de melanocortina-4 com uma eficácia  $< 5 \%$ , e geralmente têm uma IC50 do ensaio antagonista menor que 10  $\mu\text{M}$ .

### C. Modelos de ingestão de alimentos e peso corporal in vivo.

5                   1) Ingestão de alimentos e peso corporal em ratos. Ratos Sprague Dawley são administrados com o composto de teste uma hora antes do início de ação do ciclo escuro (12 horas). A ingestão de alimentos é determinada tanto pela medição da quantidade remanescente de alimento pré-pesado na manhã seguinte à dosagem quanto usando um sistema  
10 computadorizado em que cada alimento do rato é colocado em uma balança monitorada por computador. A ingestão de alimentos cumulativa por 16 horas depois da administração do composto é medida. Em alguns casos, as medições de ingestão de alimentos são seguidas até 2 semanas. O peso corporal é medido diariamente; em alguns casos, a adiposidade é medida por  
15 análise DEXAscan, os pesos dos tecidos e níveis de medicamento plasmático são medidos. Os animais podem ser dosados por inúmeras vias de administração. As vias de administração incluem intravenosa (IV), intraperitoneal (IP), subcutânea (SC) e intracerebral ventricular (ICV).

                  Compostos usados para tratar obesidade e distúrbios  
20 relacionados à obesidade na presente invenção diminuem muito a ingestão de alimentos em pelo menos 20 % e/ou diminuem o peso corporal em um período de 2 semanas em pelo menos 4 % com relação ao placebo.

                  2) Ingestão de alimentos em camundongos obesos induzidos à dieta. Camundongos C57/B16J machos mantidos com uma dieta rica em  
25 gordura (30-60 % de calorias de gordura) são dosados com o composto de teste por 1 a 30 dias. A ingestão de alimentos e peso corporal são medidos durante toda a noite e algumas vezes diariamente até 30 dias. Os parâmetros bioquímicos relacionados à obesidade, incluindo leptina, insulina, triglicerídeo, ácido graxo livre, colesterol e níveis de glicose sérica e

parâmetros farmacocinéticos podem ser determinados. Os animais podem ser dosados por inúmeras vias de administração. As vias de administração incluem intravenosa (IV), intraperitoneal (IP), subcutânea (SC) e intracerebral ventricular (ICV). Os parâmetros bioquímicos relacionados à obesidade, incluindo leptina, insulina, triglicerídeo, ácido graxo livre, colesterol e níveis de glicose sérica são determinados.

Compostos usados para tratar obesidade e distúrbios relacionados à obesidade na presente invenção diminuem o peso corporal em pelo menos 4 % com relação ao placebo.

#### 10                    D. Disfunção sexual masculina: Ensaio de camundongos eletricamente estimulados no nervo cavernosal (ESCN)

Camundongos C57BL6 machos são anestesiados, a artéria carótida é exposta e canulada para medição da pressão arterial (MAP). Uma agulha 30G anexada a um tubo PE10, carregada com salina heparinizada, foi inserida na artéria e colocada no lugar. Este tubo foi conectado a um transdutor e amplificador de pressão pra medir MAP direto em um osciloscópio de canal Gould 8 conectado a um computador usando o software Po-ne-mah para coletar os dados em intervlos de um minuto. Uma outra linha PE10 anexada a uma agulha 30G foi inserida na veia jugular para administração de composto ou veículo. O nervo cavernoso e corpo peniano foram expostos por meio de uma incisão na linha mediana. Os músculos em volta foram cauterizados e removidos para visualização do nervo cavernoso, que aparece do gânglio pélvico ipsilateral e está situado dorsal à próstata. Uma outra agulha 30G anexada ao tubo PE10, carregada com salina heparinizada, foi inserida na base do corpo cavernoso próximo à cura e conectado ao sistema Gould. Um ligeiro aumento na pressão intercavernosa (ICP) de aproximadamente 5 a 10 mmHg é observada, uma vez que esta cânula é inserida o corpo cavernoso. Dalina heparinizada (200 unidades/mL) lavou a cânula para garantir o deslocamento apropriado da cânula, induzindo

a tumescência. O nervo cavernoso foi então isolado usando fórceps Dumont #5 curvado e colocado em um eletrodo de prata bipolar de posição fixa modificada (Harvard Apparatus). Os eletrodos são encaixados em plástico para permitir estímulo do nervo sem estímulo adicional dos tecidos ao redor.

5 O eletrodo foi avançado e mantido por um micromanipulador e foi anexado a um estimulador de onda quadrada para distribuir impulsos elétricos em parâmetros de estimulação que variam entre 0,5 a 6,0v, 2 a 16 Hz, 1 ms, por 30 segundos. Os estímulos elétricos foram administrados a animais individuais com 5 minutos de intervalo entre os estímulos. As respostas  
10 registradas em cada ponto de tempo representam a média de dois estímulos. Respostas ICP, MAP e ICP/MAP foram continuamente registradas em intervalos de um segundo pela duração do experimento.

As medições das razões ICP, MAP e ICP/MAP são analisadas e as respostas comparadas ao estímulo do nervo na presença e ausência do  
15 composto ou veículo. Para cada parâmetro monitorado, as respostas evocadas por estímulos elétricos duplicados foram médias aritméticas, e os valores médios foram usados para comparação. Os segmentos de resposta de 10 s de linha de base + 30 s de estímulo + 150 s pós-estímulo foram usados para avaliar as mudanças em ICP ns respostas ao estímulo elétrico do nervo  
20 cavernoso. Para estimar os efeitos diretos da administração do composto em ICP, um segmento de resposta pré-composto de 300 s foi comparado a um segmento comparável imediatamente depois da administração do composto.

Os compostos usados para tratar disfunção sexual masculina na presente invenção aumentam a pressão intracavernos em pelo menos 25 %  
25 por um período de tempo de pelo menos 15 minutos com relação ao placebo.

#### E. Modelos de disfunção sexual feminina

Ensaio de roedor relevantes da receptividade sexual feminina incluem o modelo de conduta de lordose e observações diretas da atividade copulatória. Também existe um modelo de reflexo uretrogenital em ratos

transeccionados espinhalmente anestesiados para medição do orgasmo tanto em ratos machos quanto em fêmeas. Estes e outros modelos animais estabelecidos de disfunção sexual feminina estão descritos em McKenna KE et al, A Model For The Study of Sexual Function In Anesthetized Male And Female Rats, Am. J. Physiol. (Regulatory Integrative Comp. Physiol 30): R<sup>1</sup>276-R<sup>1</sup>285, 1991; McKenna KE et al, Modulation By Peripheral Serotonin of The Threshold For Sexual Reflexes In Female Rats, Pharm. Bioch. Behav., 40:151-156, 1991; e Takahashi LK et al, Dual Estradiol Action Em THF Diencephalon And The Regulation Of Sociosexual Behavior In Female Golden Hamsters, Brain Res., 359:194-207, 1985,

#### F. Modelo de Caquexia

Ensaio de roedor relevantes de caquexia incluem o modelo de caquexia em tumor, em que células derivadas de um tumor foram injetadas em camundongos. Durante um período de 1-3 semanas, um tumor se forma e crescerá no camundongo implantado. Os camundongos que suportam o tumor apresentarão menor ingestão de alimentos e menor peso corporal. Tratando os camundongos que suportam tumor com um antagonista MC4R efetivo, a ingestão de alimentos aumentará e peso corporal aumentará. Este modelo animal de caquexia está descrito em Cone, R.D. et al, Role of the Central Sistema melanocortina in Cachexia, Cancer Research 61, 1432-38, 15 de fevereiro de 2001.

