



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

(11) PI 0418639-7 B1



(22) Data do Depósito: 15/12/2004

(45) Data de Concessão: 28/07/2020

(54) Título: COMPOSTOS INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE, ASSIM COMO COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO OS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07D 401/04; C07D 401/12; C07D 401/14; A61K 31/506; A61P 3/10; (...).

(30) Prioridade Unionista: 15/03/2004 US 60/553,571; 18/11/2004 US 60/629,524.

(73) Titular(es): TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY.

(72) Inventor(es): JUN FENG; STEPHEN L. GWALTNEY; JEFFREY A. STAFFORD; ZHIYUAN ZHANG; BRUCE ELDER; PAUL ISBESTER; GRANT PALMER; JONATHON SALSBURY; LUCKNER ULYSSE.

(86) Pedido PCT: PCT US2004042209 de 15/12/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/095381 de 13/10/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/09/2006

(57) Resumo: INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE Composto, Kits e métodos farmacêuticos são proporcionados para uso com DPP-IV e outras proteases S9 que compreendem um composto compreendendo a Fórmula I: em que M é N ou CR~4~; Q^1^ e Q^2^ são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo de CO, SO, SO~2~ e C=NR~9~; e cada R~1~, R~2~, R~3~, R~4~ e R~9~ são conforme definido aqui.

COMPOSTOS INIBIDORES DE DIPEPTIDIL PEPTIDASE, ASSIM COMO
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO OS MESMOS

Campo da invenção

A invenção se refere a compostos que podem ser usados
5 para inibir dipeptidil peptidases, bem como composições de
matéria e kits compreendendo esses compostos. A presente
invenção também se refere a métodos para a inibição de
dipeptidil peptidases, bem como a métodos de tratamento
usando os compostos de acordo com a presente invenção.

10 Descrição da técnica relacionada

A dipeptidil Peptidase IV (Nomenclatura da Enzima no
IUBMB EC.3.4.14.5) é uma proteína membramática do tipo II que
foi mencionada na literatura através de uma ampla variedade
de nomes, incluindo DPP4, DP4, DAP-IV, FAP β , proteína 2 de
15 formação de complexo de deaminase de adenosina, proteína de
ligação à deaminase de adenosina (ADAbp), dipeptidil
aminopeptidase IV; Xaa-Pro-dipeptidil-aminopeptidase; Gli-Pro
naftlamidase; dipeptidil aminopeptidase IV pós-prolina;
antígeno CD26 de linfócito; glicoproteína GP110; dipeptidil
20 peptidase IV; glicilprolina aminopeptidase; glicilprolina
aminopeptidase; X-prolil dipeptidil aminopeptidase; pep X;
antígeno CD26 de leucócito; glicilprolil
dipeptidilaminopeptidase; dipeptidil-peptídeo hidrolase;
glicilprolil aminopeptidase; dipeptidil-aminopeptidase IV;
25 DPP IV/CD26; amino acil-prolil dipeptidil aminopeptidase;
molécula Tpl03 de disparo de células T; X-PDAP. A dipeptidil
Peptidase IV é referida aqui como "DPP-IV."

A DPP-IV é uma aminodipeptidase de serina não clássica
que remove dipeptídeos Xaa-Pro do amino término (N-término)
30 de polipeptídeos e proteínas. A liberação lenta dependente

de DPP-IV de dipeptídeos do tipo X-Gly ou X-Ser foi também reportada para alguns peptídeos que ocorrem naturalmente.

A DPP-IV é constitutivamente expressa em células epiteliais e endoteliais de uma variedade de diferentes tecidos (intestino, fígado, pulmão, rim e placenta) e é também encontrada em fluidos sanguíneos. A DPP-IV é também expressa em linfócitos-T em circulação e foi mostrada como sendo sinônimo do antígeno na superfície celular, CD-26. A DPP-IV está envolvida em uma série de estados doentios, alguns dos quais são divulgados abaixo.

A DPP-IV é responsável pela clivagem metabólica de determinados peptídeos endógenos (GLP-1 (7-36), glucagon) *in vivo* e demonstrou atividade proteolítica contra uma variedade de outros peptídeos (GHRH, NPY, GLP-2, VIP) *in vitro*.

O GLP-1 (7-36) é um peptídeo de 29 aminoácidos derivado através de processamento pós-traducional de pró-glucagon no intestino delgado. O GLP-1 (7-36) tem múltiplas ações *in vivo*, incluindo o estímulo da secreção de insulina, inibição da secreção de glucagon, promoção de saciedade e diminuição do esvaziamento gástrico. Baseado nesse perfil fisiológico, acredita-se que as ações do GLP-1 (7-36) sejam benéficas na prevenção e tratamento de diabetes do tipo II e, potencialmente, obesidade. Por exemplo, verificou-se que a administração exógena de GLP-1 (7-36) (infusão contínua) em pacientes diabéticos é eficaz nessa população de pacientes. Infelizmente, o GLP-1 (7-36) é degradado rapidamente *in vivo* e foi mostrado que tem uma curta meia-vida *in vivo* ($t_{1/2} = 1,5$ minutos).

Baseado em um estudo com camundongos "knock-out"

para a DPP-IV geneticamente reproduzidos e em estudos *in vivo* / *in vitro* com inibidores seletivos de DPP-IV, foi mostrado que a DPP-IV é a enzima primária de degradação do GLP-1 (7-36) *in vivo*. O GLP-1 (7-36) é degradado pela DPP-IV eficazmente em GLP-1 (9-36), o qual se especulou atuar como um antagonista fisiológico do GLP-1 (7-36). Acredita-se, portanto, que a inibição de DPP-IV *in vivo* seja útil para potencializar os níveis endógenos de GLP-1 (7-36) e atenuação da formação de seu antagonista, GLP-1 (9-36). Assim, acredita-se que inibidores de DPP-IV sejam agentes úteis para a prevenção, retardo de progressão e/ou temperatura de condições mediadas pela DPP-IV, em particular diabetes e, mais particularmente, diabetes mellitus do tipo 2, dislipidemia diabética, condições de tolerância prejudicada à glicose (IGT), condições de glicose no plasma em jejum prejudicada (IFG), acidose metabólica, cetose, regulação do apetite e obesidade.

A expressão de DPP-IV é aumentada em células T quando de estímulo mitogênico ou antigênico (Mattem, T. e colaboradores, *Scand. J. Immunol.*, 1991, 33, 737). Foi reportado que inibidores de DPP-IV e anticorpos à DPP-IV suprimem a proliferação de células T mitógeno-estimuladas e antígeno-estimuladas de uma maneira dose-dependente (Schon, E. e colaboradores, *Biol. Chem.*, 1991, 372, 305). Foi mostrado que várias outras funções dos linfócitos T, tais como produção de citocina, proliferação de células T mediada por IL-2 e atividade de células B auxiliares são dependentes da atividade de DPP-IV (Schon, E. e colaboradores, *Scand. J. Immunol.*, 1989, 29, 127). Inibidores de DPP-IV, baseado em boroProlina (Flentke, G.

R. e colaboradores, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 1556), embora instáveis, foram eficazes na inibição da proliferação de linfócitos antígeno-induzida e produção de IL-2 em células T CD4+-auxiliares de murino. Foi mostrado que tais inibidores de ácido borônico têm um efeito *in vivo* em camundongos, causando supressão da produção de anticorpo induzida por estímulo imune (Kubota, T. e colaboradores, *Clin. Exp. Immun.*, 1992, 89, 192). O papel da DPP-IV na regulação de ativação de linfócitos T também pode ser atribuído, em parte, à sua associação na superfície celular com a fosfatase da transmembrana, CD45. Inibidores de DPP-IV ou ligantes a sítios não-ativos podem, possivelmente, romper a associação CD45-DPP-IV. A CD45 é conhecida como sendo um componente integral do aparato de sinalização de células T. Foi reportado que a DPP-IV é essencial para a penetração e infectividade dos vírus HIV-1 e HIV-2 em células T CD4+ (Wakselman, M., Nguyen, C., Mazaleyrat, J.-P., Callebaut, C., Krust, B., Hovanessian, A. G., Inhibition of HIV-1 infection of CD 26+ but not CD 26-cells by a potent cyclopeptidic inhibitor of the DPP-IV activity of CD 26. Resumo P.44 do 24º sup. European Peptide Symposium 1996). Adicionalmente, foi mostrado que a DPP-IV se associada à enzima deaminase de adenosina (ADA) sobre a superfície de células T (Kameoka, J. e colaboradores, *Science*, 1993, 26 466). A deficiência de ADA causa doença de imunodeficiência combinada grave (SCID) em seres humanos. Essa interação ADA-CD26 pode proporcionar pistas quanto à patofisiologia da SCID. Segue que inibidores de DPP-IV podem ser imunossuppressores úteis (ou drogas supressoras da liberação de citocina) para o tratamento,

dentre outras coisas, de: rejeição a transplante de órgãos; doenças autoimunes, tais como doença inflamatória do intestino, esclerose múltipla e artrite reumatóide; e o tratamento de AIDS.

5 Foi mostrado que a DPP-IV em células endoteliais pulmonares é uma molécula de adesão para células de carcinoma pulmão-metastático de próstata e de mama em ratos (Johnson, R. C. e colaboradores, *J. Cell. Biol.*, 1993, 121, 1423). A DPP-IV é conhecida por se ligar à fibronectina e
10 algumas células de tumor metastático são conhecidas por trazer grandes quantidades de fibronectina sobre sua superfície. Inibidores potentes de DPP-IV podem ser úteis como drogas para prevenir metástases, por exemplo, de tumores de mama e próstata aos pulmões.

15 Altos níveis de expressão de DPP-IV também foram encontrados em células de fibroblasto da pele humana de pacientes com psoríase, artrite reumatóide (RA) e lichen planus (Raynaud, F. e colaboradores, *J. Cell. Physiol.*, 1992, 151, 378). Portanto, inibidores de DPP-IV podem ser
20 úteis como agentes para tratar doenças dermatológicas, tais como psoríase e lichen planus.

Elevada atividade de DPP-IV foi encontrada em homogenatos teciduais de pacientes com hipertrofia benigna de próstata e em prostatossomas. Esses são organelas
25 derivadas da próstata importantes para intensificação da motilidade de espermatozóides (Vanhoof, G. e colaboradores, *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1992, 30, 333). Inibidores de DPP-IV também podem atuar para suprimir a motilidade dos espermatozóides e, portanto, atuar como um
30 agente contraceptivo masculino. Inversamente, inibidores de

DPP-IV foram implicados como novos para o tratamento de infertilidade e, particularmente, infertilidade em mulheres em virtude de síndrome de ovário policístico (PCOS, síndrome de Stein-Leventhal), a qual é uma condição caracterizada por espessamento da cápsula ovariana e formação de múltiplos cistos foliculares. Ela resulta em infertilidade e amenorréia.

Acredita-se que a DPP-IV exerça um papel na clivagem de várias citocinas (estimulação de células hematopoiéticas), fatores de crescimento e neuropeptídeos.

Células hematopoiéticas estimuladas são úteis para o tratamento de distúrbios que são caracterizados por um número reduzido de células hematopoiéticas ou seus precursores *in vivo*. Tais condições ocorrem freqüentemente em pacientes que estão imunossuprimidos, por exemplo, como uma consequência de quimioterapia e/ou terapia por radiação em câncer. Descobriu-se que inibidores de dipeptidil peptidase do tipo IV são úteis para estimular o crescimento e diferenciação de células hematopoiéticas na ausência de citocinas exogenamente adicionadas ou outros fatores do crescimento ou células estromais. Essa descoberta contradiz o dogma no campo de estimulação de células hematopoiéticas, o qual estabelece que a adição de citocinas ou células que produzem citocinas (células estromais) é um elemento essencial para manutenção e estimulação do crescimento e diferenciação de células hematopoiéticas em cultura. (Veja, por exemplo, Pedido PCT Intl. No. PCT/US93/017173, publicado como WO 94/03055).

Foi mostrado que a DPP-IV no plasma humano cliva a Tyr-Ala N-terminal do fator de liberação de hormônio do

crescimento e causa inativação desse hormônio. Portanto, inibidores de DPP-IV podem ser úteis no tratamento de estatura baixa em virtude de deficiência de hormônio do crescimento (Dwarfismo) e para promover o crescimento ou re-crescimento de tecido GH-dependente.

A DPP-IV também pode clivar neuropeptídeos e foi mostrado que modula a atividade da substância P de peptídeos neuroativos, neuropeptídeo Y e CLIP (Mentlein, R., Dahms, P., Grandt, D., Kruger, R., Proteolytic processing of neuropeptide Y and peptide YY by dipeptidyl peptidase IV, *Regul. Pept.*, 49, 133, 1993; Wetzell, W., Wagner, T., Vogel, D., Demuth, H.-U., Balschun, D., Effects of the CLIP fragment ACTH 20-24 on the duration of REM sleep episodes, *Neuropeptides*, 31, 41, 1997). Assim, inibidores de DPP-IV também podem ser agentes úteis para a regulação ou normalização de distúrbios neurológicos.

Foi mostrado que vários compostos inibem a DPP-IV. Todavia, ainda existe uma necessidade por novos inibidores de DPP-IV que têm potência, estabilidade, seletividade, toxicidade e/ou propriedades farmacodinâmicas vantajosas. A esse respeito, uma nova classe de inibidores de DPP-IV é proporcionada aqui.

Sumário da invenção

A presente invenção se refere a compostos que têm atividade inibitória de DPP-IV. Deve ser observado que esses compostos podem também ter atividade inibitória de outras S9 proteases e, assim, podem ser usados contra essas outras S9 proteases, bem como DPP-IV. A presente invenção também proporciona composições, artigos de manufatura e kits compreendendo esses compostos.

Em uma modalidade, uma composição farmacêutica é proporcionada a qual compreende um inibidor de DPP-IV de acordo com a presente invenção como um ingrediente ativo. As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem, opcionalmente, compreender 0,001%-100% de um ou mais inibidores de DPP-IV da presente invenção. Essas composições farmacêuticas podem ser administradas ou co-administradas através de uma ampla variedade de vias incluindo, por exemplo, oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, retal, transbucal, intranasal, lipossomicamente, via inalação, vaginal, intra-ocularmente, via distribuição local (por exemplo, através de um cateter ou stent), subcutânea, intra-adiposa, intra-articular ou intratecalmente. As composições podem também ser administradas ou co-administradas em formas de dosagem com liberação lenta.

A invenção é também dirigida a kits e outros artigos de manufatura para o tratamento de estados doentios associados à DPP-IV.

Em uma modalidade, um kit é proporcionado o qual compreende uma composição compreendendo pelo menos um inibidor de DPP-IV da presente invenção em combinação com instruções. As instruções podem indicar o estado doentio para o qual a composição tem de ser administrada, informação sobre armazenamento, informação a respeito da dose e/ou instruções com relação a como administrar a composição. O kit pode também compreender materiais de embalagem. O material de embalagem pode compreender um recipiente para alojar a composição. O kit pode também,

opcionalmente, compreender componentes adicionais, tais como seringas para administração da composição. O kit pode compreender a composição em formas de dose única ou múltipla.

5 Em outra modalidade, um artigo de manufatura é proporcionado o qual compreende uma composição compreendendo pelo menos um inibidor de DPP-IV da presente invenção em combinação com materiais de embalagem. O material de embalagem pode compreender um recipiente para
10 alojjar a composição. O recipiente pode, opcionalmente, compreender um rótulo indicativo do estado doentio para o qual a composição tem de ser administrada, informação sobre armazenamento, informação a respeito da dose e/ou instruções com relação a como administrar a composição. O
15 kit pode também, opcionalmente, compreender componentes adicionais, tais como seringas para administração da composição. O kit pode compreender a composição em formas de dose única ou múltipla.

20 Também proporcionados são métodos para preparo de compostos, composições e kits de acordo com a presente invenção. Por exemplo, diversos esquemas sintéticos são fornecidos aqui para sintetizar os compostos de acordo com a presente invenção.

25 Também proporcionados são métodos para uso dos compostos, composições, kits e artigos de manufatura de acordo com a presente invenção.

Em uma modalidade, os compostos, composições, kits e artigos de manufatura são usados para inibir a DPP-IV.

30 Em outra modalidade, os compostos, composições, kits e artigos de manufatura são usados para tratar um estado

doentio para o qual a DPP-IV possui atividade que contribui para a patologia e/ou sintomatologia do estado doentio.

Em outra modalidade, um composto é administrado a um indivíduo em que a atividade de DPP-IV no indivíduo é alterada, de preferência reduzida.

Em outra modalidade, uma pró-droga de um composto é administrada a um indivíduo a qual é convertida ao composto *in vivo* onde ele inibe a DPP-IV.

Em outra modalidade, um método de inibição de DPP-IV é proporcionado o qual compreende contato da DPP-IV com um composto de acordo com a presente invenção.

Em outra modalidade, um método de inibição da DPP-IV é proporcionado o qual compreende fazer com que um composto de acordo com a presente invenção esteja presente em um indivíduo de forma a inibir a DPP-IV *in vivo*.

Em outra modalidade, um método de inibição da DPP-IV é proporcionado o qual compreende administração de um primeiro composto a um indivíduo que é convertido *in vivo* a um segundo composto, em que o segundo composto inibe a DPP-IV *in vivo*. Deve ser observado que os compostos da presente invenção podem ser os primeiro ou segundo compostos.

Em outra modalidade, um método terapêutico é proporcionado o qual compreende administração de um composto de acordo com a presente invenção.

Em outra modalidade, um método de inibição da proliferação celular é proporcionado o qual compreende contato de uma célula com uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a presente invenção.

Em outra modalidade, um método de inibição de

proliferação celular em um paciente é proporcionado o qual compreende administração, ao paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a presente invenção.

5 Em outra modalidade, um método de tratamento de uma condição em um paciente a qual é conhecida por ser mediada pela DPP-IV ou a qual é conhecida por ser tratável por inibidores de DPP-IV compreendendo administração, ao paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um
10 composto de acordo com a presente invenção.

 Em outra modalidade, um método é proporcionado para uso de um composto de acordo com a presente invenção de forma a fabricar um medicamento para uso no tratamento de um estado doentio o qual é conhecido por ser mediado pela
15 DPP-IV ou o qual é conhecido por ser tratável por inibidores de DPP-IV.

 Em outra modalidade, um método é proporcionado para tratamento de um estado doentio para o qual a DPP-IV possui atividade que contribui para a patologia e/ou
20 sintomatologia do estado doentio, o método compreendendo: fazer com que um composto de acordo com a presente invenção esteja presente em um indivíduo em uma quantidade terapeuticamente eficaz para o estado doentio.

 Em outra modalidade, um método é proporcionado para
25 tratamento de um estado doentio para o qual a DPP-IV possui atividade que contribui para a patologia e/ou sintomatologia do estado doentio, o método compreendendo: administração de um primeiro composto a um indivíduo que é convertido *in vivo* a um segundo composto, de modo que o
30 segundo composto está presente no indivíduo em uma

quantidade terapeuticamente eficaz para o estado doentio. Deve ser observado que os compostos da presente invenção podem ser os primeiro ou segundo compostos.

Em outra modalidade, um método é proporcionado para o tratamento de um estado doentio para o qual a DPP-IV possui atividade que contribui para a patologia e/ou sintomatologia do estado doentio, o método compreendendo: administração de um composto de acordo com a presente invenção a um indivíduo, de modo que o composto está presente no indivíduo em uma quantidade terapeuticamente eficaz para o estado doentio.

Em outra modalidade, um método é proporcionado para tratamento de um estado doentio de proliferação celular compreendendo tratamento das células com um composto de acordo com a presente invenção em combinação com um agente anti-proliferativo, em que as células são tratadas com o composto de acordo com a presente invenção antes, ao mesmo tempo e/ou após as células serem tratadas com o agente anti-proliferativo, referido aqui como terapia combinada. Deve ser observado que o tratamento com um agente antes de outro é referido aqui como terapia seqüencial, mesmo se os agentes são também administrados juntos. Deve ser observado que a terapia combinada se destina a abranger quando os agentes são administrados antes ou um após o outro (terapia seqüencial), bem como quando os agentes são administrados ao mesmo tempo.

Exemplos de doenças que podem ser tratadas através de administração dos compostos e composições de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, condições mediadas pela DPP-IV, em particular diabetes,

mais particularmente diabetes mellitus do tipo 2, dislipidemia diabética, condições de tolerância prejudicada à glicose (IGT), condições de glicose no plasma em jejum prejudicada (IFG), acidose metabólica, cetose, regulação de
5 apetite, obesidade, imunossupressores ou regulação da liberação de citocina, doenças autoimunes, tais como doença inflamatória do intestino, esclerose múltipla e artrite reumatóide, AIDS, cânceres (prevenção de metástases, por exemplo, tumores de mama e próstata aos pulmões), doenças
10 dermatológicas, tais como psoríase e lichen planus, tratamento de infertilidade em mulheres, osteoporose, contracepção masculina e distúrbios neurológicos.

Deve ser observado, com relação à todas as modalidades acima, que a presente invenção se destina a abranger todas
15 as formas ionizadas farmacêuticamente aceitáveis (por exemplo, sais) e solvatos (por exemplo, hidratos) dos compostos, a despeito do fato de se tais formas ionizadas e solvatos são especificadas, uma vez que é bem conhecido na técnica administrar agentes farmacêuticos em uma forma
20 ionizada ou solvatada. Também deve ser observado que, a menos que uma estereoquímica em particular seja especificada, a menção de um composto se destina a abranger todos os estereoisômeros possíveis (por exemplo, enantiômeros ou diastereômeros, dependendo do número de
25 centros químicos), independente de se o composto está presente como um isômero individual ou uma mistura de isômeros. Ainda, a menos que de outro modo especificado, a menção de um composto se destina a abranger todas as formas de ressonância possíveis e tautômeros. Com relação às
30 modalidades, a expressão "composto compreendendo a fórmula"

se destina a abranger o composto e todas as formas ionizadas farmaceuticamente aceitáveis e solvatos, todos os estereoisômeros possíveis e todas as formas de ressonância possíveis e tautômeros, a menos que de outro modo especificamente especificado na modalidade em particular.