#### EXEMPLOS DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

Como uma modalidade específica de uma composição oral de uma composição da presente invenção, 5 mg do exemplo 10 são formulados com lactose finamente dividida suficiente para fornecer uma quantidade total de 580 a 590 mg para preencher uma cápsula de gelatina dura tamanho O.

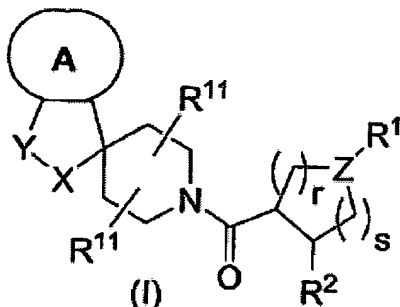
Como uma outra modalidade específica de uma composição oral de um composto da presente invenção, 2,5 mg do exemplo 1 são formulados com lactose finamente dividida suficiente para fornecer uma

quantidade total de 580 a 590 mg para preencher uma cápsula de gelatina dura tamanho O.

Embora a invenção tenha sido descrita e ilustrada com referência a certas modalidades preferidas desta, os versados na tecnologia  
5 perceberão que várias alterações, modificações e substituições podem ser feitas sem fugir do espírito e escopo da invenção. Por exemplo, dosagens eficazes a não ser as dosagens preferidas apresentadas anteriormente podem ser aplicáveis como uma consequência de variações na correspondência do  
10 sujeito ou mamífero sendo tratado para a severidade das distúrbios ósseas causadas por reabsorção, ou por outras indicações para os compostos da invenção indicados anteriormente. Da mesma maneira, as respostas farmacológicas específicas observadas podem variar de acordo e dependendo do composto ativo particular selecionado ou se estão presentes veículos farmacêuticos, bem como do tipo de formulação e modo de administração  
15 empregados, e tais variações ou diferenças esperadas nos resultados são contemplados de acordo com os objetivos e práticas da presente invenção. Pretende-se que, desta forma, a invenção seja limitada somente pelo escopo das reivindicações que se seguem e que tais reivindicações sejam interpretadas tão ampla quanto razoavelmente.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser da fórmula estrutural I:



em que A é um anel heteroarila contendo pelo menos um heteroátomo selecionado de nitrogênio, oxigênio, e enxofre, em que qualquer carbono, nitrogênio ou enxofre em A é não substituído ou substituído por um a dois grupos selecionados de  $R^4$ ;

X e Y tomados juntos formam  $-C(R^6)=C(R^6)-$ , ou um de X e Y é  $C(R^6)_2$  e o outro é selecionado do grupo que consiste em:

- (1)  $C(R^6)_2$ ,
- (2)  $N(R^6)$ ,
- (3)  $C(O)$ ,
- (4)  $C=N(R^6)$ ,
- (5)  $C=C(R^6)_2$ ,
- (6) oxigênio,
- (7) enxofre,
- (8)  $S(O)$ , e
- (9)  $S(O)_2$ ,

ou um de X e Y é  $NR^9$  e o outro é selecionado do grupo que

consiste em:

- (1)  $C(R^6)_2$ ,
- (2)  $C(O)$ ,
- (3)  $C=N(R^6)$ ,
- (4)  $C=C(R^6)_2$ ,

(5) S(O), e

(6) S(O)<sub>2</sub>,

ou um de X e Y é C(O) e o outro é selecionado do grupo que

consiste em:

5

(1) C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>,

(2) N(R<sup>6</sup>),

(3) C=N(R<sup>6</sup>),

(4) oxigênio, e

(5) enxofre;

10

Z é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

(1) CH, e

(2) N,

desde que quando Z for N, R<sup>1</sup> não seja -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>1</sup> é selecionado do grupo que consiste em:

15

(1) hidrogênio,

(2) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

(3) amidina,

(4) alquiliminoíla C<sub>1-4</sub>,

(5) alquila C<sub>1-10</sub>,

20

(6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- cicloalquila C<sub>3-7</sub>,

(7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterocicloalquila C<sub>2-7</sub>,

(8) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenila,

(9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-naftila,

(10) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarila,

25

(11) -C(O)alquila C<sub>1-6</sub>,

(12) C(O)cicloalquila C<sub>3-8</sub>,

(13) C(O)heterocicloalquila C<sub>2-7</sub>,

(14) -C(O)heteroarila,

(15) -C(O)fenila, e

(16)  $-\text{C}(\text{O})_n\text{aftila}$ ,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $\text{R}^3$  e em que alquila, cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $\text{R}^3$  e oxo;

$\text{R}^2$  é selecionado do grupo que consiste em:

(1) fenila,

(2) naftila, e

(3) heteroarila,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $\text{R}^{10}$ , cada  $\text{R}^3$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

(1) alquila  $\text{C}_{1-6}$ ,

(2)  $-(\text{CH}_2)_n\text{-fenila}$ ,

(3)  $-(\text{CH}_2)_n\text{-naftila}$ ,

(4)  $-(\text{CH}_2)_n\text{-heteroarila}$ ,

(5)  $-(\text{CH}_2)_n\text{heterocicloalquila } \text{C}_{2-7}$ ,

(6)  $-(\text{CH}_2)_n\text{cicloalquila } \text{C}_{3-7}$ ,

(7) halogênio,

(8)  $\text{OR}^5$ ,

(9)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,

(10)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ ,

(11)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^5$ ,

(12)  $\text{NO}_2$ ,

(13)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$

(14)  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,

(15)  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{RS}$ ,

- (16)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{C}(\text{O})_n(\text{R}^5)_2$ ,  
 (17)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n(\text{R}^5)_2$ ,  
 (18)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  
 (19)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  
 (20)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{C}(\text{O})$ -heteroarila,  
 (21)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n\text{R}^5\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  
 (22)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n\text{R}^5\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  
 (23)  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n(\text{R}^5)_2$ ,  
 (24)  $\text{CF}_3$ ,  
 (25)  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  
 (26)  $\text{OCF}_3$ , e  
 (27)  $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $\text{C}_{1-4}$ , e em que alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, e  $(\text{CH}_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, oxo, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $\text{C}_{1-4}$ , ou em que dois substituintes quando no mesmo grupo metileno  $(\text{CH}_2)$  são tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são anexados para formar um grupo ciclopropila;

cada  $\text{R}^4$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,  
 (2) alquila  $\text{C}_{1-8}$ ,  
 (3)  $-(\text{CH}_2)_n$ cicloalquila  $\text{C}_{3-7}$ ,  
 (4) halogênio,  
 (5)  $\text{OR}^5$ ,  
 (6)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,

(7)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ ,

(8)  $\text{CF}_3$ ,

(9)  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,

(10)  $\text{OCF}_3$ , e

(11)  $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,

5

em que alquila, cicloalquila, e  $(\text{CH}_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $\text{C}_{1-4}$ , ou em que dois substituintes quando no mesmo grupo metileno  $(\text{CH}_2)$  são tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são anexados para formar um grupo ciclopropila;

10

cada  $\text{R}^5$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

(1) hidrogênio,

(2) alquila  $\text{C}_{1-8}$ ,

(3)  $-(\text{CH}_2)_n$ cicloalquila  $\text{C}_{3-7}$ ,

(4)  $-(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquila  $\text{C}_{2-7}$ ,