Deve ser ainda observado que pró-drogas podem também ser administradas, as quais são alteradas *in vivo* e se tornam um composto de acordo com a presente invenção. Os vários métodos de uso dos compostos da presente invenção são destinados, a despeito de se a distribuição de pró-droga é especificada, a abranger a administração de uma pró-droga que é convertida *in vivo* a um composto de acordo com a presente invenção. Também deve ser observado que determinados compostos da presente invenção podem ser alterados *in vivo* antes da inibição de DPP-IV e, assim, podem, em si, ser pró-drogas para outro composto. Tais pró-drogas de outro composto podem ou não podem, em si, ter, independentemente, atividade inibitória de DPP-IV.

Breve descrição da figura

A Figura 1 ilustra uma visão geral em um fluxograma da estrutura da DPP-IV, ressaltando os elementos estruturais secundários da proteína.

Definições

A menos que de outro modo estabelecido, os seguintes termos usados na especificação e nas modalidades devem ter os seguintes significados para fins do presente Pedido.

"Alicíclico" significa uma porção compreendendo uma estrutura de anel não aromática. Porções alicíclicas podem ser saturadas ou parcialmente insaturadas com uma, duas ou mais ligações duplas ou triplas. Porções alicíclicas podem

também opcionalmente compreender heteroátomos tais como nitrogênio, oxigênio e enxofre. Os átomos de nitrogênio podem ser opcionalmente quaternizados ou oxidados e os átomos de enxofre podem ser opcionalmente oxidados.

5 Exemplos de porções alicíclicas incluem, mas não estão limitados a, porções com anéis C3 - C8, tais como ciclopropila, ciclohexano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, ciclohepteno, cicloheptadieno, ciclooctano, 10 cicloocteno e ciclooctadieno.

"Alifático" significa uma porção caracterizada por uma disposição em cadeia reta ou ramificada dos átomos de carbono constituintes e pode ser saturada ou parcialmente insaturada com uma, duas ou mais ligações duplas ou 15 triplas.

"Alquenila", representada em si, significa um radical alifático de cadeia reta ou ramificada insaturado tendo uma cadeia de átomos de carbono tendo pelo menos uma ligação dupla entre átomos de carbono adjacentes. C_x alquenila e C_x- 20 i alquenila são tipicamente usados, onde X e Y indicam o número de átomos de carbono na cadeia. Por exemplo, C₂₋₆ alquenila inclui alquenilas que têm uma cadeia de entre 2 e 6 carbonos.

"Alcóxi" significa uma porção de oxigênio tendo um 25 outro substituinte alquila. Os grupos alcóxi da presente invenção podem ser opcionalmente substituídos.

"Alquila", representada em si, significa um radical alifático de cadeia reta ou ramificada, saturado ou insaturado tendo uma cadeia de átomos de carbono, 30 opcionalmente com oxigênio (Veja "oxaalquila") ou átomos de

nitrogênio (Veja "aminoalquila") entre os átomos de carbono. C_X alquila e C_{X-1} alquila são tipicamente usados aqui, onde X e Y indicam o número de átomos de carbono na cadeia. Por exemplo, C_{1-6} alquila inclui alquilas que têm uma cadeia de entre 1 e 6 carbonos (por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila, isobutila, terc-butila, vinila, alila, 1-propenila, isopropenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 2-metilalila, etinila, 1-propinila, 2-propinila e semelhantes). Alquila representada ao longo de outro radical (por exemplo, como uma arilalquila, heteroarilalquila) significa um radical alifático divalente de cadeia reta ou ramificada, saturado ou insaturado tendo o número de átomos indicados ou, quando nenhum átomo é indicado, significa uma ligação (por exemplo, (C_{6-10}) aril (C_{1-3}) alquila, incluindo benzila, fenotila, 1-feniletila, 3-fenilpropila, 2-tienilmetila, 2-piridinilmetila e semelhantes).

"Alquilenos", a menos que de outro modo indicado, significa um radical alifático divalente de cadeia reta ou ramificada, saturado ou insaturado. C_X alquilenos e C_{X-1} alquilenos são tipicamente usados, onde X e Y indicam o número de átomos de carbono na cadeia. Por exemplo, C_{1-6} alquilenos inclui metileno $(-CH_2-)$, etileno $(-CH_2CH_2-)$, trimetileno $(-CH_2CH_2CH_2-)$, tetrametileno $(-CH_2CH_2CH_2CH_2-)$, 2-butenileno $(-CH_2CH=CHCH_2-)$, 2-metiltetrametileno $(-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-)$, pentametileno $(-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-)$ e semelhantes).

"Alquilideno" significa um radical alifático de cadeia reta ou ramificada saturado ou insaturado conectado à molécula original através de uma ligação dupla. C_X

alquilideno e C_{X-1} alquilideno são tipicamente usados, onde X e Y indicam o número de átomos de carbono na cadeia. Por exemplo, C_{1-6} alquilideno inclui metileno ($=CH_2$), etilideno ($=CHCH_3$), isopropilideno ($=C(CH_3)_2$), propilideno ($=CHCH_2CH_3$), alilideno ($=CH-CH=CH_2$) e semelhantes).

"Alquinila", representada em si, significa um radical alifático de cadeia reta ou ramificada, insaturado tendo uma cadeia de átomos de carbono tendo pelo menos uma ligação tripla entre átomos de carbono adjacentes. C_X alquinila e C_{X-1} alquinila são tipicamente usadas, onde X e Y indicam o número de átomos de carbono na cadeia. Por exemplo, C_{2-6} alquinila inclui alquinilas que têm uma cadeia de entre 2 e 6 carbonos.

"Amino" significa uma porção de nitrogênio tendo dois outros substituintes, onde um átomo de carbono ou hidrogênio é preso ao nitrogênio. Por exemplo, grupos amino representativos incluem $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC_{1-3}$ -alquila, $-N(C_{1-3}$ -alquil) $_2$ e semelhantes. A menos que de outro modo indicado, os compostos da invenção contendo porções amino podem incluir derivados protegidos dos mesmos. Grupos de proteção adequados para porções amino incluem acetila, terc-butóxicarbonila, benzilóxicarbonila e semelhantes.

"Aminoalquila" significa uma alquila, conforme definido acima, exceto onde um ou mais átomos de nitrogênio substituídos ou não substituídos ($-N-$) estão posicionados entre os átomos de carbono da alquila. Por exemplo, uma (C_{2-6}) aminoalquila se refere a uma cadeia compreendendo entre 2 e 6 carbonos e um ou mais átomos de nitrogênio posicionados entre os átomos de carbono.

"Animal" inclui seres humanos, mamíferos não humanos (por exemplo, cachorros, gatos, coelhos, gado, cavalos, ovelha, bezerras, suínos, cervo e semelhantes) e não mamíferos (por exemplo, pássaros e semelhantes).

5 "Aromático" significa uma porção em que os átomos constituintes compõem um sistema de anel insaturado, todos os átomos no sistema de anel são sp^2 hibridizados e o número total de pi elétrons é igual a $4n+2$. Um anel aromático pode ser tal que os átomos no anel são somente
10 átomos de carbono ou pode incluir átomos de carbono e não carbono (veja Heteroarila).

"Arila" significa um conjunto de anel monocíclico ou policíclico, em que cada anel é aromático ou, quando fundido com uma ou mais formas de anéis, um conjunto de
15 anel aromático. Se um ou mais átomos no anel não são carbono (por exemplo, N, S), a arila é uma heteroarila. C_x arila e C_{x-1} arila são tipicamente usadas, onde X e Y indicam o número de átomos no anel.

"Bicicloalquila" significa um conjunto de anel com
20 ligação em ponte policíclico ou bicíclico saturado ou parcialmente insaturado fundido.

"Bicicloarila" significa um conjunto de anel bicíclico, em que os anéis são ligados através de uma ligação única ou fundidos e pelo menos um dos anéis
25 compreendendo o conjunto é aromático. C_x bicicloarila e C_{x-1} bicicloarila são tipicamente usadas, onde X e Y indicam o número de átomos de carbono no conjunto de anel bicíclico e diretamente preso ao anel.

"Anel de ligação em ponte", conforme usado aqui, se
30 refere a um anel que é preso ao outro anel para formar um

composto tendo uma estrutura bicíclica, onde dois átomos no
anel que são comuns a ambos os anéis não são diretamente
presos um ao outro. Exemplos não exclusivos de compostos
comuns tendo um anel de ligação em ponte incluem borneol,
5 norbornano, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano e semelhantes. Um ou
ambos os anéis do sistema bicíclico também podem
compreender heteroátomos.

"Carbamoíla" significa o radical $-OC(O)NR_aR_b$, onde R_a e
 R_b são, cada um independentemente, dois outros
10 substituintes onde um átomo de carbono ou hidrogênio é
preso ao nitrogênio.

"Carbociclo" significa um anel consistindo de átomos
de carbono.

"Derivado de cetona carbocíclico" significa um
15 derivado carbocíclico em que o anel contém uma porção $-CO-$.

"Carbonila" significa o radical $-CO-$. Deve ser
observado que o radical carbonila pode ser ainda
substituído por uma variedade de substituintes para formar
diferentes grupos carbonila, incluindo ácidos, haletos
20 ácidos, aldeídos, amidas, ésteres e cetonas.

"Carbóxi" significa o radical $-CO_2-$. Deve ser
observado que compostos da invenção contendo porções
carbóxi podem incluir derivados protegidos dos mesmos,
isto é, onde o oxigênio é substituído por um grupo de
25 proteção. Grupos de proteção adequados para porções carbóxi
incluem benzila, terc-butila e semelhantes.

"Ciano" significa o radical $-CN$.

"Cicloalquila" significa um conjunto de anel de
ligação em ponte monocíclico, bicíclico ou policíclico não
30 aromático, saturado ou parcialmente insaturado, fundido.

C_x cicloalquila e C_{x-1} cicloalquila são tipicamente usadas, onde X e Y indicam o número de átomos de carbono no conjunto de anel. Por exemplo, C_{3-10} cicloalquila inclui ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, 5 ciclohexenila, 2,5-ciclohexadienila, biciclo[2.2.2]octila, adamantan-1-ila, decahidronaftila, oxociclohexila, dioxociclohexila, tiociclohexila, 2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-ila e semelhantes.

"Cicloalquileno" significa um conjunto de anel 10 divalente saturado ou parcialmente insaturado, monocíclico ou policíclico. C_x cicloalquileno e C_{x-1} cicloalquileno são tipicamente usados, onde X e Y indicam o número de átomos de carbono no conjunto de anel.

"Doença" especificamente inclui qualquer condição não 15 saudável de um animal ou parte do mesmo e inclui uma condição não saudável que pode ser causada por, ou incidente à, terapia médica ou veterinária aplicada àquele animal, isto é, os "efeitos colaterais" de tal terapia.

"Anel fundido", conforme usado aqui, se refere a um 20 anel que é ligado a outro anel para formar um composto tendo uma estrutura bicíclica onde os átomos no anel que são comuns a ambos anéis são diretamente presos um ao outro. Exemplos não exclusivos de anéis fundidos comuns incluem decalina, naftaleno, antraceno, fenantreno, indola, 25 furano, benzofurano, quinolina e semelhantes. Compostos tendo sistemas de anel fundidos podem ser saturados, parcialmente saturados, carbocíclicos, heterocíclicos, aromáticos, heteroaromáticos e semelhantes.

"Halo" significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

30 "Alquila halo-substituída", como um grupo isolado ou

parte de um grupo maior, significa "alquila" substituída por um ou mais átomos de "halo", conforme tais termos são definidos no presente pedido. Alquila halo-substituída inclui haloalquila, dihaloalquila, trihaloalquila, perhaloalquila e semelhantes (por exemplo, (C_{1-3}) alquila halo-substituída inclui clorometila, diclorometila, difluorometila, trifluorometila, 2,2,2-trifluoroetila, perfluoroetila, 2,2,2-trifluoro-1,1-dicloroetila e semelhantes).

10 "Heteroátomo" se refere a um átomo que não é um átomo de carbono. Exemplos particulares de heteroátomos incluem, mas não são limitados a, nitrogênio, oxigênio e enxofre.

"Porção heteroátomo" inclui uma porção onde o átomo através do qual a porção é presa não é um carbono. Exemplos de porções heteroátomo incluem $-N=$, $-NR_c-$, $-N^+(O^-)=$, $-O-$, $-S-$ ou $-S(O)_2-$, em que R_c é outro substituinte.

"Heterobicicloalquila" significa bicicloalquila, conforme definido no presente pedido, contanto que um ou mais dos átomos no anel seja um heteroátomo. Por exemplo, hetero(C_{9-12})bicicloalquila, conforme usado no presente pedido inclui, mas não está limitado a, 3-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-ila, 2-aza-biciclo[3.1.0]hex-2-ila, 3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-ila e semelhantes.

"Heterocicloalquileno" significa cicloalquileno, conforme definido no presente Pedido, contanto que um ou mais dos átomos de carbono do elemento do anel seja substituído por um heteroátomo.

"Heteroarila" significa um grupo cíclico aromático tendo cinco ou seis átomos no anel, em que pelo menos um átomo no anel é um heteroátomo e o restante dos átomos no

anel são carbono. Os átomos de nitrogênio podem ser
opcionalmente quaternizados e os átomos de enxofre podem
ser opcionalmente oxidados. Grupos heteroarila da presente
invenção incluem, mas não estão limitados, àqueles
5 derivados de furano, imidazola, isotiazola, isoxazola,
oxadiazola, oxazola, 1,2,3-oxadiazola, pirazina, pirazola,
piridazina, piridina, pirimidina, pirrolina, tiazola,
1,3,4-tiadiazola, triazola e tetrazola. "Heteroarila"
também inclui, mas não está limitado a, anéis bicíclicos ou
10 tricíclicos, em que o anel de heteroarila é fundido a um ou
dois anéis independentemente selecionados do grupo
consistindo de um anel de arila, um anel de cicloalquila,
um anel de cicloalquenila e outro anel monocíclico de
heteroarila ou heterocicloalquila. Essas heteroarilas
15 bicíclicas ou tricíclicas incluem, mas não estão limitadas,
àquelas derivados de benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno,
benzimidazola, imidazo[4,5-c]piridina, quinazolina,
tieno[2,3-c]piridina, tieno[3,2-b]piridina, tieno[2,3-
b]piridina, indolizina, imidazo[1,2a]piridina, quinolina,
20 isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, naftiridina,
quinolizina, indola, isoindola, indazola, indolina,
benzoxazola, benzopirazola, benzotiazola, imidazo[1,5-
a]piridina, pirazolo[1,5-a]piridina, imidazo[1,2-
a]pirimidina, imidazo[1,2-c]pirimidina, imidazo[1,5-
25 a]pirimidina, imidazo[1,5-c]pirimidina, pirrolo[2,3-
b]piridina, pirrolo[2,3-c]piridina, pirrolo[3,2-c]piridina,
pirrolo[3,2-b]piridina, pirrolo[2,3-d]pirimidina,
pirrolo[3,2-d]pirimidina, pirrolo[2,3-b]pirazina,
pirazolo[1,5-a]piridina, pirrolo[1,2-b]piridazina,
30 pirrolo[1,2-c]pirimidina, pirrolo[1,2-a]pirimidina,

pirrolo[1,2-a]pirazina, triazo[1,5-a]piridina, pteridina, purina, carbazola, acridina, fenazina, fenotiazeno, fenoxazina, 1,2-dihidropirrolo[3,2,1-hi]indola, indolizina, pirido[1,2-a]indola e 2(1H)-piridinona. Os anéis de heteroarila bicíclico ou tricíclico podem ser presos à molécula original através do grupo heteroarila em si ou grupo arila, cicloalquila, cicloalquenila ou heterocicloalquila ao qual ele é fundido. Os grupos heteroarila da presente invenção podem ser substituídos ou não substituídos.

"Heterobicicloarila" significa bicicloarila, conforme definido no presente Pedido, contanto que um ou mais dos átomos no anel seja um heteroátomo. Por exemplo, hetero(C₄₋₁₀)bicicloarila, conforme usado no presente Pedido inclui, mas não está limitado a, 2-amino-4-oxo-3,4-dihidropteridin-6-ila, tetrahidroisoquinolinila e semelhantes.

"Heterocicloalquila" significa cicloalquila, conforme definido no presente Pedido, contanto que um ou mais dos átomos de formação no anel seja um heteroátomo selecionado, independentemente, de N, O, ou S. Exemplos não exclusivos de heterocicloalquila incluem piperidila, 4-morfolila, 4-piperazinila, pirrolidinila, perhidropirrolizinila, 1,4-diazaperhidroepinila, 1,3-dioxanila, 1,4-dioxanila e semelhantes.

"Hidróxi" significa o radical -OH.

"Derivado de iminocetona" significa um derivado compreendendo a porção -C(NR)-, em que R compreende um átomo de carbono ou hidrogênio preso ao nitrogênio.

"Isômeros" significa qualquer composto tendo uma

fórmula molecular idêntica mas diferentes quanto à natureza ou sequência de ligação de seus átomos ou na estruturação de seus átomos no espaço. Isômeros que diferem quanto à estruturação de seus átomos no espaço são denominados "estereoisômeros." Estereoisômeros que não são imagens de espelho um outro são denominados "diastereômeros" e estereoisômeros que não são imagens de espelho por superimposição são denominados "enantiômeros" ou algumas vezes "isômeros ópticos." Um átomo de carbono preso a quatro substituintes não idênticos é denominado um "centro quiral." Um composto com um centro quiral tem duas formas enantioméricas de quiralidade oposta. Uma mistura das duas formas enantioméricas é denominada uma "mistura racêmica." Um composto que tem mais de que um centro quiral tem 2^{n-1} pares enantioméricos, onde n é o número de centros quirais. Os Compostos com mais de que um centro quiral podem existir como um diastereômero individual ou como uma mistura de diastereômeros, denominada uma "mistura diastereomérica." Quando um centro quiral está presente, um estereoisômero pode ser caracterizado pela configuração absoluta desse centro quiral. A configuração absoluta se refere à estruturação no espaço dos substituintes presos ao centro quiral. Enantiômeros são caracterizados pela configuração absoluta de seus centros quirais e descritos pela regra de seqüenciamento R - e S - de Cahn, Ingold e Prelog. Convenções para a nomenclatura estereoquímica, métodos para a determinação de estereoquímica e a separação de estereoisômeros são bem conhecidos na técnica (por exemplo, veja "Advanced Organic Chemistry", 4ª edição, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992).

"Nitro" significa o radical $-\text{NO}_2$.

"Oxaalquila" significa uma alquila, conforme definido acima, exceto onde um ou mais átomos de oxigênio ($-\text{O}-$) estão posicionados entre os átomos de carbono da alquila.

5 Por exemplo, uma (C_{2-6}) oxaalquila se refere a uma cadeia compreendendo entre 2 e 6 carbonos e um ou mais átomos de oxigênio posicionados entre os átomos de carbono.

10 "Oxoalquila" significa uma alquila, ainda substituída por um grupo carbonila. O grupo carbonila pode ser um aldeído, cetona, éster, amida, ácido ou cloreto ácido.

"Farmaceuticamente aceitável" significa que aquilo que é usado no preparo de uma composição farmacêutica que é geralmente seguro, não tóxico e nem biologicamente, nem de outro modo indesejável e inclui aquilo que é aceitável para
15 uso veterinário, bem como uso farmacêutico em um ser humano.

"Sais farmaceuticamente aceitáveis" significa sais de inibidores da presente invenção os quais são farmaceuticamente aceitáveis, conforme definido acima e os
20 quais possuem a atividade farmacológica desejada. Tais sais incluem sais de adição de ácido formados por ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido enxofreico, ácido nítrico, ácido fosfórico e semelhantes; ou por ácidos orgânicos, tais como
25 ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido heptanóico, ácido ciclopentano propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido
30 o-(4-hidróxibenzoil) benzóico, ácido cinâmico, ácido

mandélico, ácido metano-sulfônico, ácido etano-sulfônico,
ácido 1,2-etanodi-sulfônico, ácido 2-hidróxietano-
sulfônico, ácido benzeno-sulfônico, ácido *p*-clorobenzeno-
sulfônico, ácido 2-naftaleno-sulfônico, ácido *p*-tolueno-
5 sulfônico, ácido canfor-sulfônico, ácido
4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido
glucoheptônico, ácido 4,4'-metilenobis(3-hidróxi-2-eno-
1-carboxílico), ácido 3-fenil propiônico, ácido trimetil
acético, ácido terciário butil acético, ácido lauril
10 enxofreico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido
hidróxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido
mucônico e semelhantes.

Sais farmacêuticamente aceitáveis também incluem sais
de adição de base os quais podem ser formados quando os
15 prótons ácidos presentes são capazes de reação com bases
inorgânicas ou orgânicas. Bases inorgânicas aceitáveis
incluem hidróxido de sódio, carbonato de sódio, hidróxido
de potássio, hidróxido de alumínio e hidróxido de cálcio.
Bases orgânicas aceitáveis incluem etanolamina,
20 dietanolamina, trietanolamina, trometamina,
N-metilglucamina e semelhantes.