(5)  $-(\text{CH}_2)_n$ -fenila,

(6)  $-(\text{CH}_2)_n$ -naftila,

(7)  $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarila,e

(8)  $-(\text{CH}_2)_n$ bicicloalquila  $\text{C}_{3-7}$ ,

15

20

em que alquila, fenila, heteroarila, heterocicloalquila, naftila, cicloalquila, bicicloalquila e  $(\text{CH}_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de halogênio, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , hidróxi, e alcóxi  $\text{C}_{1-4}$ , ou em que dois grupos  $\text{R}^5$  juntamente com o átomo ao qual eles são anexados formam um sistema de anel mono ou bicíclico de 4 a 8 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, S, e -Nalquila  $\text{C}_{1-4}$ ;

25

cada  $\text{R}^6$  é independentemente selecionado do grupo que

consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila C<sub>1-6</sub>,
- (3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>cicloalquila C<sub>3-7</sub>,
- 5 (4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterocicloalquila C<sub>2-7</sub>,
- (5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenila,
- (6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>naftila,
- (7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heteroarila,
- (8) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sup>5</sup>,
- 10 (9) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sup>5</sup>,
- (10) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(OH)R<sup>5</sup>,
- (11) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)<sub>n</sub>(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,
- (12) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)<sub>n</sub>(R<sup>5</sup>)<sub>n</sub>(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>5</sup>,
- (13) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>5</sup>,
- 15 (14) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OC(O)R<sup>5</sup>,
- (15) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,
- (16) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN,
- (17) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,
- (18) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>5</sup>,
- 20 (19) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(C(O)R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,
- (20) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)C(O)OR<sup>5</sup>,
- (21) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(C(O)OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,
- (22) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,
- (23) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)-S(O)- alquila C<sub>1-8</sub>,
- 25 (24) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)-S(O)<sub>2</sub>- alquila C<sub>1-8</sub>,
- (25) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-R<sup>5</sup>,
- (26) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)-R<sup>5</sup>, e
- (27) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou

substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$ , e em que alquila, cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo, e em que qualquer carbono do metileno ( $CH_2$ ) em  $R^6$  é não substituído ou substituído por um a dois grupos independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, e alquila  $C_{1-4}$ , ou em que dois grupos  $R^6$  juntamente com os átomos aos quais eles são anexados formam um anel monocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, S, e N, em que o anel monocíclico é não substituído ou substituído no carbono ou nitrogênio com um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo;

cada  $R^7$  e  $R^8$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila  $C_{1-6}$ ,
- (3) cicloalquila  $C_{3-7}$ ,
- (4) heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,
- (5) fenila,
- (6) naftila, e
- (7) heteroarila,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$ , e em que alquila, cicloalquila, e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo;

cada  $R^9$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila  $C_{1-6}$ ,

- (3)  $-(\text{CH}_2)_n$ cicloalquila  $\text{C}_{3-7}$ ,  
 (4)  $-(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquila  $\text{C}_{2-7}$ ,  
 (5)  $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarila,  
 (6)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,  
 (7)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{R}^5)_2$ ,  
 (8)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^7\text{R}^8$ ,  
 (9)  $-(\text{CH}_2)_m\text{-OR}^5$ ,  
 (10)  $-(\text{CH}_2)_m\text{-OC}(\text{O})\text{R}^5$ ,  
 (11)  $-(\text{CH}_2)_m\text{-O}-(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{R}^5)_2$ , e  
 (12)  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,

em que heteroarila é não substituído ou substituído por um a  
 três grupos independentemente selecionados de  $\text{R}^3$ , e em que alquila,  
 cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a  
 três grupos independentemente selecionados de  $\text{R}^3$  e oxo, e em que qualquer  
 metileno ( $\text{CH}_2$ ) em  $\text{R}^9$  é não substituído ou substituído por um a dois grupos  
 independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, e alquila  $\text{C}_{1-4}$ ; ou em  
 que dois grupos  $\text{R}^9$  juntamente com os átomos aos quais eles são anexados  
 formam um anel monocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente contendo um  
 heteroátomo adicional selecionado de O, S, e N, em que o anel monocíclico é  
 não substituído ou substituído no carbono ou nitrogênio com um a três grupos  
 independentemente selecionados de  $\text{R}^3$  e oxo;

cada  $\text{R}^{10}$  é independentemente selecionado do grupo que  
 consiste em:

- (1) hidrogênio,  
 (2) alquila  $\text{C}_{1-6}$ ,  
 (3)  $-(\text{CH}_2)_n$ -fenila,  
 (4)  $-(\text{CH}_2)_n$ -naftila,  
 (5)  $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarila,  
 (6)  $-(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquila  $\text{C}_{2-7}$ ,

- (7)  $-(CH_2)_n$ cicloalquila  $C_{3-7}$ ,  
 (8) halogênio,  
 (9)  $OR^5$ ,  
 (10)  $-(CH_2)_nN(R^5)_2$ ,  
 5 (11)  $-(CH_2)_nCN$ ,  
 (12)  $-(CH_2)_nCO_2R^5$ ,  
 (13)  $NO_2$ ,  
 (14)  $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$   
 (15)  $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$ ,  
 10 (16)  $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$ ,  
 (17)  $-(CH_2)_nNR^5C(O)_n(R^5)_2$ ,  
 (18)  $-(CH_2)_nC(O)_n(R^5)_2$ ,  
 (19)  $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$ ,  
 (20)  $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$ ,  
 15 (21)  $-(CH_2)_nNR^5C(O)$ -heteroarila,  
 (22)  $-(CH_2)_nC(O)_nR^5N(R^5)_2$ ,  
 (23)  $-(CH_2)_nC(O)_nR^5NR^5C(O)R^5$ ,  
 (24)  $O(CH_2)_nC(O)_n(R^5)_2$ ,  
 (25)  $CF_3$ ,  
 20 (26)  $CH_2CF_3$ ,  
 (27)  $OCF_3$ , e  
 (28)  $OCH_2CF_3$ ;

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de  
 25 halogênio, hidróxi, alquila  $C_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $C_{1-4}$ , e em que alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, e  $(CH_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, oxo, alquila  $C_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $C_{1-4}$ , ou em que dois substituintes quando no mesmo grupo metileno  $(CH_2)$  são tomados juntos

com o átomo de carbono ao qual eles são anexados para formar um grupo ciclopropila;

cada  $R^{11}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- 5 (1) hidrogênio,
- (2) -OH,
- (3) alquila C 1-8,
- (4) -Oalquila  $C_{1-8}$ ,
- (5) halogênio;
- 10 (6)  $-NR^5$
- (7)  $-SR^5$ , e
- (8)  $-CF_3$ ,

em que dois substituintes alquila  $C_{1-8}$  juntamente com os átomos aos quais eles são anexados podem formar um anel de 4 a 8 membros;

- 15 r é 1 ou 2;
- s é 1 ou 2;
- n é 0, 1, 2, ou 3; e
- p é 0, 1, ou 2

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado  
 20 pelo fato de que A é um anel heteroarila selecionado do grupo que consiste em: piridina, tiofeno, furano, tiazol, pirazol, pirimidina, pirazina e quinolina, em que qualquer carbono, nitrogênio ou enxofre em A é não substituído ou substituído por um a dois grupos selecionados de  $R^4$ , ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é oxigênio ou  $CH_2$ ; e Y é selecionado do grupo que consiste em:  $-C(R^6)_2$ ,  $-C=CH(R^6)$ , e  $-NR^9$ , desde que quando X for oxigênio, então Y não seja  $-NR^9$ , ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que  $R^2$  é fenila ou piridina, não substituído ou substituído por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^{10}$ , ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

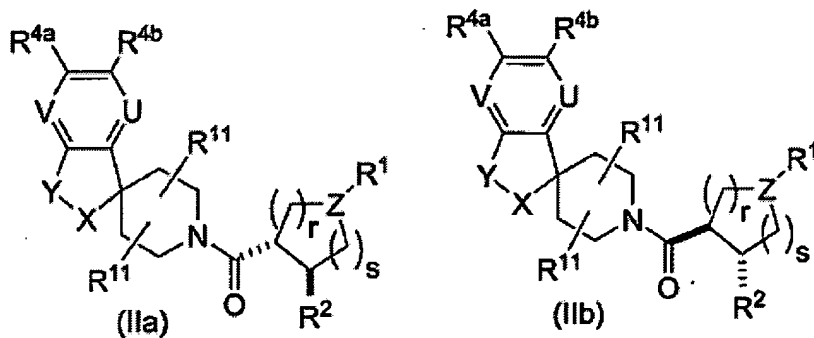
5 5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  é fenila não substituído ou substituído por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^{10}$  ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Z é CH, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10 7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Z é N, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que r é 1 ou 2 e s é 1, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15 9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser da fórmula estrutural IIa ou IIb da configuração estereoquímica relativa *trans* indicada:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que

20 U e V são independentemente selecionados do grupo que consiste em N e  $CR^4$ , e pelo menos um de U e V é N;

X é selecionado do grupo que consiste em:

- (1)  $CH_2$ ,
- (2) CHalquila  $C_{1-6}$ ,

(3)  $\text{NR}^9$ ,

(4) oxigênio, e

(5) enxofre;

Y é selecionado do grupo que consiste em:

5

(1)  $-\text{C}(\text{R}^6)_2$ ,

(2)  $-\text{NR}^6$ ,

(3)  $\text{C}(\text{O})$ ,

(4)  $\text{C}=\text{CH}(\text{R}^6)$ ,

(5)  $\text{C}=\text{N}(\text{R}^6)$ ,

10

(6) oxigênio,

(7) enxofre,

(8)  $\text{S}(\text{O})$ , e

(9)  $\text{S}(\text{O})_2$ ,

desde que quando Y for  $-\text{NR}^6$ , enxofre ou oxigênio, então X

15 não seja oxigênio, enxofre, ou  $\text{NR}^9$ ;

Z é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

(1) CH, e

(2) N,

desde que quando Z for N,  $\text{R}^1$  não seja  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ;

20

$\text{R}^1$  é selecionado do grupo que consiste em:

(1) hidrogênio,

(2)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^7\text{R}^8$ ,

(3) amidina,

(4) alquiliminoila  $\text{C}_{1-4}$ ,

25

(5) alquila  $\text{C}_{1-10}$ ,

(6)  $-(\text{CH}_2)_n$ - cicloalquila  $\text{C}_{3-7}$ ,

(7)  $-(\text{CH}_2)_n$ -heterocicloalquila  $\text{C}_{2-7}$ ,

(8)  $-(\text{CH}_2)_n$ -fenila,

(9)  $-(\text{CH}_2)_n$ -naftila,

- (10)  $-(CH_2)_n$ -heteroarila,
- (11)  $-C(O)$ alquila  $C_{1-6}$ ,
- (12)  $C(O)$ cicloalquila  $C_{3-8}$ ,
- (13)  $C(O)$ heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,
- (14)  $-C(O)$ heteroarila,
- (15)  $-C(O)$ fenila, e
- (16)  $-C(O)_n$ aftila,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$ , e em que alquila, cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo;

$R^2$  é selecionado do grupo que consiste em:

- (1) fenila,
- (2) naftila, e
- (3) heteroarila,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^{10}$ ;

$R^3$  é selecionado do grupo que consiste em:

- (1) alquila  $C_{1-8}$ ,
- (2)  $-(CH_2)_n$ -fenila,
- (3)  $-(CH_2)_n$ -naftila,
- (4)  $-(CH_2)_n$ -heteroarila,
- (5)  $-(CH_2)_n$ heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,
- (6)  $-(CH_2)_n$ cicloalquila  $C_{3-7}$ ,
- (7) halogênio,
- (8)  $OR^5$ ,
- (9)  $-(CH_2)_nN(R^5)_2$ ,
- (10)  $-(CH_2)_nCN$ ,

- (11)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  
 (12)  $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ ,  
 (13)  $\text{NO}_2$ ,  
 (14)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ ,  
 (15)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5)_2$ ,  
 (16)  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  
 (17)  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{R}^5$ ,  
 (18)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{C}(\text{O})_n(\text{R}^5)_2$ ,  
 (19)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n(\text{R}^5)_2$ ,  
 (20)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  
 (21)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  
 (22)  $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{C}(\text{O})$ -heteroarila,  
 (23)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n\text{R}^5\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  
 (24)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n\text{R}^5\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,  
 (25)  $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n(\text{R}^5)_2$ ,  
 (26)  $\text{CF}_3$ ,  
 (27)  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  
 (28)  $\text{OCF}_3$ , e  
 (29)  $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $\text{C}_{1-4}$ , e em que alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, e  $(\text{CH}_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, oxo, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $\text{C}_{1-4}$ , ou em que dois substituintes quando no mesmo grupo metileno  $(\text{CH}_2)$  são tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são anexados para formar um grupo ciclopropila;

$\text{R}^{4a}$  e  $\text{R}^{4b}$  são independentemente selecionados do grupo que

consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila  $C_{1-8}$ ,
- (3)  $-(CH_2)_n$ cicloalquila  $C_{3-7}$ ,
- (4) halogênio,
- (5) ORS,
- (6)  $-(CH_2)_nN(R^5)_2$ ,
- (7)  $-(CH_2)_nC\equiv N$ ,
- (8)  $CF_3$ ,
- (9)  $CH_2CF_3$ ,
- (10)  $OCF_3$ , e
- (11)  $OCH_2CF_3$ ,

em que alquila, cicloalquila, e  $(CH_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, alquila  $C_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $C_{1-4}$ , ou em que dois substituintes quando no mesmo grupo metileno  $(CH_2)$  são tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são anexados para formar um grupo ciclopropila;

cada  $R^5$  é independentemente selecionado do grupo que

consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila  $C_{1-8}$ ,
- (3)  $-(CH_2)_n$ cicloalquila  $C_{3-7}$ ,
- (4)  $-(CH_2)_n$ heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,
- (5)  $-(CH_2)_n$ -fenila,
- (6)  $-(CH_2)_n$ -naftila,
- (7)  $-(CH_2)_n$ -heteroarila, e
- (8)  $-(CH_2)_n$ bicicloalquila  $C_{3-7}$ ;

em que alquila, fenila, heteroarila, heterocicloalquila, naftila,

cicloalquila, bicicloalquila e  $(\text{CH}_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de halogênio, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , hidróxi, e alcóxi  $\text{C}_{1-4}$ , ou em que dois grupos  $\text{R}^5$  juntamente com o átomo ao qual eles são anexados formam um sistema de anel mono ou bicíclico de 4 a 8 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, S, e  $-\text{NC}_{1-4}$  alquil;

cada  $\text{R}^6$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2) -alquila  $\text{C}_{1-6}$ ,
- (3)  $-(\text{CH}_2)_n$ cicloalquila  $\text{C}_{3-7}$ ,
- (4)  $-(\text{CH}_2)$ heterocicloalquila  $\text{C}_{2-7}$ ,
- (5)  $-(\text{CH}_2)_n$ -fenila,
- (6)  $-(\text{CH}_2)_n$ -naftila,
- (7)  $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarila,
- (8)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,
- (9)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ ,
- (10)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n(\text{R}^5)_2$ ,
- (11)  $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})_n(\text{R}^5)_n(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,
- (12)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^5$ ,
- (13)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$ ,
- (14)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,
- (15)  $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ ,
- (16)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,
- (17)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ ,
- (18)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^5)_2$ ,
- (19)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{ORS}$ ,
- (20)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{OR}^5)_2$ ,
- (21)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,