"Pró-droga" significa um composto que é conversível *in*
vivo metabolicamente a um inibidor de acordo com a presente
invenção. A pró-droga em si pode ou não ter também
25 atividade inibitória de DPP-IV. Por exemplo, um inibidor
compreendendo um grupo hidróxi pode ser administrado como
um éster que é convertido através de hidrólise *in vivo* ao
composto de hidróxi. Ésteres adequados que podem ser
convertidos *in vivo* em compostos de hidróxi incluem
30 acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos,

oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis-b-hidróxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metano-sulfonatos, etano-sulfonatos, benzeno-sulfonatos, p-tolueno-sulfonatos, ciclohexil-sulfamatos, quinatos, ésteres de aminoácidos e semelhantes. Similarmente, um inibidor compreendendo um grupo amina pode ser administrado como uma amida que é convertida, através de hidrólise *in vivo*, ao composto de amina.

10 "Derivados protegidos" significa derivados de inibidores nos quais um lado ou lado(s) reativo(s) são bloqueados com grupos de proteção. Derivados protegidos são usados no preparo de inibidores ou podem ser, em si, ativos como inibidores. Uma lista compreensiva de grupos de
15 proteção adequados pode ser encontrada em T.W. Green, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edição, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

"Substituído ou não substituído" significa que uma determinada porção pode consistir somente de substituintes
20 hidrogênio através das valências disponíveis (não substituídas) ou pode ainda compreender um ou mais substituintes de não-hidrogênio através das valências disponíveis (substituídas) que não são, de outro modo, especificadas através do nome da porção fornecida. Por
25 exemplo, isopropila é um exemplo de uma porção de etileno que é substituída por $-CH_3$. Em geral, um substituinte de não-hidrogênio pode ser qualquer substituinte que pode ser preso a um átomo da porção fornecida que tem de ser especificamente substituída. Exemplos de substituintes
30 incluem, mas não estão limitados a, um grupo aldeído,

alicíclico, alifático, alquila, alquilenos, alquilideno, amida, amino, aminoalquila, aromático, arila, bicicloalquila, bicicloarila, carbamoíla, carbociclila, carboxila, carbonila, porções cicloalquila, cicloalquilenos, éster, halo, heterobicicloalquila, heterocicloalquilenos, heteroarila, heterobicicloarila, heterocicloalquila, oxo, hidróxi, iminocetona, cetona, nitro, oxaalquila e oxoalquila, cada um dos quais pode ser opcionalmente também substituído ou não substituído.

10 "Sulfinila" significa o radical $-SO-$. Deve ser observado que o radical sulfinila pode ser ainda substituído por uma variedade de substituintes para formar diferentes grupos sulfinila, incluindo ácidos sulfínicos, sulfinamidas, sulfinila ésteres e sulfóxidos.

15 "Sulfonila" significa o radical $-SO_2-$. Deve ser observado que o radical sulfonila pode ser ainda substituído por uma variedade de substituintes para formar diferentes grupos sulfonila, incluindo ácidos sulfônicos, sulfonamidas, sulfonato ésteres e sulfonas.

20 "Quantidade terapeuticamente eficaz" significa aquela quantidade a qual, quando administrada a um animal para tratamento de uma doença, é suficiente obter tratamento para a doença.

"Tiocarbonila" significa o radical $-CS-$. Deve ser observado que o radical tiocarbonila pode ser ainda substituído por uma variedade de substituintes para formar diferentes grupos tiocarbonila, incluindo tioácido, tioamidas, tioésteres e tiocetonas.

"Tratamento" ou "tratar" significa qualquer administração de um composto da presente invenção e inclui:

30

(1) prevenção da ocorrência de uma doença em um animal o qual pode estar pré-disposto à doença, mas ainda não experimenta ou mostra a patologia ou sintomatologia da doença,

5 (2) inibição da doença em um animal que está experimentando ou mostrando a patologia ou sintomatologia da doença (isto é, interrupção do desenvolvimento adicional da patologia e/ou sintomatologia) ou

10 (3) melhora da doença em um animal que está experimentando ou mostrando a patologia ou sintomatologia da doença (isto é, reversão da patologia e/ou sintomatologia).

Deve ser observado, com relação à todas as definições fornecidas aqui, que as definições serão interpretadas como sendo abertas no sentido de que outros substituintes além daqueles especificados podem estar incluídos. Conseqüentemente, uma C₁ alquila indica que existe um átomo de carbono, mas não indica quais são os substituintes no átomo de carbono. Conseqüentemente, uma C₁ alquila
20 compreende metila (isto é, -CH₃), bem como -R_aR_bR_c, onde R_a, R_b e R_c podem ser, cada um independentemente, hidrogênio ou qualquer outro substituinte onde o átomo preso ao carbono é um heteroátomo ou ciano. Conseqüentemente, CF₃, CH₂OH e CH₂CN, por exemplo, são todos C₁ alquila.

25 Descrição detalhada da invenção

A presente invenção se refere a compostos, composições, kits e artigos de manufatura que podem ser usados para inibir a dipeptidil peptidase IV (referida aqui como DPP-IV).

30 A DPP-IV (EC.3.4.14.5 também conhecida como DPP4, DP4,

DAP-IV, proteína 2 de formação de complexo de deaminase de adenosina, proteína de ligação à deaminase de adenosina (ADAbp) ou CD26) é uma proteína com 766 resíduos de 240kDa que é uma aminodipeptidase serina não-clássica ligada à membrana altamente específica. A DPP-IV tem um mecanismo de atividade do tipo protease de serina, clivando dipeptídeos do amino-término de peptídeos com prolina ou alanina na penúltima posição. Além disso, a liberação lenta de dipeptídeos do tipo X-Gly ou X-Ser é reportada para alguns peptídeos que ocorrem naturalmente. A DPP-IV é constitutivamente expressa em células epiteliais e endoteliais de uma variedade de diferentes tecidos (intestino, fígado, pulmão, rim e placenta) e é também encontrada em fluidos sanguíneos. A DPP-IV é também expressa em linfócitos T em circulação e foi mostrado ser sinônimo do antígeno na superfície celular, CD-26. A forma de DPP-IV de comprimento total do tipo silvestre é descrita no Número de Acesso ao GenBank NM_001935 ("Dipeptidyl peptidase IV (CD 26) gene expression in enterocyte-like colon cancer cell lines HT-29 and Caco-2. Cloning of the complete human coding sequence and changes of dipeptidyl peptidase IV mRNA levels during cell differentiation", Darmoul, D., Lacasa, M., Baricault, L., Marguet, D., Sapin, C., Trotot, P., Barbat, A. e Trugnan, G., J. Biol. Chem., 267 (7), 4824-4833, 1992).

A DPP-IV é um elemento da família de proteases de serina S9, mais particularmente da família S9B. Outros elementos da família S9 incluem, mas não estão limitados a:

Subfamília S9A: Dipeptidil-peptidase; Oligopeptidase B (EC 3.4.21.83); Oligopeptidase B; Prolil oligopeptidase (EC

3.4.21.26);

Subfamília S9B: Dipeptidil aminopeptidase A;
Dipeptidil aminopeptidase B

Dipeptidil-peptidase IV (EC 3.4.14.5); Dipeptidil-
5 peptidase V

Subunidade alfa de proteína de ativação de
fibroblasto; Seprase

Subfamília S9C: Acilaminoacil-peptidase (EC 3.4.19.1)

Deve ser observado que os compostos da presente
10 invenção podem também possuir atividade inibitória de
outros elementos da família S9 e, assim, podem ser usados
para se dirigir a estados doentes associados a esses
outros elementos da família.

1. ESTRUTURA DE CRISTAL DA DPP-IV

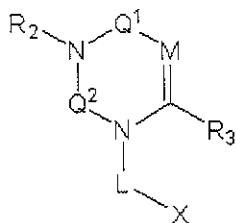
15 A Syrrx, Inc. (San Diego, Califórnia) recentemente
decompôs a estrutura de cristal da DPP-IV. O conhecimento
da estrutura de cristal foi usado para orientar o design
dos inibidores de DPP-IV proporcionados aqui.

A Figura 1 ilustra uma visão geral em diagrama da
20 estrutura da DPP-IV, ressaltando elementos estruturais
secundários da proteína. A DPP-IV é uma molécula de
formato cilíndrico com uma altura aproximada de 70 Å e um
diâmetro de 60 Å. A tríade catalítica da DPP-IV (Ser642,
Asp720 e His752) é ilustrada no centro da figura através de
25 uma representação em "esfera e bastão". Essa tríade de
aminoácidos está localizada no domínio de peptidase ou
domínio catalítico da DPP-IV. O domínio catalítico é
covalentemente ligado ao domínio β -propulsor. O domínio
catalítico da DPP-IV inclui os resíduos 1-67 e 511-778. O
30 domínio catalítico da DPP-IV adota uma duplicação de α/β

hidrolase característica. O núcleo desse domínio contém uma β -folha com 8-fitas com todas as fitas sendo paralelas, exceto uma. A α -folha é significativamente torcida e é flanqueada por três α -hélices em um lado e cinco α -hélices no outro. A topologia da β -fitas é 1, 2, -1x, 2x e (1x) (J. S. Richardson: The anatomy and taxonomy of protein structure; (1981) *Adv. Protein Chem.* 269, 15076-15084.). Uma série de resíduos foram identificados os quais contribuem para as características de tamanho e carga do lado. O conhecimento desses resíduos foi uma contribuição importante para o design de inibidores de DPP-IV da presente invenção.

2. INIBIDORES DE DPP-IV

Em uma modalidade, inibidores de DPP-IV da presente invenção incluem compostos compreendendo:



em que

M é N ou CR_4 ;

Q^1 e Q^2 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo de CO, CS, SO, SO_2 e $C=NR_9$;

R_2 é hidrogênio ou selecionado do grupo consistindo de (C_{1-10}) alquila, (C_{3-12}) cicloalquila, (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquila, hetero (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquila, hetero (C_{3-12}) cicloalquila, aril (C_{1-10}) alquila, heteroaril (C_{1-5}) alquila, (C_{9-12}) bicicloarila, hetero (C_{4-12}) bicicloarila, hetero (C_{4-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquila, carbonila (C_{1-3}) alquila, tiocarbonila (C_{1-3}) alquila, sulfonil

(C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

R₃ é selecionado do grupo consistindo de perhalo(C₁₋₁₀)alquila, amino, (C₁₋₁₀)alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonyl (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído e um anel substituído ou não substituído de 3, 4, 5, 6 ou 7 elementos;

R₄ é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquila, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonyl (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

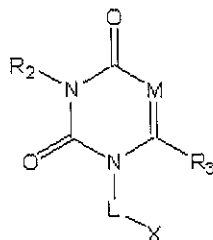
R₅ é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, bicicloarila e heterobicicloarila, cada um substituído ou não substituído;

L é um ligante que proporciona separação de 1, 2 ou 3 átomos entre X e o anel ao qual L está preso, em que os

átomos do ligante que proporciona separação são selecionados do grupo consistindo de carbono, oxigênio, nitrogênio e enxofre; e

X é selecionado do grupo consistindo de (C₁₋₁₀)alquila,
 5 (C₃₋₁₂)cicloalquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroaril(C₁₋₅)alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, amino, arila,
 10 heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, alquenila, alquinila, grupo carbonila, ciano, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Em outra modalidade, inibidores de DPP-IV da presente
 15 invenção incluem compostos compreendendo:



20 em que

M é N ou CR₄;

R₂ é hidrogênio ou selecionado do grupo consistindo de (C₁₋₁₀)alquila, (C₃₋₁₂)cicloalquila, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquila,
 25 hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroaril(C₁₋₅)alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila,
 30 amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi,

heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

R_3 é selecionado do grupo consistindo de
5 perhalo(C_{1-10})alquila, amino, (C_{1-10})alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C_{1-3})alquila, tiocarbonila (C_{1-3})alquila, sulfonil (C_{1-3})alquila, sulfinila (C_{1-3})alquila, imino (C_{1-3})alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi,
10 heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído e um anel substituído ou não substituído de 3, 4, 5, 6 ou 7 elementos;

R_4 é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo
15 de halo, perhalo(C_{1-10})alquila, amino, ciano, tio, (C_{1-10})alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C_{1-3})alquila, tiocarbonila (C_{1-3})alquila, sulfonil (C_{1-3})alquila, sulfinila (C_{1-3})alquila, imino (C_{1-3})alquila,
20 hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

L é um ligante que proporciona separação de 1, 2 ou 3 átomos entre X e o anel ao qual L está preso, em que os
25 átomos do ligante que proporciona separação são selecionados do grupo consistindo de carbono, oxigênio, nitrogênio e enxofre; e

X é selecionado do grupo consistindo de (C_{1-10})alquila, (C_{3-12})cicloalquila, hetero(C_{3-12})cicloalquila, aril(C_{1-30})alquila, heteroaril(C_{1-5})alquila, (C_{9-12})bicicloarila,

hetero(C₄₋₁₂)bicicloarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, alquenila, alquinila, grupo carbonila, ciano, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Substituente L:

Em uma variação das modalidades acima, os inibidores de DPP-IV da presente invenção compreendem compostos em que os 1, 2 ou 3 átomos de L que proporcionam separação consistem de átomos de carbono. Em outra variação, os 1, 2 ou 3 átomos de L que proporcionam separação são selecionados do grupo de ligantes consistindo de pelo menos um átomo de oxigênio ou pelo menos um átomo de nitrogênio. Em ainda outra variação, L separa X do átomo do anel através de um átomo.

Em uma variação particular das modalidades acima, L é selecionado do grupo consistindo de -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -C(O)-, -CH₂C(O)-, -C(O)CH₂-, -CH₂-C(O)CH₂-, -C(O)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂C(O)-, -O-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CH₂OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -N(CH₃)-, -NHCH₂-, -CH₂NH-, -CH₂NHCH₂-, -NHCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NH-, -NH-C(O)-, -NCH₃-C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NCH₃-, -NHC(O)CH₂-, -C(O)NHCH₂-, -C(O)CH₂NH-, -CH₂NHC(O)-, -CH₂C(O)NH-, -NHCH₂C(O)-, -S-, -SCH₂-, -CH₂S-, -SCH₂CH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂CH₂S-, -C(O)S-, -C(O)SCH₂-, -CH₂C(O)S-, -C(O)CH₂S- e -CH₂SC(O)-, cada um substituído ou não substituído.

Em outra variação particular das modalidades acima, L é selecionado do grupo consistindo de -CH₂-, -C(O)-,

-CH₂C(O)-, -C(O)CH₂-, -CH₂-C(O)CH₂-, -C(O)CH₂CH₂- e
-CH₂CH₂C(O)-, cada um substituído ou não substituído.

Em uma variação particular das modalidades acima, -L-X
, tomados juntos, é selecionado do grupo consistindo de -

5 (CH₂)-(2-ciano)fenila; -(CH₂)-(3-ciano)fenila; -(CH₂)-(2-
hidróxi)fenila; -(CH₂)-(3-hidróxi)fenila; -(CH₂)-(2-
alquenil)fenila; -(CH₂)-(3-alquenil)fenila; -(CH₂)-(2-
alquinil)fenila; -(CH₂)-(3-alquinil)fenila; -(CH₂)-(2-
metóxi)fenila; -(CH₂)-(3-metóxi)fenila; -(CH₂)-

10 (2-nitro)fenila; -(CH₂)-(3-nitro)fenila; -(CH₂)-(2-
carbóxi)fenila; -(CH₂)-(3-carbóxi)fenila; -(CH₂)-(2-
carboxamido)fenila; -(CH₂)-(3-carboxamido)fenila; -(CH₂)-
(2-sulfonamido)fenila; -(CH₂)-(3-sulfonamido)fenila; -
(CH₂)-(2-tetrazolil)fenila; -(CH₂)-(3-tetrazolil)fenila; -

15 (CH₂)-(2-aminometil)fenila; -(CH₂)-(3-aminometil)fenila; -
(CH₂)-(2-hidróximetil)fenila; -(CH₂)-
(3-hidróximetil)fenila; -(CH₂)-(2-fenil)fenila; -(CH₂)-(3-
fenil)fenila; -(CH₂)-(2-halo)fenila; -(CH₂)-(3-halo)fenila;
-(CH₂)-(2-CONH₂)fenila; -(CH₂)-(3-CONH₂)fenila; -(CH₂)-

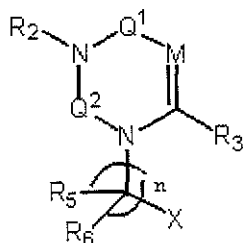
20 (2-CONH(C₁₋₇)alquil)fenila; -(CH₂)-(3-CONH(C₁₋₇)
alquil)fenila; -(CH₂)-(2-CO₂(C₁₋₇)alquil)fenila; -(CH₂)-(3-
CO₂(C₁₋₇)alquil)fenila; -(CH₂)-(2-NH₂)fenila; -(CH₂)-(3-
NH₂)fenila; -(CH₂)-(2-(C₃₋₇)alquil)fenila; -(CH₂)-
(3-(C₃₋₇)alquil)fenila; -(CH₂)-(2-(C₃₋₇)cicloalquil)fenila;

25 -(CH₂)-(3-(C₃₋₇)cicloalquil)fenila; -(CH₂)-(2-aril)fenila; -
(CH₂)-(3-aril)fenila; -(CH₂)-(2-heteroaril)fenila; -(CH₂)-
(3-heteroaril)fenila; -(CH₂)-2-bromo-5-fluoro fenila; -
(CH₂)-2-cloro-5-fluoro fenila; -(CH₂)-2-ciano-5-fluoro
fenila; -(CH₂)-2,5-dicloro fenila; -(CH₂)-2,5-difluoro

30 fenila; -(CH₂)-2,5-dibromo fenila; -(CH₂)-2-bromo-3,5-

difluoro fenila; $-(CH_2)-2$ -cloro-3,5-difluoro fenila; $-(CH_2)-2,3,5$ -trifluoro fenila; $-(CH_2)-2,3,5,6$ -tetrafluorofenila; $-(CH_2)-2$ -bromo-3,5,6-trifluoro fenila; $-(CH_2)-2$ -cloro-3,5,6-trifluoro fenila; $-(CH_2)-2$ -ciano-3,5-difluoro fenila; $-(CH_2)-2$ -ciano-3,5,6-trifluoro fenila; $-(CH_2)-(2$ -heterocicloalquil)fenila; e $-(CH_2)-(3$ -heterocicloalquil)fenila, cada um substituído ou não substituído.

Em outra modalidade, inibidores de DPP-IV da presente invenção incluem compostos compreendendo:



em que

n é 1, 2, ou 3;

M é N ou CR_4 ;

Q^1 e Q^2 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo de CO, CS, SO, SO_2 e $C=NR_9$;

R_2 é hidrogênio ou selecionado do grupo consistindo de (C_{1-10}) alquila, (C_{3-12}) cicloalquila, (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquila, hetero (C_{3-12}) cicloalquil (C_{1-5}) alquila, hetero (C_{3-12}) cicloalquila, aril (C_{1-10}) alquila, heteroaril (C_{1-5}) alquila, (C_{9-12}) bicicloarila, hetero (C_{4-12}) bicicloarila, hetero (C_{4-12}) bicicloaril (C_{1-5}) alquila, carbonila (C_{1-3}) alquila, tiocarbonila (C_{1-3}) alquila, sulfinil (C_{1-3}) alquila, sulfinila (C_{1-3}) alquila, imino (C_{1-3}) alquila, amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não

substituído;

R_3 é selecionado do grupo consistindo de perhalo(C_{1-10})alquila, amino, (C_{1-10})alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C_{1-3})alquila, tiocarbonila (C_{1-3})alquila, sulfonil (C_{1-3})alquila, sulfinila (C_{1-3})alquila, imino (C_{1-3})alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído e um anel substituído ou não substituído de 3, 4, 5, 6 ou 7 elementos;

R_4 é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C_{1-10})alquila, amino, ciano, tio, (C_{1-10})alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C_{1-3})alquila, tiocarbonila (C_{1-3})alquila, sulfonil (C_{1-3})alquila, sulfinila (C_{1-3})alquila, imino (C_{1-3})alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

cada R_5 e R_6 é independentemente hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de uma (C_{1-10})alquila substituída ou não substituída, um (C_{1-10})alcóxi substituído ou não substituído, ciano e halo ou onde R_5 e R_6 são tomados juntos para formar um anel;

R_7 é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, bicicloarila e heterobicicloarila, cada um substituído ou não substituído; e

X é selecionado do grupo consistindo de (C_{1-10})alquila,

(C₃₋₁₂)cicloalquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroaril(C₁₋₅)alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, alquenila, alquinila, grupo carbonila, ciano, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

10 Substituente X:

Com relação à variações particulares da presente invenção, são proporcionados compostos em que X é uma (C₃₋₇)cicloalquila substituída ou não substituída. De acordo com cada uma das variações acima, a invenção proporciona compostos em que X é uma (C₃₋₇)heterocicloalquila substituída ou não substituída ou em que X é uma arila substituída ou não substituída.

Ainda, de acordo com cada uma das variações acima, a invenção proporciona compostos em que X é uma fenila substituída ou não substituída ou em que X é uma heteroarila substituída ou não sua ou não substituída. Em outra variação de acordo com a variação acima, X é um anel tendo um substituinte não hidrogênio na posição 2 ou 3 do anel.

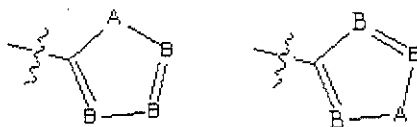
De acordo com as variações acima, são proporcionados compostos em que X é um anel tendo um substituinte não hidrogênio na posição 2 ou 3 do anel selecionado do grupo consistindo de (C₁₋₁₀)alquila, (C₃₋₁₂)cicloalquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroaril(C₁₋₅)alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarila,

carbonila (C_{1-3})alquila, tiocarbonila (C_{1-3})alquila, sulfonil (C_{1-3})alquila, sulfinila (C_{1-3})alquila, imino (C_{1-3})alquila, amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, ciano, nitro, halo, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído. Em outra variação do acima, X é uma halofenila ou dihalofenila substituída ou não substituída. Em ainda uma outra variação, X é uma haloarila, haloheteroarila, dihaloarila ou dihaloheteroarila substituída ou não substituída.

De acordo com as variações acima, X é selecionado do grupo consistindo de (2-ciano)fenila; (3-ciano)fenila; (2-hidróxi)fenila; (3-hidróxi)fenila; (2-alquenil)fenila; (3-alquenil)fenila; (2-alquinil)fenila; (3-alquinil)fenila; (2-metóxi)fenila; (3-metóxi)fenila; (2-nitro)fenila; (3-nitro)fenila; (2-carbóxi)fenila; (3-carbóxi)fenila; $-(CH_2)-$ (2-carboxamido)fenila; (3-carboxamido)fenila; (2-sulfonamido)fenila; (3-sulfonamido)fenila; (2-tetrazolil)fenila; (3-tetrazolil)fenila; (2-aminometil)fenila; (3-aminometil)fenila; (2-hidróximetil)fenila; (3-hidróximetil)fenila; (2-fenil)fenila; (3-fenil)fenila; (2-halo)fenila; (3-halo)fenila; (2- $CONH_2$)fenila; (3- $CONH_2$)fenila; (2- $CONH(C_{1-7})$ alquil)fenila; (3- $CONH(C_{1-7})$ alquil)fenila; (2- $CO_2(C_{1-7})$ alquil)fenila; (3- $CO_2(C_{1-7})$ alquil)fenila; (2- NH_2)fenila; (3- NH_2)fenila; (2- (C_{3-7}) alquil)fenila; (3- (C_{3-7}) alquil)fenila; (2- (C_{3-7}) cicloalquil)fenila; (3- (C_{3-7}) cicloalquil)fenila; (2-aril)fenila; (3-aril)fenila; (2-heteroaril)fenila; (3-heteroaril)fenila; 2-bromo-5-fluoro fenila; 2-cloro-5-fluoro fenila; 2-ciano-

5-fluoro fenila; 2,5-dicloro fenila; 2,5-difluoro fenila; 2,5-dibromo fenila; 2-bromo-3,5-difluoro fenila; 2-cloro-3,5-difluoro fenila; 2,3,5-trifluoro fenila; 2,3,5,6-tetrafluorofenila; 2-bromo-3,5,6-trifluoro fenila; 2-cloro-3,5,6-trifluoro fenila; 2-ciano-3,5-difluoro fenila; 2-ciano-3,5,6-trifluoro fenila; (2-heterocicloalquil)fenila; e (3-heterocicloalquil)fenila, cada um substituído ou não substituído.

Com relação às variações particulares acima, a invenção também inclui compostos em que X é selecionado do grupo consistindo de:



em que

A é S, O ou NR_{24} ;

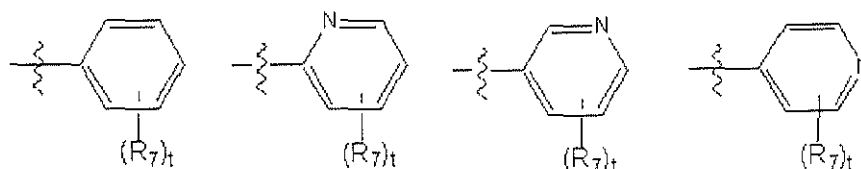
B é CR_{23} ou N;

R_{23} é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, halo, perhalo(C_1 - 10)alquila, amino, tio, ciano, CF_3 , nitro, (C_1 - 10)alquila, (C_3 - 12)cicloalquila, hetero(C_3 - 12)cicloalquila, aril(C_1 - 10)alquila, heteroarila (C_1 - 5)alquila, (C_9 - 12)bicicloarila, hetero(C_8 - 12)bicicloarila, carbonila (C_1 - 3)alquila, tiocarbonila (C_1 - 3)alquila, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo imino, grupo carbonila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído; e

R_{24} é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, perhalo(C_1 - 10)alquila, amino,

(C₁₋₁₀)alquila, (C₃₋₁₂)cicloalquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroarila (C₁₋₅)alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₈₋₁₂)bicicloarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo imino, grupo carbonila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Em uma variação das modalidades e variações acima, X é selecionado do grupo consistindo de:

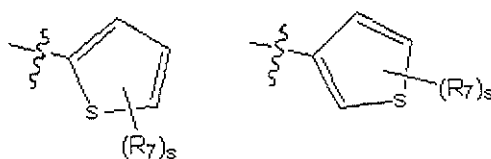


em que

t é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e

cada R₇ é independentemente selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquila, CF₃, (C₁₋₁₀)alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, amino, tio, ciano, nitro, hidróxi, alcóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Em outra variação dos compostos acima, X é selecionado do grupo consistindo de:



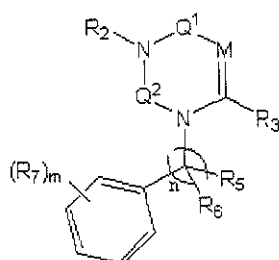
em que

s é 0, 1, 2, ou 3; e

cada R_7 é independentemente selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C_{1-10})alquila, CF_3 , (C_{1-10})alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, amino, tio, ciano, nitro, hidróxi, alcóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Em uma variação particular dos compostos acima, R_7 é independentemente selecionado do grupo consistindo de -ciano, -metóxi, -nitro, -carbóxi, -sulfonamido, -tetrazolila, -aminometila, -hidróximetila, -fenila, -halo, - $CONH_2$, - $CONH(C_{1-7})$ alquila, - $CO_2(C_{1-7})$ alquila, - NH_2 , -OH, -(C_{1-5})alquila, -alquenila, -alquinila, (C_{1-5})cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, cada um substituído ou não substituído.

Em outra modalidade, os inibidores de DPP-IV da presente invenção incluem compostos compreendendo:



em que

m é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5;

n é 1, 2, ou 3;

M é N ou CR_4 ;

Q^1 e Q^2 são, cada um, independentemente selecionados

do grupo consistindo de CO, CS, SO, SO₂ e C=NR₉;

R₂ é hidrogênio ou selecionado do grupo consistindo de
 (C₁₋₁₀)alquila, (C₃₋₁₂)cicloalquila, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquila,
 hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquila,
 hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroaril(C₁₋₅)alquila,
 (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarila,
 hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquila, carbonila (C₁₋₃)alquila,
 tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila,
 amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

R₃ é selecionado do grupo consistindo de
 perhalo(C₁₋₁₀)alquila, amino, (C₁₋₁₀)alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído e um anel substituído ou não substituído de 3, 4, 5, 6 ou 7 elementos;

R₄ é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de
 halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquila, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila,

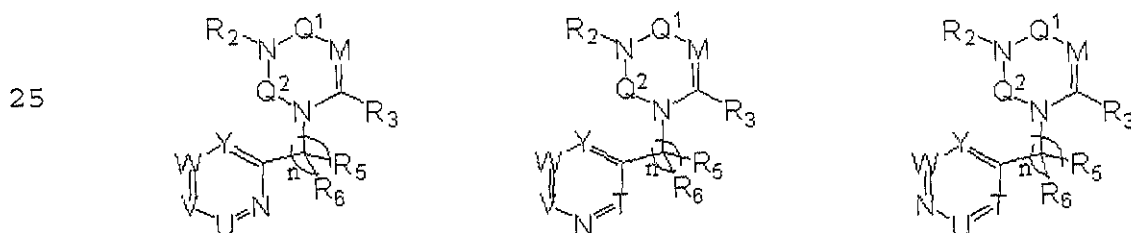
grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

5 cada R_5 e R_6 é independentemente hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de uma (C_{1-10}) alquila substituída ou não substituída, um (C_{1-10}) alcóxi substituído ou não substituído, ciano e halo, ou onde R_5 e R_6 são tomados juntos para formar um anel;

10 cada R_7 é independentemente selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo (C_{1-10}) alquila, CF_3 , (C_{1-10}) alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, amino, tio, ciano, nitro, hidróxi, alcóxi, grupo carbonila, grupo
15 imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído; e

20 R_9 é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, bicicloarila e heterobicicloarila, cada um substituído ou não substituído.

Em outra modalidade, os inibidores de DPP-IV da presente invenção incluem compostos compreendendo um elemento selecionado do grupo consistindo de



em que

n é 1, 2, ou 3;

30 M é N ou CR_4 ;

cada um de T, U, V, W e Y é independentemente nitrogênio ou CR₁₆, contanto que não mais do que dois de T, U, V, W e Y sejam nitrogênio;

Q¹ e Q² são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo de CO, CS, SO, SO₂ e C=NR₉;

R₂ é hidrogênio ou selecionado do grupo consistindo de (C₁₋₁₀)alquila, (C₃₋₁₂)cicloalquila, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroaril(C₁₋₅)alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

R₃ é selecionado do grupo consistindo de perhalo(C₁₋₁₀)alquila, amino, (C₁₋₁₀)alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído e um anel substituído ou não substituído de 3, 4, 5, 6 ou 7 elementos;

R₄ é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquila, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquila, cicloalquila, heterocicloalquila,

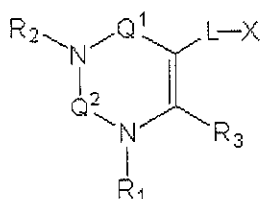
arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

cada R₅ e R₆ é independentemente hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de uma (C₁₋₁₀)alquila substituída ou não substituída, um (C₁₋₁₀)alcóxi substituído ou não substituído, ciano e halo ou onde R₅ e R₆ são tomados juntos para formar um anel;

R₉ é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, bicicloarila e heterobicicloarila, cada um substituído ou não substituído; e

cada R₁₆ é independentemente selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquila, CF₃, (C₁₋₁₀)alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, amino, tio, ciano, nitro, hidróxi, alcóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Em outra modalidade, os inibidores de DPP-IV da presente invenção incluem compostos compreendendo:



em que

Q^1 e Q^2 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo de CO, CS, SO, SO₂ e C=NR₉;

R₁ é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquila, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

R₂ é hidrogênio ou selecionado do grupo consistindo de (C₁₋₁₀)alquila, (C₃₋₁₂)cicloalquila, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroaril(C₁₋₅)alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

R₃ é selecionado do grupo consistindo de perhalo(C₁₋₁₀)alquila, amino, (C₁₋₁₀)alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi,

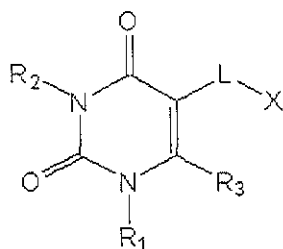
heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído e um anel substituído ou não substituído de 3, 4, 5, 6 ou 7 elementos;

5 R_9 é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, bicicloarila e heterobicicloarila, cada um substituído ou não substituído;

10 L é um ligante que proporciona separação de 1, 2 ou 3 átomos entre X e o anel ao qual L está preso, em que os átomos do ligante que proporciona separação são selecionados do grupo consistindo de carbono, oxigênio, nitrogênio e enxofre; e

15 X é selecionado do grupo consistindo de (C_{1-10}) alquila, (C_{3-12}) cicloalquila, hetero (C_{3-12}) cicloalquila, aril (C_{1-10}) alquila, heteroaril (C_{1-5}) alquila, (C_{9-12}) bicicloarila, hetero (C_{4-12}) bicicloarila, carbonila (C_{1-3}) alquila, tiocarbonila (C_{1-3}) alquila, sulfonil (C_{1-3}) alquila, sulfinila (C_{1-3}) alquila, imino (C_{1-3}) alquila, amino, arila, 20 heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, alquenila, alquinila, grupo carbonila, ciano, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

25 Em outra modalidade, os inibidores de DPP-IV da presente invenção incluem compostos compreendendo:



30 em que

R_1 é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C_{1-10})alquila, amino, ciano, tio, (C_{1-10})alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C_{1-3})alquila, tiocarbonila (C_{1-3})alquila, sulfonil (C_{1-3})alquila, sulfinila (C_{1-3})alquila, imino (C_{1-3})alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

R_2 é hidrogênio ou selecionado do grupo consistindo de (C_{1-10})alquila, (C_{3-12})cicloalquila, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquila, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquila, hetero(C_{3-12})cicloalquila, aril(C_{1-10})alquila, heteroaril(C_{1-5})alquila, (C_{9-12})bicicloarila, hetero(C_{4-12})bicicloarila, hetero(C_{4-12})bicicloaril(C_{1-5})alquila, carbonila (C_{1-3})alquila, tiocarbonila (C_{1-3})alquila, sulfonil (C_{1-3})alquila, sulfinila (C_{1-3})alquila, imino (C_{1-3})alquila, amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

R_3 é selecionado do grupo consistindo de perhalo(C_{1-10})alquila, amino, (C_{1-10})alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C_{1-3})alquila, tiocarbonila (C_{1-3})alquila, sulfonil (C_{1-3})alquila, sulfinila (C_{1-3})alquila, imino (C_{1-3})alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído e um anel substituído ou não substituído de 3,

4, 5, 6 ou 7 elementos;

L é um ligante que proporciona separação de 1, 2 ou 3 átomos entre X e o anel ao qual L está preso, em que os átomos do ligante que proporciona separação são selecionados do grupo consistindo de carbono, oxigênio, nitrogênio e enxofre; e

X é selecionado do grupo consistindo de (C₁₋₁₀)alquila, (C₃₋₁₂)cicloalquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroaril(C₁₋₅)alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, alquenila, alquinila, grupo carbonila, ciano, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Substituente L:

Em uma variação da presente invenção, são proporcionados compostos em que 1, 2 ou 3 átomos de L que proporcionam separação consistem de átomos de carbono. Em outra variação, 1, 2 ou 3 átomos de L que proporcionam separação são selecionados do grupo de ligantes consistindo de pelo menos um átomo de oxigênio ou pelo menos um átomo de nitrogênio. Em uma variação particular, L separa X do átomo no anel através de um átomo.

Com relação à variação particular da presente invenção, L é selecionado do grupo consistindo de -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -C(O)-, -CH₂C(O)-, -C(O)CH₂-, -CH₂-C(O)CH₂-, -C(O)CH₂CH₂-, -CH₂CH₂C(O)-, -O-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CH₂OCH₂-, -OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -N(CH₃)-, -NHCH₂-,

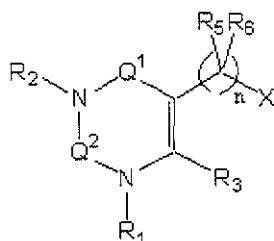
-CH₂NH-, -CH₂NHCH₂-, -NHCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NH-, -NH-C(O)-,
 -NCH₃-C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)NCH₃-, -NHC(O)CH₂-, -C(O)NHCH₂-,
 -C(O)CH₂NH-, -CH₂NHC(O)-, -CH₂C(O)NH-, -NHCH₂C(O)-, -S-,
 -SCH₂-, -CH₂S-, -SCH₂CH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂CH₂S-, -C(O)S-,
 5 -C(O)SCH₂-, -CH₂C(O)S-, -C(O)CH₂S- e -CH₂SC(O)-, cada um
 substituído ou não substituído.

Com relação à outra variação dos compostos acima, L é
 selecionado do grupo consistindo de -CH₂-, -C(O)-,
 -CH₂C(O)-, -C(O)CH₂-, -CH₂-C(O)CH₂-, -C(O)CH₂CH₂- e
 10 -CH₂CH₂C(O)-, cada um substituído ou não substituído.

Em outra variação dos compostos acima, -L-X tomados
 juntos são selecionados do grupo consistindo de -(CH₂)-(2-
 ciano) fenila; -(CH₂)-(3-ciano) fenila; -(CH₂)-(2-
 hidróxi) fenila; -(CH₂)-(3-hidróxi) fenila; -(CH₂)-(2-
 15 alquenil) fenila; -(CH₂)-(3-alquenil) fenila; -(CH₂)-(2-
 alquinil) fenila; -(CH₂)-(3-alquinil) fenila; -(CH₂)-(2-
 metóxi) fenila; -(CH₂)-(3-metóxi) fenila; -(CH₂)-
 (2-nitro) fenila; -(CH₂)-(3-nitro) fenila; -(CH₂)-(2-
 carbóxi) fenila; -(CH₂)-(3-carbóxi) fenila; -(CH₂)-(2-
 20 carboxamido) fenila; -(CH₂)-(3-carboxamido) fenila; -(CH₂)-
 (2-sulfonamido) fenila; -(CH₂)-(3-sulfonamido) fenila; -
 (CH₂)-(2-tetrazolil) fenila; -(CH₂)-(3-tetrazolil) fenila; -
 (CH₂)-(2-aminometil) fenila; -(CH₂)-(3-aminometil) fenila; -
 (CH₂)-(2-hidróximetil) fenila; -(CH₂)-
 25 (3-hidróximetil) fenila; -(CH₂)-(2-fenil) fenila; -(CH₂)-(3-
 fenil) fenila; -(CH₂)-(2-halo) fenila; -(CH₂)-(3-halo) fenila;
 -(CH₂)-(2-CONH₂) fenila; -(CH₂)-(3-CONH₂) fenila; -(CH₂)-
 (2-CONH(C₁₋₇)alquil) fenila; -(CH₂)-(3-CONH(C₁₋₇)
 7)alquil) fenila; -(CH₂)-(2-CO₂(C₁₋₇)alquil) fenila; -(CH₂)-(3-
 30 CO₂(C₁₋₇)alquil) fenila; -(CH₂)-(2-NH₂) fenila; -(CH₂)-(3-

NH_2) fenila; $-(\text{CH}_2)-(2-(\text{C}_3-7)\text{alquil})\text{fenila}$; $-(\text{CH}_2)-(3-(\text{C}_3-7)\text{alquil})\text{fenila}$; $-(\text{CH}_2)-(2-(\text{C}_3-7)\text{cicloalquil})\text{fenila}$; $-(\text{CH}_2)-(3-(\text{C}_3-7)\text{cicloalquil})\text{fenila}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-aril})\text{fenila}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-aril})\text{fenila}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-heteroaril})\text{fenila}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-heteroaril})\text{fenila}$; $-(\text{CH}_2)-2\text{-bromo-5-fluoro fenila}$; $-(\text{CH}_2)-2\text{-cloro-5-fluoro fenila}$; $-(\text{CH}_2)-2\text{-ciano-5-fluoro fenila}$; $-(\text{CH}_2)-2,5\text{-dicloro fenila}$; $-(\text{CH}_2)-2,5\text{-difluoro fenila}$; $-(\text{CH}_2)-2,5\text{-dibromo fenila}$; $-(\text{CH}_2)-2\text{-bromo-3,5-difluoro fenila}$; $-(\text{CH}_2)-2\text{-cloro-3,5-difluoro fenila}$; $-(\text{CH}_2)-2,3,5\text{-trifluoro fenila}$; $-(\text{CH}_2)-2,3,5,6\text{-tetrafluorofenila}$; $-(\text{CH}_2)-2\text{-bromo-3,5,6-trifluoro fenila}$; $-(\text{CH}_2)-2\text{-cloro-3,5,6-trifluoro fenila}$; $-(\text{CH}_2)-2\text{-ciano-3,5-difluoro fenila}$; $-(\text{CH}_2)-2\text{-ciano-3,5,6-trifluoro fenila}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-heterocicloalquil})\text{fenila}$; e $-(\text{CH}_2)-(3\text{-heterocicloalquil})\text{fenila}$, cada um substituído ou não substituído.

Em outra modalidade, os inibidores de DPP-IV da presente invenção incluem compostos compreendendo:



em que

n é 1, 2, ou 3;

Q^1 e Q^2 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo de CO, CS, SO, SO_2 e $\text{C}=\text{NR}_9$;

R_1 é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C_1-10)alquila, amino, ciano, tio, (C_1-10)alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila,

carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um
5 substituído ou não substituído;

R₂ é hidrogênio ou selecionado do grupo consistindo de (C₁₋₁₀)alquila, (C₃₋₁₂)cicloalquila, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroaril(C₁₋₅)alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não
10 substituído;
15 substituído;

R₃ é selecionado do grupo consistindo de perhalo(C₁₋₁₀)alquila, amino, (C₁₋₁₀)alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não
20 substituído e um anel substituído ou não substituído de 3, 4, 5, 6 ou 7 elementos;
25 substituído e um anel substituído ou não substituído de 3, 4, 5, 6 ou 7 elementos;

cada R₅ e R₆ é independentemente hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de uma (C₁₋₁₀)alquila substituída ou não substituída, um (C₁₋₁₀)alcóxi substituído
30 substituída ou não substituída, um (C₁₋₁₀)alcóxi substituído

ou não substituído, ciano e halo ou onde R_5 e R_6 são tomados juntos para formar um anel;

R_9 é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, bicicloarila e heterobicicloarila, cada um substituído ou não substituído; e

X é selecionado do grupo consistindo de (C_{1-10}) alquila, (C_{3-12}) cicloalquila, hetero (C_{3-12}) cicloalquila, aril (C_{1-10}) alquila, heteroaril (C_{1-5}) alquila, (C_{9-12}) bicicloarila, hetero (C_{4-12}) bicicloarila, carbonila (C_{1-3}) alquila, tiocarbonila (C_{1-3}) alquila, sulfonil (C_{1-3}) alquila, sulfinila (C_{1-3}) alquila, imino (C_{1-3}) alquila, amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, alquenila, alquinila, grupo carbonila, ciano, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Substituinte X:

De acordo com as variações acima, a invenção proporciona compostos em que X é uma (C_{3-7}) cicloalquila substituída ou não substituída. Em outra variação particular dos compostos acima, X é uma (C_{3-7}) heterocicloalquila substituída ou não substituída, X é uma arila substituída ou não substituída ou X é uma fenila substituída ou não substituída. Em outra variação particular, X é uma heteroarila substituída ou não substituída.