(22)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-\text{S}(\text{O})-$  alquila  $\text{C}_{1-8}$ ,

(23)  $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-\text{S}(\text{O})_2-$  alquila  $\text{C}_{1-8}$ ,

(24)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{R}^5$ ,

(25)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}(\text{O})-\text{R}^5$ , e

(26)  $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^5$ ,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $\text{R}^3$ , e em que alquila, cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $\text{R}^3$  e oxo, e em que qualquer carbono do metileno ( $\text{CH}_2$ ) em  $\text{R}^6$  é não substituído ou substituído por um a dois grupos independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, e alquila  $\text{C}_{1-4}$ , ou em que dois grupos  $\text{R}^6$  juntamente com os átomos aos quais eles são anexados formam um anel monocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, S, e N, em que o anel monocíclico é não substituído ou substituído no carbono ou nitrogênio com um a três grupos independentemente selecionados de  $\text{R}^3$  e oxo;

cada  $\text{R}^7$  e  $\text{R}^8$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

(1) hidrogênio,

(2) alquila  $\text{C}_{1-6}$ ,

(3) cicloalquila  $\text{C}_{3-7}$ ,

(4) heterocicloalquila  $\text{C}_{2-7}$ ,

(5) fenila,

(6) naftila, e

(7) heteroarila,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $\text{R}^3$ , e em que alquila, cicloalquila, e heterocicloalquila são não substituídos ou

substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo;

cada  $R^9$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- 5 (1) hidrogênio,
- (2) alquila  $C_{1-6}$ ,
- (3)  $-(CH_2)_n$ cicloalquila  $C_{3-7}$ ,
- (4)  $-(CH_2)_n$ heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,
- (5)  $-(CH_2)_n$ -heteroarila,
- 10 (6)  $-(CH_2)_nC(O)OR^5$ ,
- (7)  $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-N(R^5)_2$ ,
- (8)  $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-NR^7R^8$ ,
- (9)  $-(CH_2)_m-OR^5$ ,
- (10)  $-(CH_2)_m-OC(O)R^5$ ,
- 15 (11)  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-N(R^5)_2$ , e
- (12)  $-(CH_2)_mN(R^5)_2$ ,

em que heteroarila é não substituído ou substituído por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$ , e em que alquila, cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a

20 três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo, e em que qualquer metileno ( $CH_2$ ) em  $R^9$  é não substituído ou substituído por um a dois grupos independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, e alquila  $C_{1-4}$ ; ou em que dois grupos  $R^9$  juntamente com os átomos aos quais eles são anexados formam um anel monocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente contendo um

25 heteroátomo adicional selecionado de O, S, e N, em que o anel monocíclico é não substituído ou substituído no carbono ou nitrogênio com um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo;

cada  $R^{10}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,  
 (2) alquila C<sub>1-6</sub>,  
 (3) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenila,  
 (4) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-naftila,  
 5 (5) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-heteroarila,  
 (6) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterocicloalquila C<sub>2-7</sub>,  
 (7) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>cicloalquila C<sub>3-7</sub>,  
 (8) halogênio,  
 (9) OR<sup>5</sup>,  
 10 (10) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,  
 (11) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN,  
 (12) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  
 (13) NO<sub>2</sub>,  
 (14) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>5</sup>S(O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>  
 15 (15) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>p</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,  
 (16) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sup>5</sup>,  
 (17) -(CH<sub>2</sub>)C(O)<sub>n</sub>(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,  
 (18) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)<sub>n</sub>(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,  
 (19) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>5</sup>,  
 20 (20) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>5</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>,  
 (21) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>5</sup> C(O)-heteroarila,  
 (22) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,  
 (23) -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>5</sup>,  
 (24) O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)<sub>n</sub>(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>,  
 25 (25) CF<sub>3</sub>,  
 (26) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
 (27) OCF<sub>3</sub>, e  
 (28) OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou

substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, alquila  $C_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $C_{1-4}$ , e em que alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, e  $(CH_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de

5 halogênio, hidróxi, oxo, alquila  $C_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $C_{1-4}$ , ou em que dois substituintes quando no mesmo grupo metileno  $(CH_2)$  são tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são anexados para formar um grupo ciclopropila;

cada  $R^{11}$  é independentemente selecionado do grupo que

10 consiste em:

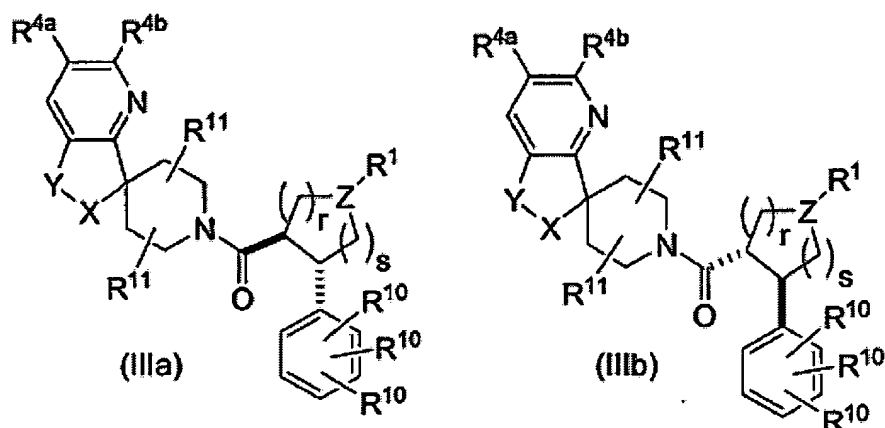
- (1) hidrogênio,
- (2)  $-OH$ ,
- (3) alquila  $C_{1-8}$ ,
- (4)  $-O$  alquila  $C_{1-8}$ ,
- 15 (5) halogênio;
- (6)  $-SR^5$ , e
- (7)  $-CF_3$ ,

em que dois substituintes alquila  $C_{1-8}$  com o átomo ao qual eles são anexados podem formar um sistema de anel bicíclico de 4 a 8 membros;

- 20  $r$  é 1 ou 2;
- $s$  é 1 ou 2;
- $n$  é 0, 1, 2, ou 3; e
- $p$  é 0, 1, ou 2,

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

25 pelo fato de ser da fórmula estrutural IIIa ou IIIb da configuração estereoquímica relativa *trans* indicada:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; que