Em uma variação particular dos compostos acima, X é um anel tendo um substituinte de não-hidrogênio na posição 2 ou 3 do anel. Em uma variação dos compostos acima, X é um anel tendo um substituinte de não-hidrogênio na posição 2

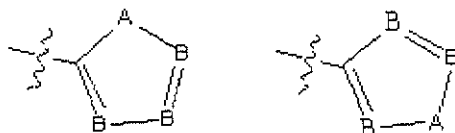
ou 3 do anel selecionado do grupo consistindo de (C_{1-10})alquila, (C_{3-12})cicloalquila, hetero(C_{3-12})cicloalquila, aril(C_{1-10})alquila, heteroaril(C_{1-5})alquila, (C_{9-12})bicicloarila, hetero(C_{4-12})bicicloarila, carbonila (C_{1-3})alquila, tiocarbonila (C_{1-3})alquila, sulfonil (C_{1-3})alquila, sulfinila (C_{1-3})alquila, imino (C_{1-3})alquila, amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, ciano, nitro, halo, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Em outra variação particular, X é uma halofenila ou dihalofenila substituída ou não substituída. Em ainda outra variação particular, são proporcionados compostos em que X é uma haloarila, haloheteroarila, dihaloarila ou dihaloheteroarila substituída ou não substituída.

Com relação às variações particulares, a presente invenção proporciona compostos em que X é selecionado do grupo consistindo de (2-ciano)fenila; (3-ciano)fenila; (2-hidróxi)fenila; (3-hidróxi)fenila; (2-alquenil)fenila; (3-alquenil)fenila; (2-alquinil)fenila; (3-alquinil)fenila; (2-metóxi)fenila; (3-metóxi)fenila; (2-nitro)fenila; (3-nitro)fenila; (2-carbóxi)fenila; (3-carbóxi)fenila; $-(CH_2)-(2-carboxamido)fenila$; $-(3-carboxamido)fenila$; $-(2-sulfonamido)fenila$; $-(3-sulfonamido)fenila$; (2-tetrazolil)fenila; (3-tetrazolil)fenila; (2-aminometil)fenila; (3-aminometil)fenila; (2-hidróximetil)fenila; (3-hidróximetil)fenila; (2-fenil)fenila; (3-fenil)fenila; (2-halo)fenila; (3-halo)fenila; (2- $CONH_2$)fenila; (3- $CONH_2$)fenila; (2- $CONH(C_{1-7})alquil$)fenila; (3- $CONH(C_{1-7})alquil$)fenila; (2-

CO₂(C₁₋₇)alquil) fenila; (3-CO₂(C₁₋₇)alquil) fenila; (2-NH₂) fenila; (3-NH₂) fenila; (2-(C₃₋₇)alquil) fenila; (3-(C₃₋₇)alquil) fenila; (2-(C₃₋₇)cicloalquil) fenila; (3-(C₃₋₇)cicloalquil) fenila; (2-aril) fenila; (3-aril) fenila; (2-heteroaril) fenila; (3-heteroaril) fenila; 2-bromo-5-fluoro fenila; 2-cloro-5-fluoro fenila; 2-ciano-5-fluoro fenila; 2,5-dicloro fenila; 2,5-difluoro fenila; 2,5-dibromo fenila; 2-bromo-3,5-difluoro fenila; 2-cloro-3,5-difluoro fenila; 2,3,5-trifluoro fenila; 2,3,5,6-tetrafluorofenila; 2-bromo-3,5,6-trifluoro fenila; 2-cloro-3,5,6-trifluoro fenila; 2-ciano-3,5-difluoro fenila; 2-ciano-3,5,6-trifluoro fenila; (2-heterocicloalquil) fenila; e (3-heterocicloalquil) fenila, cada um substituído ou não substituído.

Em uma variação dos compostos acima, X é selecionado do grupo consistindo de



em que

A é S, O ou NR₂₄;

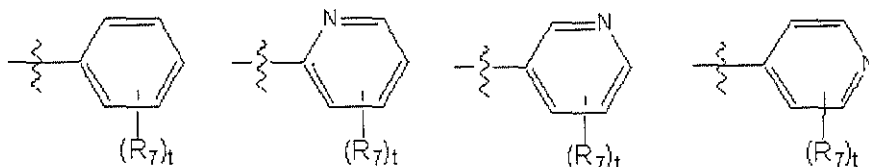
B é CR₂₃ ou N;

R₂₃ é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquila, amino, tio, ciano, CF₃, nitro, (C₁₋₁₀)alquila, (C₃₋₁₂)cicloalquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroarila (C₁₋₅)alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₈₋₁₂)bicicloarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo imino, grupo

carbonila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído; e

R_{24} é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, perhalo(C_{1-10})alquila, amino, (C_{1-10})alquila, (C_{3-12})cicloalquila, hetero(C_{3-12})cicloalquila, aril(C_{1-10})alquila, heteroarila (C_{1-5})alquila, (C_{9-12})bicicloarila, hetero(C_{8-12})bicicloarila, carbonila (C_{1-3})alquila, tiocarbonila (C_{1-3})alquila, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo imino, grupo carbonila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Em outra particular variação dos compostos acima, X é selecionado do grupo consistindo de



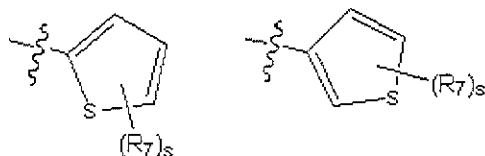
em que

t é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e

cada R_7 é independentemente selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C_{1-10})alquila, CF_3 , (C_{1-10})alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, amino, tio, ciano, nitro, hidróxi, alcóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Em ainda outra variação, X é selecionado do grupo

consistindo de



5 em que

s é 0, 1, 2, ou 3; e

cada R_7 é independentemente selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C_{1-10})alquila, CF_3 , (C_{1-10})alquila, alquênica, alquínica, arila, heteroarila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, amino, tio, ciano, nitro, hidróxi, alcóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um

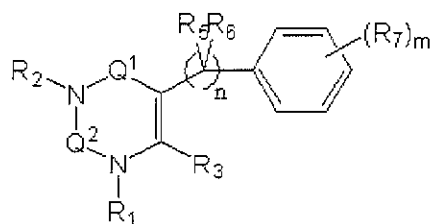
10 substituído ou não substituído.

Em uma variação particular dos compostos acima, R_7 é independentemente selecionado do grupo consistindo de -ciano, -metóxi, -nitro, -carbóxi, -sulfonamido, -tetrazolila, -aminometila, -hidróximetila, -fenila, -halo,

20 - $CONH_2$, - $CONH(C_{1-7})$ alquila, - $CO_2(C_{1-7})$ alquila, - NH_2 , -OH, -(C_{1-5})alquila, -alquênica, -alquínica, (C_{1-5})cicloalquila, arila, heteroarila e heterocicloalquila, cada um substituído ou não substituído.

Em outra modalidade, os inibidores de DPP-IV da

25 presente invenção incluem compostos compreendendo



30 em que

m é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5;

n é 1, 2, ou 3;

Q^1 e Q^2 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo de CO, CS, SO, SO₂ e C=NR₉;

5 R₁ é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquila, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil
10 (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

R₂ é hidrogênio ou selecionado do grupo consistindo de
15 (C₁₋₁₀)alquila, (C₃₋₁₂)cicloalquila, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroaril(C₁₋₅)alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não
20 substituído;
25

R₃ é selecionado do grupo consistindo de perhalo(C₁₋₁₀)alquila, amino, (C₁₋₁₀)alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋
30

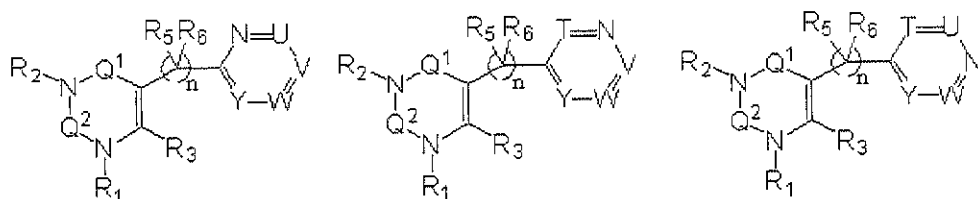
3)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído e um anel substituído ou não substituído de 3, 4, 5, 6 ou 7 elementos;

cada R₅ e R₆ é independentemente hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de uma (C₁₋₁₀)alquila substituída ou não substituída, um (C₁₋₁₀)alcóxi substituído ou não um grupo, ciano e halo ou onde R₅ e R₆ são tomados juntos para formar um anel;

cada R₇ é independentemente selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquila, CF₃, (C₁₋₁₀)alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, amino, tio, ciano, nitro, hidróxi, alcóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído; e

R₉ é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, bicicloarila e heterobicicloarila, cada um substituído ou não substituído.

Em outra modalidade, os inibidores de DPP-IV da presente invenção incluem compostos compreendendo um elemento selecionado do grupo consistindo de



em que

n é 1, 2, ou 3;

Q^1 e Q^2 são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo de CO, CS, SO, SO_2 e $C=NR_9$;

5 Cada um de T, U, V, W e Y é independentemente nitrogênio ou CR_{16} , contanto que não mais do que dois de T, U, V, W e Y são nitrogênio;

R_1 é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C_{1-10})alquila, amino, ciano, tio, (10) (C_{1-10})alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C_{1-3})alquila, tiocarbonila (C_{1-3})alquila, sulfonil (C_{1-3})alquila, sulfinila (C_{1-3})alquila, imino (C_{1-3})alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, (15) grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

R_2 é hidrogênio ou selecionado do grupo consistindo de (C_{1-10})alquila, (C_{3-12})cicloalquila, (C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquila, hetero(C_{3-12})cicloalquil(C_{1-5})alquila, (20) hetero(C_{3-12})cicloalquila, aril(C_{1-10})alquila, heteroaril(C_{1-5})alquila, (C_{9-12})bicicloarila, hetero(C_{4-12})bicicloarila, hetero(C_{4-12})bicicloaril(C_{1-5})alquila, carbonila (C_{1-3})alquila, tiocarbonila (C_{1-3})alquila, sulfonil (C_{1-3})alquila, sulfinila (C_{1-3})alquila, imino (C_{1-3})alquila, (25) amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

R_3 é selecionado do grupo consistindo de (30) perhalo(C_{1-10})alquila, amino, (C_{1-10})alquila, cicloalquila,

heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído e um anel substituído ou não substituído de 3, 4, 5, 6 ou 7 elementos;

cada R₅ e R₆ é independentemente hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de uma (C₁₋₁₀)alquila substituída ou não substituída, um (C₁₋₁₀)alcóxi substituído ou não substituído, ciano e halo ou onde R₅ e R₆ são tomados juntos para formar um anel;

R₉ é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, bicicloarila e heterobicicloarila, cada um substituído ou não substituído; e

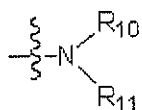
cada R₁₆ é independentemente selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquila, CF₃, (C₁₋₁₀)alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, amino, tio, ciano, nitro, hidróxi, alcóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Substituente R₃:

Com relação a cada uma das modalidades e variações acima, a presente invenção proporciona compostos em que R₃ é selecionado do grupo consistindo de amino, (C₁₋₁₀)alquila,

cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila e heteroarila, cada um substituído ou não substituído e um anel substituído ou não substituído de 3, 4, 5, 6 ou 7 elementos.

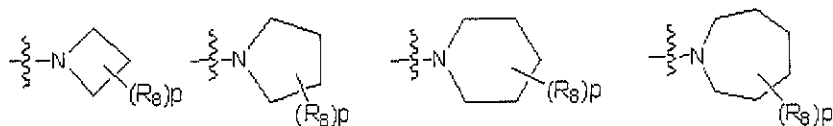
5 Ainda, de acordo com cada uma das modalidades e variações acima, a presente invenção também proporciona compostos em que R_3 compreende a fórmula



10 em que R_{10} e R_{11} são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, perhalo(C_{1-10})alquila, amino, (C_{1-10})alquila, (C_{3-12})cicloalquila, hetero(C_{3-12})cicloalquila, aril(C_{1-10})alquila, heteroarila (C_{1-5})alquila, 15 (C_{9-12})bicicloarila, hetero(C_{4-12})bicicloarila, carbonila (C_{1-3})alquila, tiocarbonila (C_{1-3})alquila, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído, ou R_{10} e R_{11} são tomados 20 juntos para formar um anel de 4, 5, 6, ou 7 elementos, cada um substituído ou não substituído.

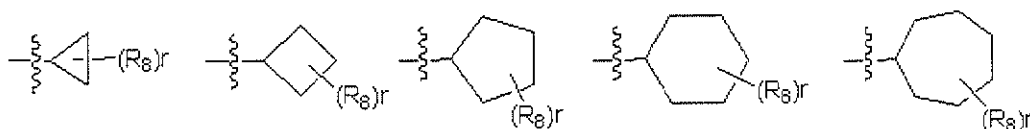
De acordo com outra variação de cada uma das modalidades e variações acima, R_3 é um anel substituído ou não substituído de 3, 4, 5, 6 ou 7 elementos, em que R_3 é 25 uma cicloalquila substituída ou não substituída de 3, 4, 5, 6, ou 7 elementos ou em que R_3 é uma heterocicloalquila substituída ou não substituída de 4, 5, 6 ou 7 elementos. Em outra variação do acima, R_3 é uma arila substituída ou não substituída ou em que R_3 é uma heteroarila substituída 30 ou não substituída.

Em uma variação particular das modalidades e variações acima, R_3 é selecionado do grupo consistindo de



em que p é 0-12 e cada R_8 é independentemente selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C_{1-10})alquila, CF_3 , ciano, nitro, hidróxi, alquila, arila, heteroarila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, amino, tio, alcóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Em outra variação particular das modalidades e variações particulares, R_3 é selecionado do grupo consistindo de



em que r é 0-13 e cada R_8 é independentemente selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C_{1-10})alquila, CF_3 , ciano, nitro, hidróxi, alquila, arila, heteroarila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, amino, tio, alcóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

De acordo com cada uma das modalidades e variações

nitrogênio básico de R_3 é separado do átomo no anel ao qual R_3 é preso por entre 1-5 átomos. Em outra variação, o átomo de nitrogênio básico forma parte de uma amina primária, secundária ou terciária. Em ainda outra variação, o átomo de nitrogênio básico é um átomo de nitrogênio no anel de uma heterocicloalquila ou uma heteroarila.

Em uma variação de cada uma das modalidades da presente invenção, R_3 inclui um nitrogênio básico que é capaz de interação com uma cadeia lateral de ácido carboxílico de um resíduo sítio ativo da DP-4 e, assim, contribui para a afinidade de ligação do composto à DP-4. Baseado em estruturas de co-cristais obtidas pelos Requerentes, a interação observada entre o substituinte nitrogênio básico e o ácido carboxílico parece ser via ligação de hidrogênio ou através da formação de um sal de ligação em ponte.

O nitrogênio básico de R_3 nessa variação que proporciona a interação da cadeia lateral de ácido carboxílico desejada não está, tipicamente, diretamente preso ao átomo no anel ao qual R_3 é preso. A esse respeito, O nitrogênio básico pode ser visto como um substituinte da porção R_3 global. Por exemplo, no caso onde R_3 é 3-amino-piperidinil-1-ila, o nitrogênio básico é o grupo 3-amino e não o nitrogênio do anel de piperidina. Assim, R_3 pode ser visto como um anel de piperidina substituído ainda compreendendo uma amina como um substituinte de nitrogênio básico. Em uma variação particular, o nitrogênio básico de R_3 é opcionalmente separado do átomo no anel ao qual R_3 é preso por entre 1-5 átomos.

A porção átomo de nitrogênio básico de R_3 pode,

opcionalmente, ser selecionada do grupo consistindo de uma amina primária, secundária ou terciária, uma heterocicloalquila compreendendo um átomo de nitrogênio do anel, uma heteroarila compreendendo um átomo de nitrogênio no anel, bem como outras porções contendo nitrogênio onde o nitrogênio pode agir como uma base de Lewis. Além das porções contendo nitrogênio básico, considera-se que outras bases de Lewis, tal como oxigênio com pares básicos apenas, podem ser capazes de interação com uma cadeia de lado de ácido carboxílico de um resíduo no sítio ativo da DP-4.

Em determinadas modalidades, R_3 é referido como sendo ainda substituído por um ou mais substituintes R_8 . Deve ser observado que pelo menos um dos substituintes R_8 pode compreender o átomo de nitrogênio básico capaz de proporcionar a interação com a cadeia lateral de ácido carboxílico. A esse respeito, R_8 pode, opcionalmente, compreender uma porção selecionada do grupo consistindo de uma amina primária, secundária ou terciária, uma heterocicloalquila compreendendo um átomo de nitrogênio no anel, uma heteroarila compreendendo um átomo de nitrogênio no anel, bem como outras porções contendo nitrogênio onde o nitrogênio pode agir como uma base de Lewis.

Exemplos particulares de porções com nitrogênios básicos de acordo com essa variação incluem, mas não estão limitados à $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ alquil})$, $-N(C_{1-5} \text{ alquil})_2$, piperazina, imidazola e piridina. Grupos R_3 adicionais particulares que compreendem um nitrogênio básico incluem, mas não estão limitados à 3-amino-piperidinil-1-ila, 3-aminometil-pirrolidin-1-ila, 3-aminoazetidín-1-ila, 3-amino-3-metilpiperidin-1-ila, 3-aminociclopent-1-ila, 3-

aminometilciclopent-1-ila, 3-aminometilciclohex-1-ila, 3-aminohexahidroazepin-1-ila, 3-amino-ciclohex-1-ila, piperazin-1-ila, homopiperazin-1-ila, 3-amino-pirrolidin-1-ila, R-3-aminopiperidin-1-ila, R-3-amino-3-metilpiperidin-1-ila, 3-amino-ciclohex-1-ila, 3-amino-ciclopent-1-ila e 3-amino-pirrolidin-1-ila, cada um opcionalmente ainda substituído.

Com relação a uma variação em particular, pelo menos um R_8 compreende um átomo de nitrogênio básico que é capaz de interação com uma cadeia lateral de ácido carboxílico de um resíduo do sítio ativo de uma proteína. Em outra variação em particular, o átomo de nitrogênio básico forma parte de uma amina primária, secundária ou terciária. Em outra variação dos compostos acima, o átomo de nitrogênio básico é um átomo de nitrogênio no anel de uma heterocicloalquila compreendendo um átomo de nitrogênio no anel ou uma heteroarila compreendendo um átomo de nitrogênio no anel.

Em uma variação de cada uma das modalidades da presente invenção, pelo menos um R_8 é uma amina primária, secundária ou terciária. Em outra variação, pelo menos um R_8 é uma heterocicloalquila substituída ou não substituída compreendendo um átomo de nitrogênio no anel ou uma heteroarila substituída ou não substituída compreendendo um átomo de nitrogênio no anel. Em ainda outra variação em particular, pelo menos um R_8 é selecionado do grupo consistindo de $-NH_2$, $-NH(C_{1-5} \text{ alquil})$, $-N(C_{1-5} \text{ alquil})_2$, piperazina, imidazola e piridina.

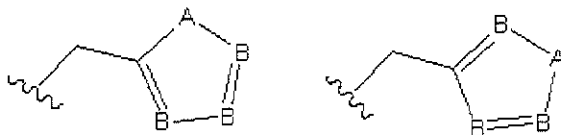
De acordo com as modalidades e variações acima, R_3 é selecionado do grupo consistindo de 3-amino-piperidinil-1-

ila, 3-aminometil-pirrolidin-1-ila, 3-aminoazetidin-1-ila, 3-amino-3-metilpiperidin-1-ila, 3-aminociclopent-1-ila, 3-aminometilciclopent-1-ila, 3-aminometilciclohex-1-ila, 3-aminohexahidroazepin-1-ila, 3-amino-ciclohex-1-ila, piperazin-1-ila, homopiperazin-1-ila, 3-amino-pirrolidin-1-ila, R-3-aminopiperidin-1-ila, R-3-amino-3-metilpiperidin-1-ila, 3-amino-ciclohex-1-ila, 3-amino-ciclopent-1-ila e 3-amino-pirrolidin-1-ila, cada um substituído ou não substituído.

10 Em uma variação particular, pelo menos um de Q^1 e Q^2 é CO. Em outra variação dos compostos acima, Q^1 e Q^2 são CO.

Substituinte M:

Em outra variação particular, a presente invenção proporciona compostos em que M é nitrogênio. Em ainda outra variação particular, M é CR_4 e onde R_4 é selecionado do grupo consistindo de



20 em que

A é S, O ou NR_{24} ;

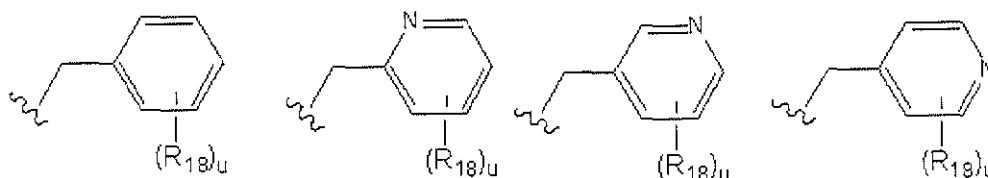
B é CR_{23} ou N;

R_{23} é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, halo, perhalo(C_{1-10})alquila, amino, tio, ciano, CF_3 , nitro, (C_{1-10})alquila, (C_{3-12})cicloalquila, hetero(C_{3-12})cicloalquila, aril(C_{1-10})alquila, heteroarila (C_{1-5})alquila, (C_{9-12})bicicloarila, hetero(C_{8-12})bicicloarila, carbonila (C_{1-3})alquila, tiocarbonila (C_{1-3})alquila, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo imino, grupo

carbonila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído; e

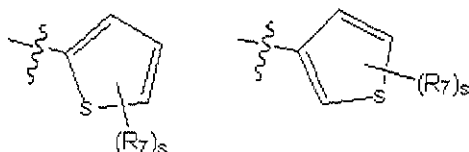
R_{24} é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, perhalo(C_{1-10})alquila, amino, (C_{1-10})alquila, (C_{3-12})cicloalquila, hetero(C_{3-12})cicloalquila, aril(C_{1-10})alquila, heteroarila (C_{1-5})alquila, (C_{9-12})bicicloarila, hetero(C_{8-12})bicicloarila, carbonila (C_{1-3})alquila, tiocarbonila (C_{1-3})alquila, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo imino, grupo carbonila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Em outra variação particular, a presente invenção proporciona compostos em que M é CR_4 e onde R_4 é selecionado do grupo consistindo de



em que u é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e cada R_{18} é independentemente selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C_{1-10})alquila, CF_3 , (C_{1-10})alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, amino, tio, ciano, nitro, hidróxi, alcóxi, grupo carbonila, grupo imina, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Em ainda outra variação, são proporcionados compostos em que M é CR_4 e onde R_4 é selecionado do grupo consistindo de



em que s é 0, 1, 2, ou 3; e cada R_7 é independentemente selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C_{1-10})alquila, CF_3 , (C_{1-10})alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, amino, tio, ciano, nitro, hidróxi, alcóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Substituintes R_5 e R_6 :

Em variações particulares da presente invenção, são proporcionados compostos em que R_5 e R_6 são hidrogênio. Em ainda outra variação, R_5 e R_6 são tomados juntos para formar um anel. Em ainda outra variação, pelo menos um de R_5 e R_6 é um haleto, tal como flúor.

Em outra variação da invenção, são proporcionados compostos em que pelo menos um de R_5 e R_6 é um $-(C_{1-8})$ alquilenor R_{13} substituído ou não substituído, em que R_{13} é selecionado do grupo consistindo de (C_{3-12})cicloalquila, hetero(C_{4-12})cicloalquila, (C_{6-12})arila, hetero(C_{5-12})arila, (C_{9-12})bicicloalquila, hetero(C_{9-12})bicicloalquila, (C_{9-12})bicicloarila e hetero(C_{4-12})bicicloarila, cada um substituído ou não substituído.

Em outra variação particular dos compostos acima, R_5 e

R₆ são hidrogênio, m é 1 ou 2 e cada R₇ é independentemente selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquila, CF₃, ciano, nitro, hidróxi, alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquila, heterocicloalquila; amino, tio, alcóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

10 Com relação à variações particulares da invenção, são proporcionados compostos em que dois R₇ são tomados juntos para formar um anel ligado em ponte ou fundido substituído ou não substituído.

Em ainda outra variação particular, são proporcionados 15 compostos em que n é 1, 2 ou 3; e R₅ e R₆ são hidrogênio. Em outra variação, n é 1 ou 2; R₃ é selecionado do grupo consistindo de amino, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila e um anel substituído ou não substituído de 4, 5, 6 ou 7 20 elementos; e R₅ e R₆ são hidrogênio.

Em uma variação particular dos compostos acima, R₅ e R₆ são hidrogênio e R₇ é 2-ciano. Em outra variação do composto acima, n é 1. Em ainda outra variação particular dos compostos acima, n é 1, 2 ou 3; R₅ e R₆ são hidrogênio; 25 e R₃ é selecionado do grupo consistindo de (C₃₋₁₂)cicloalquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroarila (C₁₋₅)alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila e hetero(C₄₋₁₂)bicicloarila, cada um substituído ou não substituído.

30 De acordo com uma variação particular dos compostos

acima, n é 1, 2 ou 3; R_5 e R_6 são hidrogênio; e cada R_7 é independentemente selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C_{1-10})alquila, alquenila, alquinila, CF_3 , ciano, nitro, hidróxi, heteroarila, arilóxi, heteroarilóxi, alcóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Substituente R_7 :

Em variações particulares do acima, são proporcionados compostos em que dois R_7 são tomados juntos para formar um
10 anel fundido substituído ou não substituído. Em outra variação particular, dois R_7 são tomados juntos para formar um anel ligado em ponte substituído ou não substituído.

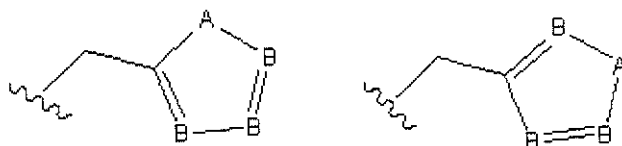
De acordo com as variações particulares dos compostos acima, dois de T, U, V, W e Y são tomados juntos e
15 substituídos através das valências disponíveis para formar um anel fundido ou ligado em ponte substituído ou não substituído ao anel formado por T U, V, W e Y.

Substituente R_2 :

De acordo com as modalidades e variações acima, a
20 presente invenção proporciona compostos em que R_2 é uma (C_{1-10})alquila substituída ou não substituída. Em outra variação, R_2 é uma (C_{1-4})alquila substituída ou não substituída. Em ainda outra variação, R_2 é -i-Z em que Y um ligante que proporciona separação de 1, 2 ou 3 átomos
25 entre Z e o anel ao qual Y é preso, em que os átomos do ligante que proporciona separação são selecionados do grupo consistindo de carbono, oxigênio, nitrogênio e enxofre; e Z é hidrogênio ou selecionado do grupo consistindo de (C_{1-10})alquila, (C_{3-12})cicloalquila, hetero(C_{3-12})cicloalquila,
30 aril(C_{1-10})alquila, heteroaril(C_{1-5})alquila, (C_9 -

12)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, alquenila, alquinila, grupo carbonila, ciano, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

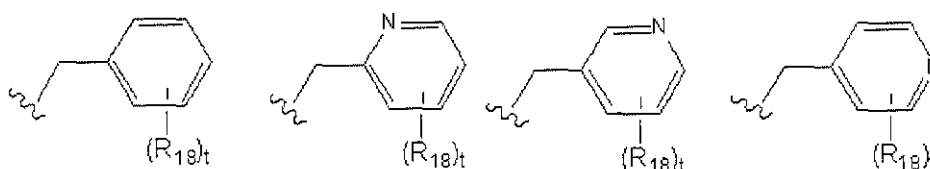
Em ainda outra variação, R₂ é selecionado do grupo consistindo de



em que A é S, O ou NR₂₄; B é CR₂₃ ou N; R₂₃ é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquila, amino, tio, ciano, CF₃, nitro, (C₁₋₁₀)alquila, (C₃₋₁₂)cicloalquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroarila (C₁₋₅)alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₈₋₁₂)bicicloarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo imino, grupo carbonila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído; e R₂₄ é independentemente selecionado do grupo consistindo de hidrogênio, perhalo(C₁₋₁₀)alquila, amino, (C₁₋₁₀)alquila, (C₃₋₁₂)cicloalquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroarila (C₁₋₅)alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₈₋₁₂)bicicloarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo imino, grupo

carbonila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Em ainda outra variação, R_2 é selecionado do grupo
5 consistindo de



em que t é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5; e cada R_{18} é
10 independentemente selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C_{1-10})alquila, CF_3 , (C_{1-10})alquila, alquenila, alquinila, arila, heteroarila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila, arilóxi, heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila,
15 cicloalquila, heterocicloalquila, amino, tio, ciano, nitro, hidróxi, alcóxi, grupo carbonila, grupo imina, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído.

Exemplos particulares de inibidores de DPP-IV de
20 acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados à:

2-(6-Cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-benzonitrila;

2-(6-Cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-benzonitrila;
25

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

30 2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-

2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-benzil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-iodo-benzil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-5-fluoro-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

10 6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-5-fluoro-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-4-fluoro-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

15 6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

2-{6-[Azepan-3(±)-ilamino]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila (14);

2-{6-[3(±)-Amino-azepan-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

20 2-[6-(2-Amino-etilamino)-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrila;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-benzil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

25 2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(4-ciano-benzil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

30 2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrila;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1-il-benzil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-il-benzil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofeno-3-carbonitrila;

metil éster de ácido 3-{4-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzóico;

ácido 3-{4-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzóico;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-benzil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-5-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2,5-di-cloro-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-3,6-di-fluoro-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

(R)-2-((6-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)-4-fluorobenzonitrila; e

2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrila.

Exemplos particulares de inibidores de DPP-IV de acordo com a presente invenção ainda incluem:

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-
3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-
dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

5 2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-
dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-
dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

10 6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-benzil)-1H-
pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-iodo-benzil)-1H-
pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-5-fluoro-
benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

15 6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-5-fluoro-
benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-4-fluoro-
benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

20 6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-benzil)-3-
metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-benzil)-
2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-
2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

25 2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(4-ciano-benzil)-
2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-(1H-benzoimidazol-2-il
metil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-
benzonitrila

30 2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(4-

pirazol-1-il-benzil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-il-benzil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-

5 benzonitrila;

6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofeno-3-carbonitrila;

metil éster de ácido {4-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzóico;

ácido 3-{4-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzóico;

6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-benzil)-1H-pirimidina-2,4-diona; e

2-[6-(3(R)-Amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrila.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona os compostos na forma de um sal farmaceuticamente aceitável.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção proporciona os compostos presentes em uma mistura de estereoisômeros. Em ainda outra modalidade, a presente invenção proporciona os compostos como um estereoisômero único.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas compreendendo o composto como um ingrediente ativo. Em ainda outra variação, a presente invenção proporciona composições

farmacêuticas em que a composição é uma formulação sólida adaptada para administração oral. Em ainda outra variação em particular, a presente invenção proporciona composição farmacêutica em que a composição é um tablete. Em outra
5 variação em particular, a presente invenção proporciona a composição farmacêutica em que a composição é uma formulação líquida adaptada para administração oral. Em ainda outra variação em particular, a presente invenção proporciona composição farmacêutica em que a composição é
10 uma formulação líquida adaptada para administração parenteral.

Em ainda outra variação em particular, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo o composto da invenção em que a composição é
15 adaptada para administração através de uma via selecionada do grupo consistindo de oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, retal, transbucal, intranasal, lipossomicamente, via inalação, vaginal, intraocularmente,
20 via distribuição local (por exemplo através de um cateter ou stent), subcutânea, intra-adiposa, intra-articular e intratecalmente.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona um kit compreendendo um composto da presente invenção e
25 instruções as quais compreendem uma ou mais formas de informação selecionadas do grupo consistindo de indicação de um estado doentio para o qual o composto tem de ser administrado, informação sobre armazenamento do composto, informação a respeito da dose e instruções com relação a
30 como administrar o composto. Em outra modalidade, a

presente invenção proporciona o kit que compreende o composto em uma forma de dose múltipla.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona um artigo de manufatura compreendendo um composto da presente invenção e materiais de embalagem. Em outra variação, o material de embalagem compreende um recipiente para alojar o composto. Em ainda outra variação, a invenção proporciona um artigo de manufatura em que o recipiente compreende um rótulo para indicação de um ou mais elementos do grupo consistindo de um estado doentio para o qual o composto tem de ser administrado, informação sobre armazenamento, informação a respeito da dose e/ou instruções com relação a como administrar a composição.

Em outra variação, a presente invenção proporciona um artigo de manufatura em que o artigo de manufatura compreende o composto em uma forma de dose múltipla.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona um método de inibição da DPP-IV compreendendo contato da DPP-IV com um composto de acordo com a presente invenção.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona um método de inibição da DPP-IV compreendendo fazer com que um composto de acordo com a presente invenção esteja presente em um indivíduo de forma a inibir a DPP-IV *in vivo*.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona um método de inibição da DPP-IV compreendendo: administração de um primeiro composto a um indivíduo que é convertido *in vivo* a um segundo composto, em que o segundo composto inibe a DPP-IV *in vivo*, o segundo composto sendo um composto da presente invenção.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona método terapêutico compreendendo: administração de um composto de acordo com a presente invenção a um indivíduo.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona
5 um método de tratamento de um estado doentio para o qual a DPP-IV possui atividade que contribui para a patologia e/ou sintomatologia do estado doentio, o método compreendendo fazer com que um composto da presente invenção esteja presente em um indivíduo em uma quantidade terapeuticamente
10 eficaz para o estado doentio.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona um método de tratamento de câncer em um paciente que precisa do mesmo compreendendo administração, ao referido paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um
15 composto de acordo com a presente invenção.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona um método de tratamento de uma doença onde a doença é diabetes do tipo I ou tipo II.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona
20 um método de tratamento de distúrbios auto-imunes tais como, mas não limitado a, artrite reumatóide, psoríase e esclerose múltipla em um paciente que precisa do mesmo compreendendo administração, ao referido paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo
25 com a presente invenção.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção proporciona um método de tratamento de câncer onde o câncer tratado é cólon-retal, de próstata, mama, tireóide, pele, pulmão ou cabeça e pescoço.

30 Em outra modalidade, a presente invenção proporciona

um método de tratamento de uma condição caracterizada por ativação ou concentração inadequada de linfócitos ou células hemapoiéticas ou em um paciente que precisa do mesmo, compreendendo administração, ao referido paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a presente invenção.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona um método de tratamento de infecção por HIV em um paciente que precisa do mesmo compreendendo administração, ao referido paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a presente invenção.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção proporciona um método de tratamento de uma condição caracterizada por ativação ou concentração inadequada de linfócitos ou células hemapoiéticas em um paciente que precisa do mesmo, em que a condição é um efeito colateral de quimioterapia ou terapia por radiação.

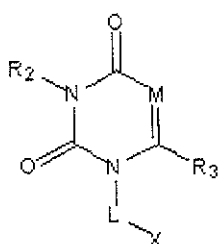
Em ainda outra modalidade, a presente invenção proporciona um método de tratamento de uma condição caracterizada por ativação ou concentração inadequada de linfócitos ou células hemapoiéticas em um paciente que precisa do mesmo, em que a condição é o resultado de insuficiência renal.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção proporciona um método de tratamento de uma condição caracterizada por ativação ou concentração inadequada de linfócitos ou células hemapoiéticas em um paciente que precisa do mesmo, em que a condição é o resultado de um distúrbio na medula óssea.

Em outra modalidade, a presente invenção proporciona

um método de tratamento de uma condição caracterizada por
sintomas de imunodeficiência em um paciente que precisa do
mesmo compreendendo administração, ao referido paciente, de
uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de
5 acordo com a presente invenção.

Em ainda outra modalidade, a presente invenção
proporciona um processo para produção de uma pirimidin-
diona da fórmula:



em que

M é N ou CR₄;

R₂ é hidrogênio ou selecionado do grupo consistindo de
15 (C₁₋₁₀)alquila, (C₃₋₁₂)cicloalquila, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)
alquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquila,
hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroaril(C₁₋₅)
alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarila,
hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquila, carbonila (C₁₋₃)alquila,
20 tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila,
amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi,
heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo
sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não
25 substituído;

R₃ é selecionado do grupo consistindo de
perhalo(C₁₋₁₀)alquila, amino, (C₁₋₁₀)alquila, cicloalquila,
heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila,
heteroarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila
30 (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋

3)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído e um anel substituído ou não substituído de 3, 4, 5, 6 ou 7 elementos;

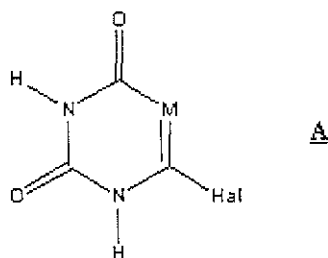
R₄ é hidrogênio ou é selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C₁₋₁₀)alquila, amino, ciano, tio, (C₁₋₁₀)alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arilalquila, heteroarilalquila, arila, heteroarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

L é um ligante que proporciona separação de 1, 2 ou 3 átomos entre X e o anel ao qual L está preso, em que os átomos do ligante que proporciona separação são selecionados do grupo consistindo de carbono, oxigênio, nitrogênio e enxofre; e

X é selecionado do grupo consistindo de (C₁₋₁₀)alquila, (C₃₋₁₂)cicloalquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroaril(C₁₋₅)alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, alquenila, alquinila, grupo carbonila, ciano, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

o processo compreendendo as etapas de:

(i) contato de um composto da fórmula A



em que Hal é halogênio;

com um composto da fórmula B

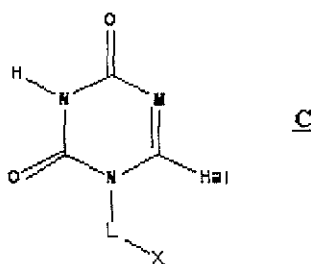


em que LG é um grupo de condução;

L é um ligante que proporciona separação de 1, 2 ou 3 átomos entre X e o anel ao qual L está preso, em que os átomos do ligante que proporciona separação são selecionados do grupo consistindo de carbono, oxigênio, nitrogênio e enxofre; e

X é selecionado do grupo consistindo de (C₁₋₁₀) alquila, (C₃₋₁₂)cicloalquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroaril(C₁₋₅)alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonil (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, alquenila, alquinila, grupo carbonila, ciano, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído;

sob condições suficientes para produzir um composto da fórmula C

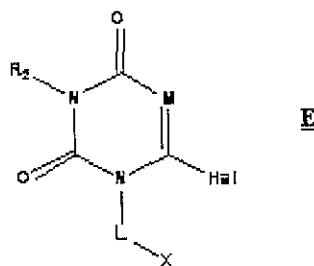


(ii) contato do composto de fórmula C com um composto da fórmula D



em que LG' é um grupo de condução;

5 sob condições suficientes para produzir um composto da fórmula E:



10

em que R₂ é selecionado do grupo consistindo de (C₁₋₁₀)alquila, (C₃₋₁₂)cicloalquila, (C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquil(C₁₋₅)alquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroaril(C₁₋₅)alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)bicicloaril(C₁₋₅)alquila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, sulfonyl (C₁₋₃)alquila, sulfinila (C₁₋₃)alquila, imino (C₁₋₃)alquila, amino, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonyl e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído; e

(iii) contato de o composto da fórmula E com um composto da fórmula R₃-H sob condições suficientes para produzir a pirimidin-diona.

Em uma variação, o produto pirimidin-diona é ainda convertido a um sal de adição de ácido. Em variações particulares, o sal de adição de ácido é selecionado do grupo consistindo de acetato, citrato, hidrocloreto, L-lactato, succinato, sulfato, p-tolueno-sulfonato, benzeno-

30

sulfonato, benzoato, metano-sulfonato, naftileno-2-sulfonato, propionato, hidrobromato, hidroiodato, R-mandelato e L-tartrato.

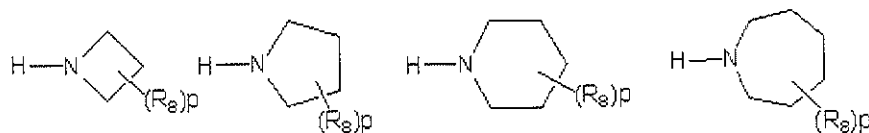
Em outra variação de cada uma das modalidades e variações acima, Hal é selecionado do grupo consistindo de Br, Cl e F no composto da fórmula A.

Em ainda outra variação de cada uma das modalidades e variações, o grupo de condução LG é selecionado do grupo consistindo de Br, Cl e I.

Em uma outra variação de cada uma das modalidades e variações, a etapa (ii) ainda compreende a adição de uma base. Em variações particulares, a base é carbonato de potássio.

Em ainda outra variação de cada uma das modalidades e variações, o produto E é ainda purificado antes de individualização na etapa (iii). Em uma variação em particular, a purificação do produto E é realizada através de lavagens com solvente e/ou através de cromatografia.

Em outra variação de cada uma das modalidades e variações, R_3-H é uma amina secundária ou um hidrocloreto de amina. Em uma variação em particular, R_3-H é selecionado do grupo consistindo de



25

em que p é 0-12 e cada R_8 é independentemente selecionado do grupo consistindo de halo, perhalo(C_{1-10})alquila, CF_3 , ciano, nitro, hidróxi, alquila, arila, heteroarila, amino-sulfonila, alquil-sulfonila, aril-sulfonila, heteroaril-sulfonila, arilóxi,

30

heteroarilóxi, arilalquila, heteroarilalquila, cicloalquila, heterocicloalquila, amino, tio, alcóxi, grupo carbonila, grupo imino, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído ou o mono- ou dihidrocloreto de sal.