$X$  é oxigênio ou  $CH_2$ ;

$Y$  é selecionado do grupo que consiste em:

- (1)  $-C(R^6)_2$ ,
- (2)  $C=CH(R^6)$ , e
- (3)  $NR^9$ ,

desde que quando  $X$  for oxigênio, então  $Y$  não seja  $-NR^9$ ;

$Z$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1)  $CH$ , e
- (2)  $N$ ,

desde que quando  $Z$  for  $N$ ,  $R^1$  não seja  $NR^7$  heterocicloalquila

$C_{2-7}$ ;

$R^1$  é selecionado do grupo que consiste em:

- (1) alquila  $C_{1-6}$ ,
- (2)  $-N(R^7)$  heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,
- (3)  $-(CH_2)_n$  heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,
- (4)  $-C(O)$  alquila  $C_{1-6}$ ,
- (5)  $-C(O)$  heteroarila,

em que heteroarila é não substituído ou substituído por um a

três grupos independentemente selecionados de  $R^3$ , e em que alquila e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo;

$R^3$  é selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila  $C_{1-8}$ ,
- (3)  $-(CH_2)_n$ -fenila,
- 5 (4)  $-(CH_2)_n$ -naftila,
- (5)  $-(CH_2)_n$ -heteroarila,
- (6)  $-(CH_2)_n$ heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,
- (7)  $-(CH_2)_n$ cicloalquila  $C_{3-7}$ ,
- (8) halogênio,
- 10 (9)  $OR^5$ ,
- (10)  $-(CH_2)_nN(R^5)_2$ ,
- (11)  $-(CH_2)_nCN$ ,
- (12)  $-(CH_2)_nC(O)OR^5$ ,
- (13)  $-(CH_2)_nOC(O)R^5$ ,
- 15 (14)  $NO_2$ ,
- (15)  $-(CH_2)_nNR^5S(O)_pR^5$ ,
- (16)  $-(CH_2)_nN(S(O)_pR^5)_2$ ,
- (17)  $-(CH_2)_nS(O)_pN(R^5)_2$ ,
- (18)  $-(CH_2)_nS(O)_pR^5$ ,
- 20 (19)  $-(CH_2)_nNR^5C(O)_n(R^5)_2$ ,
- (20)  $-(CH_2)_nC(O)_n(R^5)_2$ ,
- (21)  $-(CH_2)_nNR^5C(O)R^5$ ,
- (22)  $-(CH_2)_nNR^5CO_2R^5$ ,
- (23)  $-(CH_2)_nNR^5C(O)$ -heteroarila,
- 25 (24)  $-(CH_2)_nC(O)_nR^5N(R^5)_2$ ,
- (25)  $-(CH_2)_nC(O)_nR^5NR^5C(O)R^5$ ,
- (26)  $O(CH_2)_nC(O)_n(R^5)_2$ ,
- (27)  $CF_3$ ,
- (28)  $CH_2CF_3$ ,

(29)  $\text{OCF}_3$ , e

(30)  $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $\text{C}_{1-4}$ , e em que alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, e  $(\text{CH}_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, oxo, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $\text{C}_{1-4}$ , ou em que dois substituintes quando no mesmo grupo metileno  $(\text{CH}_2)$  são tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são anexados para formar um grupo ciclopropila;

$\text{R}^{4a}$  e  $\text{R}^{4b}$  são independentemente selecionados do grupo que consiste em:

(1) hidrogênio,

(2) alquila  $\text{C}_{1-8}$ ,

(3) halogênio,

(4)  $\text{CF}_3$ ,

em que alquila é não substituído ou substituído por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, alquila  $\text{C}_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $\text{C}_{1-4}$ ;

cada  $\text{R}^5$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

(1) hidrogênio,

(2) alquila  $\text{C}_{1-8}$ ,

(3)  $-(\text{CH}_2)_n$ cicloalquila  $\text{C}_{3-7}$ ,

(4)  $-(\text{CH}_2)_n$ heterocicloalquila  $\text{C}_{2-7}$ ,

(5)  $-(\text{CH}_2)_n$ -fenila,

(6)  $-(\text{CH}_2)_n$ -naftila,

(7)  $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarila, e

(8)  $-(CH_2)_n$ bicicloalquila  $C_{3-7}$ ,

em que alquila, fenila, heteroarila, heterocicloalquila, naftila, cicloalquila, bicicloalquila e  $(CH_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de halogênio, alquila  $C_{1-4}$ ,  
 5 hidróxi, e alcóxi  $C_{1-4}$ , ou em que dois grupos  $R^5$  juntamente com o átomo ao qual eles são anexados formam um sistema de anel mono ou bicíclico de 4 a 8 membros opcionalmente contendo um heteroátomo adicional selecionado de O, S, e -Nalquila  $C_{1-4}$ ;

10 cada  $R^6$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2)  $-(CH_2)_n$ -heteroarila,
- (3)  $-(CH_2)_nC(O)_n(R^5)_2$ ,
- (4)  $-(CH_2)_nC(O)_n(R^5)_n(R^5)C(O)R^5$ ,
- 15 (5)  $-(CH_2)_nCN$ ,
- (6)  $-(CH_2)_nN(R^5)_2$ ,
- (7)  $-(CH_2)_nN(R^5)C(O)R^5$ ,

em que heteroarila é não substituído ou substituído por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$ , e em que qualquer  
 20 carbono do metileno  $(CH_2)$  em  $R^6$  é não substituído ou substituído por um a dois grupos independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, e alquila  $C_{1-4}$ ;

cada  $R^7$  e  $R^8$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- 25 (1) hidrogênio,
- (2) alquila  $C_{1-6}$ ,
- (3) cicloalquila  $C_{3-7}$ ,
- (4) heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,
- (5) fenila,

(6) naftila, e

(7) heteroarila,

em que fenila, naftila, e heteroarila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$ , e em que alquila, cicloalquila, e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo;

cada  $R^9$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila  $C_{1-6}$ ,
- (3)  $-(CH_2)_n$ cicloalquila  $C_{3-7}$ ,
- (4)  $-(CH_2)_n$ heterocicloalquila  $C_{2-7}$ ,
- (5)  $-(CH_2)_n$ -heteroarila,
- (6)  $-(CH_2)_nC(O)OR^5$ ,
- (7)  $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-N(R^5)_2$ ,
- (8)  $-(CH_2)_nC(O)(CH_2)_n-NR^7R^8$ ,
- (9)  $-(CH_2)_m-OR^5$ ,
- (10)  $-(CH_2)_m-OC(O)R^5$ ,
- (11)  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-N(R^5)_2$ , e
- (12)  $-(CH_2)_mN(R^5)_2$ ,

em que heteroarila é não substituído ou substituído por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$ , e em que alquila, cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou substituídos por um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo, e em que qualquer metileno ( $CH_2$ ) em  $R^9$  é não substituído ou substituído por um a dois grupos independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, e alquila  $C_{1-4}$ ; ou em que dois grupos  $R^9$  juntamente com os átomos aos quais eles são anexados formam um anel monocíclico de 3 a 7 membros opcionalmente contendo um

heteroátomo adicional selecionado de O, S, e N, em que o anel monocíclico é não substituído ou substituído no carbono ou nitrogênio com um a três grupos independentemente selecionados de  $R^3$  e oxo;