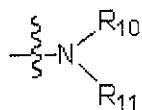
Em ainda outra variação de cada uma das modalidades e variações, a etapa iii) ainda compreende purificação do produto através de lavagem do produto com um ou mais solventes orgânicos ou misturas de solventes e/ou através de cromatografia em coluna.

Em uma outra variação de cada uma das modalidades e variações, L é selecionado do grupo consistindo de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NCH}_3-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NCH}_3-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{S}-$ e $-\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})-$, cada um substituído ou não substituído. Em uma variação em particular, L é selecionado do grupo consistindo de $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, cada um substituído ou não substituído.

Em ainda outra variação de cada uma das modalidades e variações, $-\text{L}-\text{X}$ tomados juntos é selecionado do grupo consistindo de $-(\text{CH}_2)-(2\text{-ciano})\text{fenila}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-ciano})\text{fenila}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-hidróxi})\text{fenila}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-hidróxi})\text{fenila}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-alquenil})\text{fenila}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-alquenil})\text{fenila}$; $-(\text{CH}_2)-(2\text{-alquinil})\text{fenila}$; $-(\text{CH}_2)-(3\text{-$

alquinil) fenila; $-(CH_2)-(2\text{-metóxi})$ fenila; $-(CH_2)-(3\text{-metóxi})$ fenila;
 $-(CH_2)-(2\text{-nitro})$ fenila; $-(CH_2)-(3\text{-nitro})$ fenila;
 $-(CH_2)-(2\text{-carbóxi})$ fenila; $-(CH_2)-(3\text{-carbóxi})$ fenila;
 $-(CH_2)-(2\text{-carboxamido})$ fenila; $-(CH_2)-(3\text{-carboxamido})$ fenila;
 5 $-(CH_2)-(2\text{-sulfonamido})$ fenila; $-(CH_2)-(3\text{-sulfonamido})$ fenila;
 $-(CH_2)-(2\text{-tetrazolil})$ fenila; $-(CH_2)-(3\text{-tetrazolil})$ fenila;
 $-(CH_2)-(2\text{-aminometil})$ fenila; $-(CH_2)-(3\text{-aminometil})$ fenila;
 $-(CH_2)-(2\text{-hidróximetil})$ fenila; $-(CH_2)-(3\text{-hidróximetil})$ fenila;
 10 $-(CH_2)-(2\text{-fenil})$ fenila;
 $-(CH_2)-(3\text{-fenil})$ fenila; $-(CH_2)-(2\text{-halo})$ fenila; $-(CH_2)-(3\text{-halo})$ fenila;
 $-(CH_2)-(2\text{-CONH}_2)$ fenila; $-(CH_2)-(3\text{-CONH}_2)$ fenila;
 $-(CH_2)-(2\text{-CONH}(C_{1-7})\text{alquil})$ fenila; $-(CH_2)-(3\text{-CONH}(C_{1-7})\text{alquil})$ fenila;
 $-(CH_2)-(2\text{-CO}_2(C_{1-7})\text{alquil})$ fenila; $-(CH_2)-(3\text{-CO}_2(C_{1-7})\text{alquil})$ fenila;
 15 $-(CH_2)-(2\text{-NH}_2)$ fenila; $-(CH_2)-(3\text{-NH}_2)$ fenila;
 $-(CH_2)-(2\text{-(C}_{3-7}\text{)alquil})$ fenila; $-(CH_2)-(3\text{-(C}_{3-7}\text{)alquil})$ fenila;
 $-(CH_2)-(2\text{-(C}_{3-7}\text{)cicloalquil})$ fenila;
 $-(CH_2)-(3\text{-(C}_{3-7}\text{)cicloalquil})$ fenila; $-(CH_2)-(2\text{-aril})$ fenila;
 $-(CH_2)-(3\text{-aril})$ fenila; $-(CH_2)-(2\text{-heteroaril})$ fenila; $-(CH_2)-(3\text{-heteroaril})$ fenila;
 20 $-(CH_2)-2\text{-bromo-5-fluoro}$ fenila; $-(CH_2)-2\text{-cloro-5-fluoro}$ fenila;
 $-(CH_2)-2,5\text{-dicloro}$ fenila; $-(CH_2)-2,5\text{-difluoro}$ fenila;
 $-(CH_2)-2,5\text{-dibromo}$ fenila; $-(CH_2)-2\text{-bromo-3,5-difluoro}$ fenila;
 $-(CH_2)-2\text{-cloro-3,5-difluoro}$ fenila; $-(CH_2)-2,3,5\text{-trifluoro}$ fenila;
 25 $-(CH_2)-2,3,5,6\text{-tetrafluoro}$ fenila; $-(CH_2)-2\text{-bromo-3,5,6-trifluoro}$ fenila;
 $-(CH_2)-2\text{-cloro-3,5,6-trifluoro}$ fenila; $-(CH_2)-2\text{-ciano-3,5-difluoro}$ fenila;
 $-(CH_2)-2\text{-ciano-3,5,6-trifluoro}$ fenila; $-(CH_2)-(2\text{-heterocicloalquil})$ fenila;
 $-(CH_2)-(3\text{-heterocicloalquil})$ fenila, cada um substituído ou não
 30 substituído.

Em uma outra variação de cada uma das modalidades e variações, M é CH e R₃ compreende a fórmula



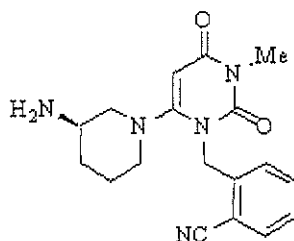
5 . em que R₁₀ e R₁₁ são, cada um, independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, perhalo(C₁₋₁₀)alquila, amino, (C₁₋₁₀)alquila, (C₃₋₁₂)cicloalquila, hetero(C₃₋₁₂)cicloalquila, aril(C₁₋₁₀)alquila, heteroarila (C₁₋₅)alquila, (C₉₋₁₂)bicicloarila, hetero(C₄₋₁₂)
 10 bicicloarila, carbonila (C₁₋₃)alquila, tiocarbonila (C₁₋₃)alquila, arila, heteroarila, hidróxi, alcóxi, arilóxi, heteroarilóxi, grupo carbonila, grupo sulfonila e grupo sulfinila, cada um substituído ou não substituído ou R₁₀ e R₁₁ são tomados juntos para formar um anel de 4, 5, 6 ou 7
 15 elementos, cada um substituído ou não substituído.

Em ainda uma outra variação, M é CH e R₃ é selecionado do grupo consistindo de 3-amino-piperidinil-1-ila, 3-aminometil-pirrolidin-1-ila, 2-aminoazetidín-1-ila, 3-amino-3-metilpiperidin-1-ila, 3-aminociclopent-1-ila, 3-aminometilciclopent-1-ila, 3-aminometilciclohex-1-ila, 3-aminohexahidroazepín-1-ila, 3-amino-ciclohex-1-ila, piperazin-1-ila, homopiperazin-1-ila, 3-amino-pirrolidin-1-ila, R-3-aminopiperidin-1-ila, R-3-amino-3-metilpiperidin-1-ila, 3-amino-ciclohex-1-ila, 3-amino-ciclopent-1-ila e 3-aminopirrolidin-1-ila, cada um substituído ou não substituído.
 20
 25

Em ainda uma outra variação, M é CH e R₂ é uma (C₁₋₁₀)alquila substituída ou não substituída.

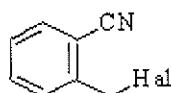
Em outra dessas modalidades, a presente invenção
 30 proporciona um processo para produção de uma pirimidin-

diona da fórmula

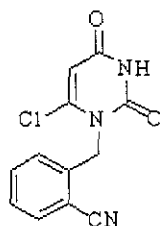


compreendendo:

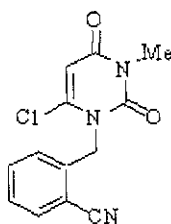
(i) administração de 6-cloro-1H-pirimidina-2,4-diona com um haleto de arila da fórmula



onde Hal é Br, Cl ou I, sob condições suficientes para produzir um composto da fórmula

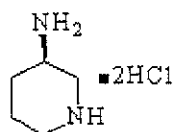


(ii) alquilação do produto acima com um haleto de metila sob condições suficientes para formar um composto da fórmula



; e

(iii) condensação do produto acima com um composto da fórmula



Em uma variação da modalidade acima, o processo para produção de uma pirimidin-diona ainda compreende a formação

de um sal de adição de ácido. Em uma variação em particular, o sal de adição de ácido é um sal de benzoato.

Em outra variação de cada uma das modalidades e variações, a pirimidin-diona é selecionada do grupo
5 consistindo de:

2-(6-Cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-benzonitrila;

2-(6-Cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-benzonitrilo;

10 2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

15 2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-benzil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

20 6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-iodo-benzil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-5-fluoro-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

25 6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-5-fluoro-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-4-fluoro-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

30 2-{6-[Azepan-3(±)-ilamino]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-

dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo (14);

2-{6-[3(±)-Amino-azepan-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-[6-(2-Amino-etilamino)-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrila;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-benzil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(4-ciano-benzil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrila;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1-il-benzil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-{6-[3-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-il-benzil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-

benzonitrila;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofeno-3-carbonitrila;

metil éster de ácido 3-{4-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzóico;

ácido 3-{4-[3-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzóico;

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-5-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2,5-di-cloro-benzil)-
3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-3,6-di-
fluoro-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

5 (R)-2-((6-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-3-metil-2,4-
dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)metil)-4-
fluorobenzonitrila;

6-[3-Amino-piperidin-1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-
benzil)-1H-pirimidina-2,4-diona;

10 2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-
3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-
dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

15 2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-
dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-
dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-benzil)-1H-
pirimidina-2,4-diona;

20 6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-iodo-benzil)-1H-
pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-5-fluoro-
benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

25 6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-5-fluoro-
benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-4-fluoro-
benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-benzil)-3-
metil-1H-pirimidina-2,4-diona;

30 2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-benzil)-

2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)}-

2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(4-ciano-benzil)}-

5 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1-il-benzil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

10 2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-il-benzil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila;

6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofeno-3-carbonitrila;

15 metil éster de ácido {4-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzóico;

20 ácido 3-{4-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzóico; e

6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-benzil)-1H-pirimidina-2,4-diona.

Em ainda outra variação de cada uma das modalidades e variações, a pirimidin-diona está presente como uma mistura
25 de estereoisômeros. Em ainda outra variação, a pirimidin-diona compreende um único estereoisômero.

Deve ser observado, com relação à todas as modalidades e quaisquer outras modalidades, variações ou compostos individuais descritos ou reivindicados aqui, que todas de
30 tais modalidades, variações e/ou compostos individuais se

destinam a abranger todas as formas de sal farmacêuticamente aceitáveis, quer na forma de um único estereoisômero ou mistura de estereoisômeros, a menos que seja especificamente especificado de outro modo.

5 Similarmente, quando um ou mais centros potencialmente quirais estão presentes em qualquer uma das modalidades, variações e/ou compostos individuais especificados ou reivindicados aqui, ambos os centros quirais possíveis se destinam a serem abrangidos, a menos que seja
10 especificamente especificado de outro modo.

A. Sais, Hidratos e Pró-drogas de Inibidores de DPP-IV

Deve ser reconhecido que os compostos da presente invenção podem estar presentes e ser opcionalmente administrados na forma de sais, hidratos e pró-drogas que
15 são convertidos *in vivo* aos compostos da presente invenção. Por exemplo, está no escopo da presente invenção converter os compostos da presente invenção em e uso dos mesmos na forma de seus sais farmacêuticamente aceitáveis derivados de vários ácidos e bases orgânicas e inorgânicas de acordo
20 com procedimentos bem conhecidos na técnica.

Quando os compostos da presente invenção possuem uma forma de base livre, os compostos podem ser preparados como um sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável através de reação da forma de base livre do composto com um
25 ácido inorgânico ou orgânico farmacêuticamente aceitável, por exemplo, hidrohaletos, tais como hidrocloreto, hidrobrometo, hidriodeto; outros ácidos minerais e seus sais correspondentes, tais como sulfato, nitrato, fosfato, etc.; e alquila e monoaril-sulfonatos, tais como etano-
30 sulfonato, tolueno-sulfonato e benzeno-sulfonato; e outros

ácidos orgânicos e seus sais correspondentes, tais como acetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato e ascorbato. Outros sais de adição de ácido da presente invenção incluem, mas não estão limitados a:

5 adipato, alginato, arginato, aspartato, bi-sulfato, bi-sulfeto, brometo, butirato, canforato, canfor-sulfonato, caprilato, cloreto, clorobenzoato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenfosfato, dinitrobenzoato, dodecil-sulfato, fumarato, galacterato (de ácido místico),
10 galacturonato, glucoheptaoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemi-succinato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobrômico, hidroiódeto, 2-hidróxietano-sulfonato, iodeto, isetionato, iso-butirato, lactato, lactobionato, malato, malonato,
15 mandelato, metafosfato, metano-sulfonato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 2-naftaleno-sulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, per-sulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato e ftalato. Deve ser reconhecido que as forma de base livre
20 diferirão, tipicamente, de suas respectivas formas de sal um pouco quanto às propriedades físicas, tal como solubilidade em solventes polares mas, de outro modo, os sais são equivalentes à suas respectivas formas de base livre para fins da presente invenção.

25 Quando os compostos da presente invenção possuem uma forma de ácido livre, um sal de adição de base farmacologicamente aceitável pode ser preparado através de reação da forma de ácido livre do composto com uma base inorgânica ou orgânica farmacologicamente aceitável.
30 Exemplos de tais bases são hidróxidos de metal alcalino,

incluindo hidróxidos de potássio, sódio e lítio; hidróxidos de metal alcalino terroso, tais como hidróxido de bário e cálcio; alcóxidos de metal alcalino, por exemplo, etanolato de potássio e propanolato de sódio; e várias bases orgânicas, tais como hidróxido de amônio, piperidina, dietanolamina e N-metilglutamina. Também incluídos são os sais de alumínio dos compostos da presente invenção. Outros sais de base da presente invenção incluem, mas não estão limitados a: sais de cobre, férrico, ferroso, lítio, magnésio, mangânico, manganês, potássio, sódio e zinco. Sais de base orgânica incluem, mas não estão limitados a, sais de aminas primária, secundária e terciária, aminas substituídas incluindo aminas substituídas que ocorrem naturalmente, aminas cíclicas e resinas de troca de íons básicas, por exemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenziletilenodiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina e tris-(hidróximetil)-metilamina (trometamina). Deve ser reconhecido que as formas de ácido livre diferirão, tipicamente, de suas respectivas formas de sal um pouco no que se refere às propriedades físicas, tal como solubilidade em solventes polares mas, de outro modo, os sais são equivalentes às suas respectivas formas de ácido

livre para fins da presente invenção.

Os compostos da presente invenção que compreendem grupos contendo nitrogênio básico podem ser quaternizados com agentes tais como haletos, brometos e iodetos de (C₁₋₄) alquila, por exemplo, cloreto de metila, etila, iso-propila e terc-butila,; sulfatos de di (C₁₋₄)alquila, por exemplo, sulfatos de dimetila, dietila e diamila; haletos de (C₁₀₋₁₈) alquila, por exemplo, cloretos, brometos e iodetos de decila, dodecila, laurila, miristila e estearila; e haletos de arila (C₁₋₄)alquila, por exemplo, cloreto de benzila e brometo de fenotila. Tais sais permitem o preparo de compostos solúveis em água e solúveis em óleo da presente invenção.

N-óxidos dos compostos de acordo com a presente invenção podem ser preparados através de métodos conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Por exemplo, N-óxidos podem ser preparados através de tratamento de uma forma não oxidada do composto com um agente de oxidação (por exemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzóico, ácido peracético, ácido meta-cloroperóxibenzóico ou semelhantes) em um solvente orgânico inerte adequado (por exemplo, um hidrocarboneto halogenado tal como diclorometano) a aproximadamente 0°C. Alternativamente, os N-óxidos dos compostos podem ser preparados a partir dos N-óxido de um material de iniciação apropriado.

Derivados de pró-droga de compostos de acordo com a presente invenção podem ser preparados através de modificação de substituintes de compostos da presente invenção que são, então, convertidos *in vivo* a um

substituente diferente. Deve ser observado que, em muitos casos, as pró-drogas em si também caem no escopo da faixa de compostos de acordo com a presente invenção. Por exemplo, pró-drogas podem ser preparadas através de reação de um composto com um agente de carbamilação (por exemplo, 1,1-acilóxialquilcarbonocloridato, carbonato de para-nitrofenila ou semelhantes) ou um agente de acilação. Outros exemplos de métodos de fabricação de pró-drogas são descritos em Saulnier e colaboradores (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985.

Derivados protegidos dos compostos da presente invenção podem também ser feitos. Exemplos de técnicas aplicáveis à criação de grupos de proteção e sua remoção podem ser encontrados em T.W. Green, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edição, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Os Compostos da presente invenção também podem, convenientemente, ser preparados ou formados durante o processo da invenção como solvatos (por exemplo, hidratos). Hidratos de compostos da presente invenção podem ser, convenientemente, preparados através de re-cristalização a partir de uma mistura de solvente aquoso/orgânico, usando solventes orgânicos tais como dioxina, tetrahidrofurano ou metanol.

Um "sal farmacologicamente aceitável", conforme usado aqui, se destina a abranger qualquer composto de acordo com a presente invenção que é utilizado na forma de um sal do mesmo, especialmente onde o sal confere ao composto propriedades farmacocinéticas aperfeiçoadas como comparado à forma livre do composto ou uma forma de sal diferente do composto. A forma de sal farmacologicamente aceitável pode

também inicialmente conferir propriedades farmacocinéticas desejáveis no composto as quais ele não tem previamente e podem mesmo afetar positivamente a farmacodinâmica do composto com relação à sua atividade terapêutica no sangue.

- 5 Um exemplo de uma propriedade farmacocinética que pode ser favoravelmente afetada é o modo pelo qual o composto é transportado através das membranas celular o que, m por sua vez, pode afetar direta e positivamente a absorção, distribuição, biotransformação e excreção do composto.
- 10 Embora a via de administração de uma composição farmacêutica seja importante e vários fatores anatômicos, fisiológicos e patológicos possam afetar criticamente a biodisponibilidade, a solubilidade do composto é usualmente dependente do caráter da forma do sal do mesmo a qual será
- 15 utilizada em particular. Aqueles habilitados na técnica apreciarão que uma solução aquosa do composto proporcionará absorção mais rápida do composto no sangue de um indivíduo que está sendo tratado, enquanto que soluções e suspensões lipídicas, bem como formas de dosagem sólidas, resultarão
- 20 em absorção menos rápida do composto.

3. INDICAÇÕES PARA USO DE INIBIDORES DE DPP-IV

- Acredita-se que a DPP-IV contribua para a patologia e/ou sintomatologia de diversas doenças diferentes, de modo que redução da atividade de DPP-IV em um indivíduo através
- 25 de inibição pode ser usada para se dirigir terapêuticamente a esses estados doentes. Exemplos de várias doenças que podem ser tratadas usando os inibidores de DPP-IV da presente invenção são descritos aqui. Deve ser observado que doenças adicionais além daquelas divulgadas aqui podem
- 30 ser posteriormente identificadas onde papéis biológicos que

a DPP-IV exerce em várias vias se tornem mais totalmente compreendidos.

Um grupo de indicações para o qual os inibidores de DPP-IV da presente invenção podem ser usados para tratar são aquelas envolvendo a prevenção e tratamento de diabetes e obesidade, em particular diabetes mellitus do tipo 2, dislipidemia diabética, condições de tolerância prejudicada à glicose (IGT), condições de glicose no plasma em jejum prejudicada (IFG), acidose metabólica, cetose, regulação de apetite e obesidade.

Os inibidores de DPP-IV da presente invenção podem também ser usados como imunossuppressores (ou drogas supressoras da liberação de citocina) para o tratamento, dentre outras coisas, de: rejeição a transplante de órgãos; doenças autoimunes, tais como doença inflamatória do intestino, esclerose múltipla e artrite reumatóide; e o tratamento de AIDS.

Os inibidores de DPP-IV da presente invenção podem também ser usados para tratamento de vários cânceres, incluindo câncer de mama, câncer de pulmão e câncer da próstata.

Os inibidores de DPP-IV da presente invenção podem também ser usados para tratar doenças dermatológicas, tais como psoríase, artrite reumatóide (RA) e lichen planus.

Os inibidores de DPP-IV da presente invenção podem também ser usados para tratar infertilidade e amenorréia.

Os inibidores de DPP-IV da presente invenção podem também ser usados para modular a clivagem de várias citocinas (estimulação de células hematopoiéticas), fatores de crescimento e neuropeptídeos. Por exemplo, aquelas

condições que ocorrem freqüentemente em pacientes que estão imunossuprimidos, por exemplo, como uma consequência de quimioterapia e/ou terapia por radiação para câncer.

Os inibidores de DPP-IV da presente invenção podem também ser usados para prevenir ou reduzir a clivagem de Tyr-Ala N-terminal do hormônio que libera fator de crescimento. Conseqüentemente, esses inibidores podem ser usados no tratamento de estatura baixa em virtude de deficiência de hormônio do crescimento (Dwarfismo) e para a promoção de crescimento ou re-crescimento tecidual dependente de GH.

Os inibidores de DPP-IV da presente invenção podem também ser usados para se dirigir a estados doentes associados à clivagem de neuropeptídeos e, assim, podem ser usados para a regulação ou normalização de distúrbios neurológicos.