5 cada  $R^{10}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2) alquila  $C_{1-6}$ ,
- (3)  $(CH_2)_n$ fenila,
- (4) halogênio,
- 10 (5)  $-OR^5$ ,
- (6)  $(CH_2)_nCN$ ,
- (7)  $CF_3$ ,
- (8)  $CH_2CF_3$ ,
- (9)  $OCF_3$ , e
- 15 (10)  $OCH_2CF_3$ ,

em que fenila é não substituído ou substituído por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, alquila  $C_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $C_{1-4}$ , e em que alquila e  $(CH_2)$  são não substituídos ou substituídos por um a três substituintes independentemente selecionados de halogênio, hidróxi, oxo, alquila  $C_{1-4}$ , trifluorometila, e alcóxi  $C_{1-4}$ , ou em que dois substituintes quando no mesmo grupo metileno ( $CH_2$ ) são tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são anexados para formar um grupo ciclopropila;

25 cada  $R^{11}$  é independentemente selecionado do grupo que consiste em:

- (1) hidrogênio,
- (2)  $-OH$ ,
- (3) alquila  $C_{1-8}$ ,
- (4)  $-O$ alquila  $C_{1-8}$ ,

(5) halogênio;

(6)  $\text{NR}^5$ ,

(7)- $\text{SR}^5$ , e

(8)  $-\text{CF}_3$ ,

5 em que dois substituintes alquila  $\text{C}_{1-8}$  juntamente com os átomos aos quais eles são anexados podem formar um anel de 4 a 8 membros;

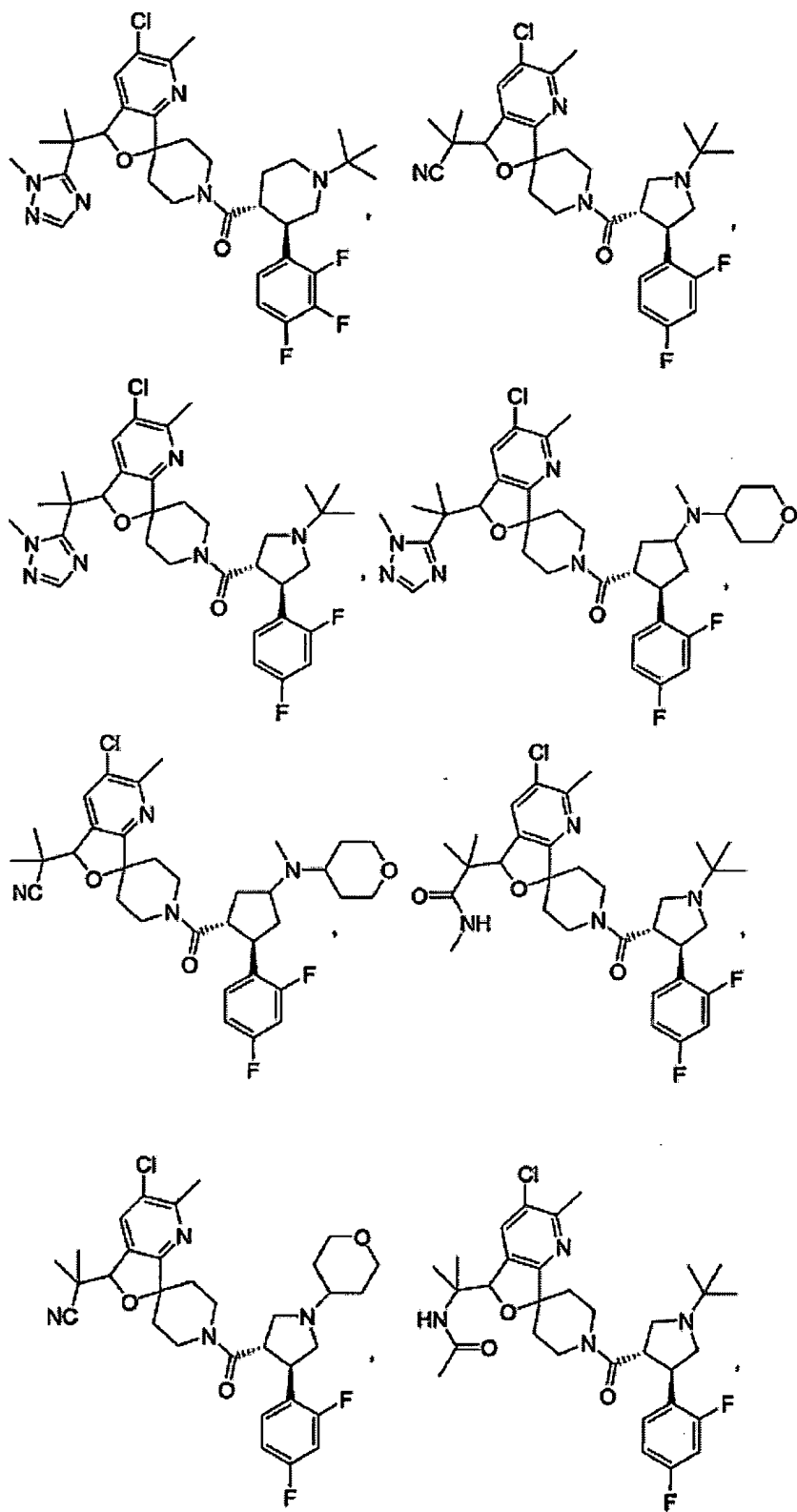
$r$  é 1 ou 2

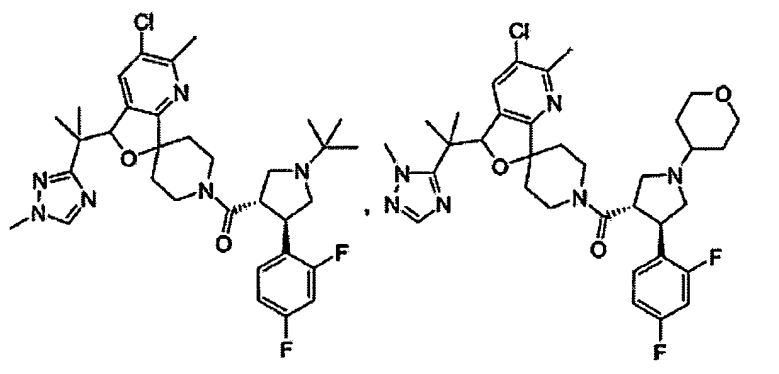
$s$  é 1 ou 2

$n$  é 0, 1, 2 ou 3; e

10  $p$  é 0, 1, ou 2,

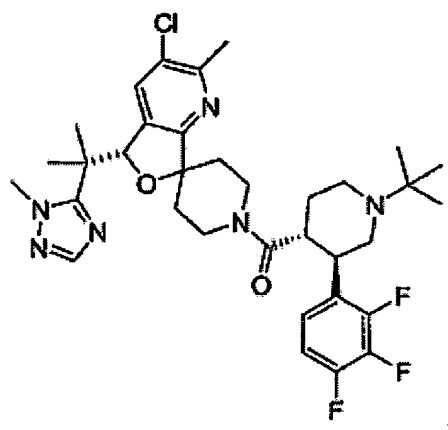
11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:





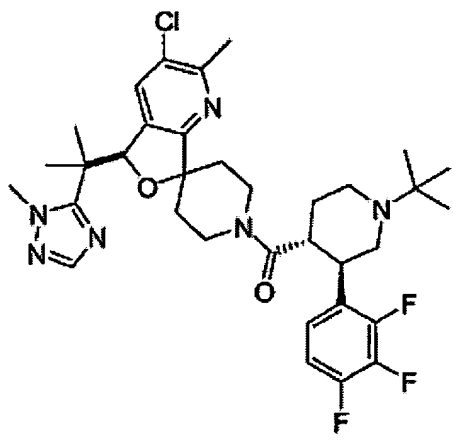
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que é:



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

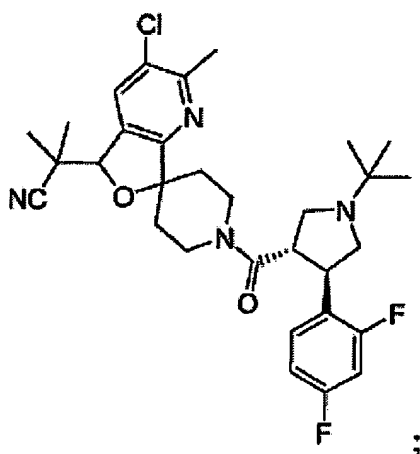
5 13. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que é:



ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

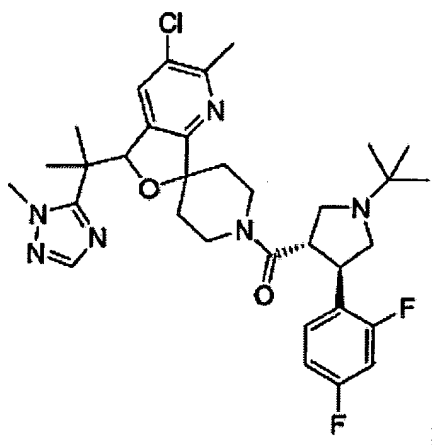
14. Composto, de acordo com a reivindicação 11,

caracterizado pelo fato de que é:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

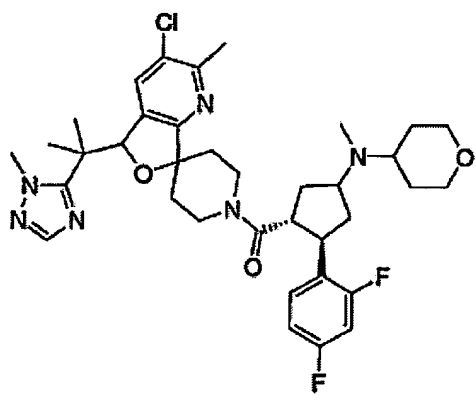
15. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que é:



5

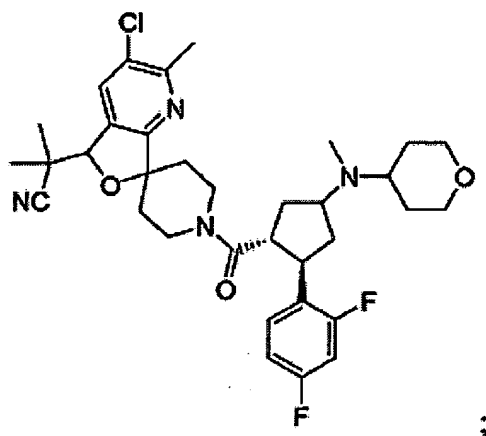
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que é:



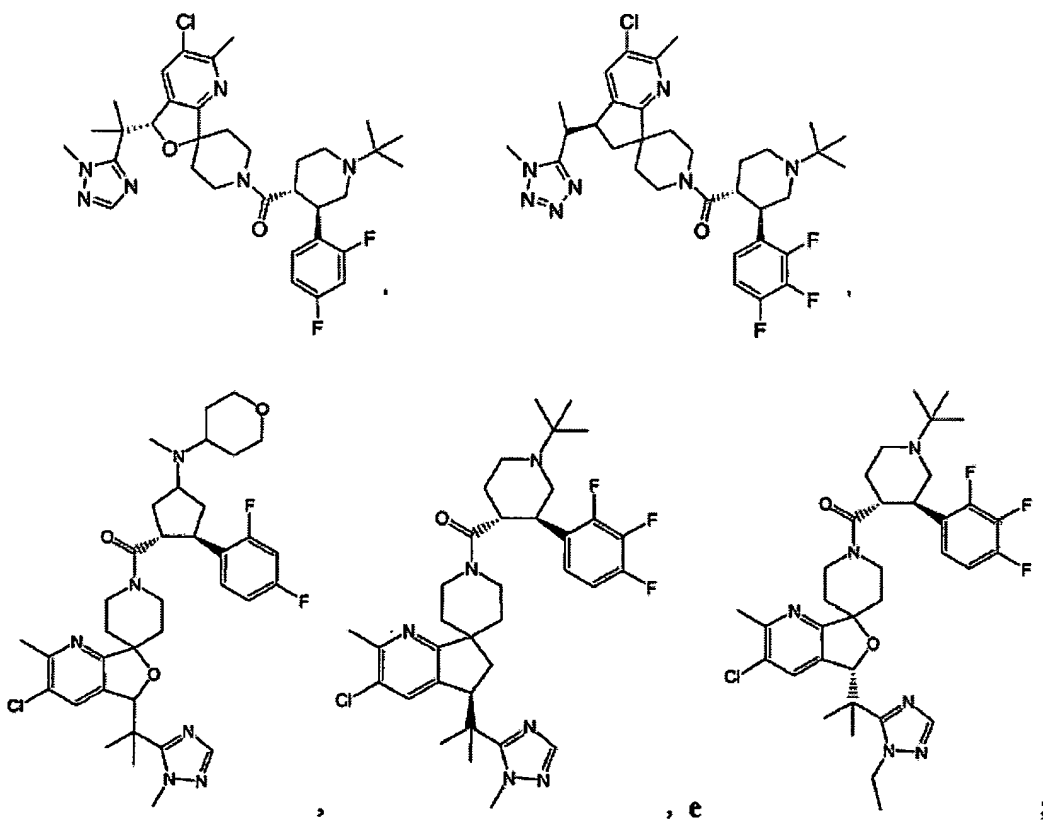
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que é:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo

19. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido na reivindicação 1, e um veículo farmacologicamente aceitável.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o sal farmacêuticamente aceitável do mesmo é o sal do ácido bis trifluoroacético.

5 21. Uso de um composto, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para a produção de um medicamento usado para o tratamento ou prevenção de uma doença mediada pelo receptor de melanocortina-4 em um sujeito em necessidade deste.

22. Uso, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a doença mediada pelo receptor de melanocortina-4 é obesidade.

10 23. Uso, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a doença mediada pelo receptor de melanocortina-4 é diabetes melito.

15 24. Uso, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a doença mediada pelo receptor de melanocortina-4 é disfunção erétil masculina.

25. Uso de um composto, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é para a produção de um medicamento usado para o tratamento ou prevenção de um distúrbio relacionado à obesidade.

RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO”

5 Certos derivados inéditos de espiropiperidina N-acilados são  
ligantes do(s) receptor de melanocortina humano e, em particular, são ligantes  
seletivos do receptor de melanocortina-4 (MC-4R). Eles são, desta forma,  
usados para o tratamento, controle ou prevenção de doenças e distúrbios  
responsivos à modulação de MC-4R, tais como obesidade, diabetes,  
dependência de nicotina, alcoolismo, disfunção sexual, incluindo disfunção  
10 erétil e disfunção sexual feminina.