Para indicações de oncologia, os inibidores de DPP-IV da presente invenção podem ser usados em conjunto com outros agentes para inibir a proliferação celular indesejável e incontrolada. Exemplos de outros agentes anti-proliferação celular que podem ser usados em conjunto com os inibidores de DPP-IV da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, ácido retinóide e derivados do mesmo, 2-metóxiestradiol, proteína ANGIOSTATIN™, proteína ENDOSTATIN™, suramina, esqualamina, inibidor de metaloproteinase-I tecidual, inibidor de metaloproteinase-2 tecidual, inibidor de ativador de plasminogênio-1, inibidor de ativador de plasminogênio-2, inibidor derivado de cartilagem, paclitaxel, fator plaquetário 4, sulfato de protamina (clupeína), derivados de quitina sulfatada

(preparados a partir de cascas de caranguejos), complexo de poli-sacarídeo peptidoglicano sulfatado (sp-pg), estaurosporina, moduladores de metabolismo da matriz incluindo, por exemplo, análogos de prolina ((ácido 1-azetidina-2-carboxílico (LACA)), cishidróxiprolina, d,l-3,4-dehidroprolina, tiaprolina, fumarato de beta.-aminopropionitrilo, 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3H)-oxazolona, metotrexato, mitoxantrona, heparina, interferons, 2 macroglobulina-sero, chimp-3, quimostatina, tetradeca-sulfato de beta.-ciclodextrina, eponemicina; fumagilina, tiomalato sódico de ouro, d-penicilamina (CDPT), beta.-1-anticolagenase-sero, alfa.2-antiplasmina, bisantreno, lobenzarit dissódico, ácido n-2-carbóxifenil-4-cloroantronílico dissódico ou "CCA", talidomida; esteróide angiostático, carbóxi-aminoimidazola; inibidores de metaloproteinase, tal como BB94. Outros agentes anti-angiogênicos que podem ser usados incluem anticorpos, de preferência anticorpos monoclonais contra esses fatores de crescimento angiogênicos: isoformas bFGF, aFGF, FGF-5, VEGF, VEGF-C, HGF/SF e Ang-1/Ang-2. Ferrara N. e Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) Nature Medicine 5: 1359-1364.

4. COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO INIBIDORES DE DPP-IV

Uma ampla variedade de composições e métodos de administração pode ser usada em conjunto com os inibidores de DPP-IV da presente invenção. Tais composições podem incluir, além dos inibidores de DPP-IV da presente invenção, excipientes farmacêuticos convencionais e outros agentes convencionais farmacêuticamente inativos. Conseqüentemente, as composições podem incluir agentes

ativos além dos inibidores de DPP-IV da presente invenção. Esses agentes ativos adicionais podem incluir compostos adicionais de acordo com a invenção e/ou um ou mais de outros agentes farmacologicamente ativos.

5 As composições podem estar na forma gasosa, líquida, semi-líquida ou sólida, formuladas de um modo adequado para a via de administração a ser usada. Para administração oral, cápsulas e tabletes são tipicamente usados. Para administração parenteral, reconstituição de um pó
10 liofilizado, preparado conforme descrito aqui, é tipicamente usada.

As composições compreendendo inibidores de DPP-IV da presente invenção podem ser administradas ou co-administradas oral, parenteral, intraperitoneal,
15 intravenosa, intra-arterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, retal, transbucal, intranasal, lipossômica, via inalação, vaginal, intraocularmente, via distribuição local (por exemplo através de um cateter ou stent), subcutânea, intra-adiposa, intra-articular ou
20 intratecalmente. Os compostos e/ou composições de acordo com a invenção podem também ser administradas ou co-administradas em formas de dosagem com liberação lenta.

Os inibidores de DPP-IV e composições compreendendo os mesmos podem ser administrados ou co-administrados em
25 qualquer forma de dosagem convencional. Co-administração, no contexto da presente invenção, se destina a significar a administração de mais de que um agente terapêutico, um dos quais inclui um inibidor de DPP-IV, no curso de um tratamento coordenado para obter um resultado clínico
30 aperfeiçoado. Tal co-administração pode também ser co-

extensiva, isto é, que ocorre durante períodos sobrepostos de tempo.

As soluções ou suspensões usadas para aplicação parenteral, intradérmica, subcutânea ou tópica podem, 5
opcionalmente, incluir um ou mais dos seguintes componentes: um diluente estéril, tal como água para injeção, solução salina, óleo fixo, polietileno glicol, glicerina, propileno glicol ou outro solvente sintético; 10
agentes antimicrobianos, tais como álcool benzílico e metil parabenos; antioxidantes, tais como ácido ascórbico e bi-sulfeto de sódio; agentes de quelação, tais como ácido etilenodiaminotetra acético (EDTA); tampões, tais como acetatos, citratos e fosfatos; agentes para o ajuste de tonicidade, tais como cloreto de sódio ou dextrose e 15
agentes para ajuste da acidez ou alcalinidade de uma composição, tais como agentes alcalinos ou de acidificação ou tampões como carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, ácido clorídrico e ácidos orgânicos, tais como ácidos acético e cítrico. Preparados parenterais podem, opcionalmente, estar 20
contidos em ampolas, seringas descartáveis ou frascos com uma dose única ou múltipla feitos de vidro, plástico ou outro material adequado.

Quando os inibidores de DPP-IV de acordo com a presente invenção exibem solubilidade insuficiente, métodos 25
para solubilização dos compostos podem ser usados. Tais métodos são conhecidos por aqueles habilitados na técnica e incluem, mas não estão limitados, ao uso de co-solventes, tais como dimetil-sulfóxido (DMSO), uso de tensoativos, tal como TWEEN ou dissolução em bicarbonato de sódio aquoso. 30
Derivados dos compostos, tais como pró-drogas dos

- compostos, podem também ser usados na formulação de composições farmacêuticas eficazes.

Quando de mistura ou adição dos inibidores de DPP-IV de acordo com a presente invenção a uma composição, uma
5 solução, suspensão, emulsão ou semelhante pode ser formada. A forma da composição resultante dependerá de uma série de fatores, incluindo o modo de administração a que se destina e a solubilidade do composto no veículo ou carreador selecionado. A concentração eficaz necessária para melhora
10 da doença que está sendo tratada pode ser empiricamente determinada.

As composições de acordo com a presente invenção são opcionalmente proporcionadas para administração a seres humanos e animais em formas de unidade de dosagem, tais
15 como tabletes, cápsulas, pílulas, pós, pós secos para inaladores, grânulos, soluções parenterais estéreis ou suspensões e soluções ou suspensões orais e emulsões óleo-água contendo quantidades adequadas dos compostos, particularmente os sais farmaceuticamente aceitáveis, de
20 preferência os sais de sódio dos mesmos. Os compostos farmacêuticos terapeuticamente ativos e derivados dos mesmos são, tipicamente, formulados e administrados em formas de unidade de dosagem ou formas de dosagem múltiplas. Formas de unidade de dose, conforme usado aqui,
25 se refere à unidades fisicamente distintas adequadas para seres humanos e animais e embaladas individualmente, conforme é conhecido na técnica. Cada unidade de dose contém uma quantidade predeterminada do composto terapeuticamente ativo suficiente para produzir o efeito
30 terapêutico desejado, em associação com o diluente, veículo

ou carreador farmacêutico requerido. Exemplos de formas de unidade de dose incluem ampolas e seringas individualmente embaladas, tabletes ou cápsulas. Formas de unidade de dose podem ser administradas em frações ou múltiplos das mesmas.

5 Uma forma de dose múltipla é uma pluralidade de formas idênticas de unidade de dosagem embaladas em um recipiente único a serem administradas na forma de unidade de dose segregada. Exemplos de formas de dose múltipla incluem frascos, garrafas com tabletes ou cápsulas ou garrafas com
10 pint ou galões. Conseqüentemente, forma de dose múltipla é um múltiplo de unidades de doses que não estão segregadas na embalagem.

Além de um ou mais inibidores de DPP-IV de acordo com a presente invenção, a composição pode compreender: um
15 diluente, tal como lactose, sacarose, fosfato de dicálcio ou carbóximetilcelulose; um lubrificante, tal como estearato de magnésio, estearato de cálcio e talco; e um aglutinante, tal como amido, gomas naturais, tal como goma acácia, gelatina, glicose, melaço, polvinilpirrolidina,
20 celulosas e derivados das mesmas, povidona, crospovidonas e outros de tais aglutinantes conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Composições líquida farmaceuticamente administráveis podem, por exemplo, ser preparadas através de dissolução, dispersão ou outro modo
25 de mistura de um composto ativo conforme definido acima e adjuvantes farmacêuticos opcionais em um veículo tal como, por exemplo, água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, glicóis, etanol e semelhantes, para formar uma solução ou suspensão. Se desejado, uma composição
30 farmacêutica a ser administrada pode também conter

quantidades mínimas de substâncias auxiliares, tais como agentes de umedecimento, agentes de emulsificação ou agentes de solubilização, agentes para tamponamento de pH e semelhantes, por exemplo, acetato, citrato de sódio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitan, acetato de sódio de trietanolamina, oleato de trietanolamina e outros de tais agentes. Métodos reais para o preparo de tais formas de dosagem são conhecidos na técnica ou serão evidentes para aqueles habilitados nessa técnica; por exemplo, veja Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15ª Edição, 1975. Uma composição ou formulação a ser administrada conterá, em qualquer caso, uma quantidade suficiente de um inibidor de DPP-IV da presente invenção para reduzir atividade de DPP-IV *in vivo*, desse modo, tratando o estado doentio do indivíduo.

As formas de dosagens ou composições podem, opcionalmente, compreender um ou mais inibidores de DPP-IV de acordo com a presente invenção na faixa de 0,005% a 100% (peso/peso), com o equilíbrio compreendendo substâncias adicionais, tais como aquelas descritas aqui. Para administração oral, uma composição farmacêuticamente aceitável pode, opcionalmente, compreender qualquer um ou mais dos excipientes comumente empregados tais como, por exemplo graus farmacêuticos de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, talco, derivados de celulose, croscarmelose de sódio, glicose, sacarose, carbonato de magnésio, sacarina de sódio, talco. Tais composições incluem soluções, suspensões, tabletes, cápsulas, pós, pós secos para inaladores e formulações com liberação

sustentada tais como, mas não limitado, a implantes e sistemas de distribuição micro-encapsulados e biodegradáveis, polímeros biocompatíveis, tais como colágeno, acetato de etileno vinila, polianidrido, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido polilático e outros. Os métodos para o preparo dessas formulações são conhecidos por aqueles habilitados na técnica. As composições podem, opcionalmente, conter 0,01%-100% (peso/peso) de um ou mais inibidores de DPP-IV, opcionalmente 0,1-95% e opcionalmente 1-95%.

Sais, de preferência sais de sódio, dos inibidores de DPP-IV podem ser preparados com veículos que protegem o composto contra eliminação rápida do sangue, tais como formulações ou revestimentos com liberação gradual. As formulações podem ainda incluir outros compostos ativos para obter combinações de propriedades desejadas.

A. Formulações para administração oral

As formas de dosagem farmacêuticas orais podem estar como um sólido, gel ou líquido. Exemplos de formas de dosagem sólidas incluem, mas não estão limitados a, tabletes, cápsulas, grânulos e pós densos. Exemplos mais específicos de tabletes orais incluem tabletes comprimidos, mastigáveis e tabletes que podem ser revestidos-entéricos, revestidos com açúcar ou revestidos com filme. Exemplos de cápsulas incluem cápsulas de gelatina duras ou moles. Grânulos e pós podem ser proporcionados em formas não efervescentes ou efervescentes. Cada ingrediente pode ser combinado com outros conhecidos por aqueles habilitados na técnica.

Em determinadas modalidades, os inibidores de DPP-IV

de acordo com a presente invenção são proporcionados como formas de dosagem sólidas, de preferência cápsulas ou tabletes. Os tabletes, pílulas, cápsulas, trociscos e semelhantes podem, opcionalmente, conter um ou mais dos seguintes ingredientes ou compostos de natureza similar: um aglutinante; um diluente; um agente de desintegração; um lubrificante; um glidante; um agente adoçante; e um agente flavorizante.

Exemplos de aglutinantes que podem ser usados incluem, mas não estão limitados a, celulose microcristalina, goma tragacanta, solução de glicose, mucilagem de acácia, solução de gelatina, sacarose e pasta de amido.

Exemplos de lubrificantes que podem ser usados incluem, mas não estão limitados a, talco, amido, estearato de magnésio ou cálcio, lycopódio e ácido esteárico.

Exemplos de diluentes que podem ser usados incluem, mas não estão limitados a, lactose, sacarose, amido, caulim, sal, manitol e fosfato de dicálcio.

Exemplos de glidantes que podem ser usados incluem, mas não estão limitados a, dióxido de silício coloidal.

Exemplos de agentes de desintegração que podem ser usados incluem, mas não estão limitados a, croscarmelose sódio, amido glicolato de sódio, ácido algínico, amido de milho, amido de batata, bentonita, metilcelulose, agar e carbóximetilcelulose.

Exemplos de agentes de coloração que podem ser usados incluem, mas não estão limitados a, qualquer dos corantes FD e C certificados solúveis em água aprovados, misturas dos mesmos; e corantes FD e C insolúveis em água suspensos em hidrato de alumina.

Exemplos de agentes adoçantes que podem ser usados incluem, mas não estão limitados a, sacarose, lactose, manitol e agentes adoçante artificiais, tais como ciclamato de sódio e sacarina e qualquer número de adoçantes liofilizados.

Exemplos de agentes flavorizantes ser usados incluem, mas não estão limitados a, sabores naturais extraídos de plantas, tais como frutas e misturas sintéticas de compostos que produzem uma sensação agradável tal como, mas não limitado a, hortelã-pimenta e salicilato de metila.

Exemplos de agentes de umedecimento que podem ser usados incluem, mas não estão limitados a, monoestearato de propileno glicol, monooleato de sorbitan, monolaurato de dietileno glicol e polióxietileno lauril éter.

Exemplos de revestimentos anti-eméticos que podem ser usados incluem, mas não estão limitados a, ácidos graxos, gorduras, ceras, goma-laca, goma-laca com amônia e ftalatos de acetato de celulose.

Exemplos de revestimentos de filme que podem ser usados incluem, mas não estão limitados a, hidróxietilcelulose, carbóximetilcelulose de sódio, polietileno glicol 4000 e ftalato acetato de celulose.

Se administração oral é desejada, o sal do composto pode, opcionalmente, ser proporcionado em uma composição que protege o mesmo contra o ambiente ácido do estômago. Por exemplo, a composição pode ser formulada em um revestimento entérico que mantém sua integridade no estômago e libera o composto ativo no intestino. A composição pode também ser formulada em combinação com um antiácido ou outro de tal ingrediente.

Quando a forma de unidade de dosagem é uma cápsula, ela pode, opcionalmente, compreender adicionalmente um veículo líquido, tal como um óleo graxo. Além disso, as formas de unidade de dosagem podem, opcionalmente, compreender adicionalmente vários de outros materiais que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, revestimentos de açúcar e outros agentes entéricos.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem também ser administrados como um componente de um elixir, suspensão, xarope, wafer, borribo, goma de mascar ou semelhante. Um xarope pode compreender opcionalmente, além dos compostos ativos, sacarose como um agente adoçante e determinados conservantes, corantes e agentes de coloração e flavorizantes.

Os inibidores de DPP-IV da presente invenção podem também ser misturados com outros materiais ativos que não prejudicam a ação desejada ou com materiais que suplementam a ação desejada, tais como antiácidos, bloqueadores de H₂ e diuréticos. Por exemplo, se um composto é usado para o tratamento da asma ou hipertensão, ele pode ser usado com outros agentes broncodilatadores e anti-hipertensivos, respectivamente.

Exemplos de veículos farmacêuticamente aceitáveis que podem ser incluídos em tabletes compreendendo os inibidores de DPP-IV da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, aglutinantes, lubrificantes, diluentes, agentes de desintegração, agentes de coloração, agentes flavorizantes e agentes de umedecimento. Tabletes revestidos-entéricos, em virtude do revestimento entérico,

resistem a ação do ácido estomacal e dissolvem ou desintegram em pHs neutros ou alcalinos. Tabletes revestidos com açúcar podem ser tabletes comprimidos aos quais diferentes camadas de substâncias farmacêuticamente aceitáveis são aplicadas. Tabletes revestidos com filme podem ser tabletes comprimidos que foram revestidos com polímeros ou outro revestimento adequado. Tabletes múltiplos comprimidos podem ser tabletes comprimidos feitos através de mais de que um ciclo de compressão utilizando as substâncias farmacêuticamente aceitáveis previamente mencionadas. Agentes de coloração podem também ser usados em tabletes. Agentes flavorizantes e adoçantes podem ser usados em tabletes e são especialmente usados na formação de tabletes mastigáveis e comprimidos.

Exemplos de formas de dosagem oral líquida que podem ser usadas incluem, mas não estão limitados a, soluções aquosas, emulsões, suspensões, soluções e/ou suspensões reconstituídas de grânulos não efervescentes e preparados efervescentes reconstituídos de grânulos efervescentes.

Exemplos de soluções aquosas que podem ser usadas incluem, mas não estão limitados a, elixires e xaropes. Conforme usado aqui, elixires se refere a preparados claros, adoçados, hidroalcoólicos. Exemplos de veículos farmacêuticamente aceitáveis que podem ser usados em elixires incluem, mas não estão limitados a, solventes. Exemplos particulares de solventes que podem ser usados incluem glicerina, sorbitol, etil etílico e xarope. Conforme usado aqui, xaropes se referem à soluções aquosas concentradas de um açúcar, por exemplo, sacarose. Os xaropes podem, opcionalmente, ainda compreender um

conservante.

Emulsões se refere a sistemas com duas fases nos quais um líquido está disperso na forma de pequenos glóbulos através de outro líquido. As emulsões podem, opcionalmente, ser emulsões óleo-em-água ou água-em-óleo. Exemplos de veículos farmacêuticamente aceitáveis que podem ser usados em emulsões incluem, mas não estão limitados a, líquidos não aquosos, agentes de emulsificação e conservantes.

Exemplos de substâncias farmacêuticamente aceitáveis que podem ser usadas em grânulos não efervescentes a serem reconstituídos em uma forma de dosagem oral líquida incluem diluentes, adoçantes e agentes de umedecimento.

Exemplos de substâncias farmacêuticamente aceitáveis que podem ser usadas em grânulos efervescentes a serem reconstituídos em uma forma de dosagem oral líquida incluem agentes orgânico e uma fonte de dióxido de carbono.

Agentes de coloração e flavorizantes podem, opcionalmente, ser usados em todas as formas de dosagem acima.

Exemplos particulares de conservantes que podem ser usados incluem glicerina, metil e propilparabeno, ácido benzóico, benzoato de sódio e álcool.

Exemplos particulares de líquidos não aquosos que podem ser usados em emulsões incluem óleo mineral e óleo de semente de algodão.

Exemplos particulares de agentes de emulsificação que podem ser usados incluem gelatina, acácia, tragacanta, bentonita e tensoativos, tal como monooleato de polióxietileno sorbitan.

Exemplos particulares de agentes de suspensão que

podem ser usados incluem carbóximetilcelulose de sódio, pectina, tragacanta, Veegum e acácia. Diluentes incluem lactose e sacarose. Agentes adoçantes incluem sacarose, xaropes, glicerina e agentes adoçante artificiais, tais
5 como ciclamato de sódio e sacarina.

Exemplos particulares de agentes de umedecimento que podem ser usados incluem monoestearato de propileno glicol, monooleato de sorbitan, monolaurato de dietileno glicol e polióxietileno lauril éter.

10 Exemplos particulares de ácidos orgânicos que podem ser usados incluem ácidos cítrico e tartárico.

Fontes de dióxido de carbono que podem ser usadas em composições efervescentes incluem bicarbonato de sódio e carbonato de sódio. Agentes de coloração incluem qualquer
15 um dos corantes FD e C certificados solúveis em água aprovados e misturas dos mesmos.

Exemplos particulares de agentes flavorizantes que podem ser usados incluem flavorizantes naturais extraídos de plantas, tais como frutas e misturas sintéticas de
20 compostos que produzem uma sensação agradável.

Para uma forma de dosagem sólida, a solução ou suspensão, por exemplo, em carbonato de propileno, óleos vegetais ou triglicérides, é, de preferência, encapsulada em uma cápsula de gelatina. Tais soluções e o preparo e
25 encapsulação das mesmas são divulgados nas Patentes U.S. Nos. 4.328.245; 4.409.239; e 4.410.545. Para uma forma de dosagem líquida, a solução, por exemplo, em um polietileno glicol, pode ser diluída com uma quantidade suficiente de um veículo líquido farmacêuticamente aceitável, por
30 exemplo, água, a ser facilmente medido para administração.

Alternativamente, formulações orais líquidas ou semi-sólidas podem ser preparadas através de dissolução ou dispersão do composto ativo ou sal em óleos vegetais, glicóis, triglicérides, propileno glicol ésteres (por exemplo, carbonato de propileno) e outros de tais veículos e encapsulação dessas soluções ou suspensões em uma cápsula e gelatina com envoltório duro ou mole. Outras formulações usadas incluem aquelas apresentadas nas Patentes U.S. Nos. Re 28.819 e 4.358.603.

B. Injetáveis, Soluções e Emulsões

A presente invenção é também dirigida à composições projetadas para administrar os inibidores de DPP-IV da presente invenção através de administração parenteral, geralmente caracterizada por injeção subcutânea, intramuscular ou intravenosa. Injetáveis podem ser preparados em qualquer forma convencional, por exemplo, como soluções ou suspensões líquidas, formas sólidas adequadas para solução ou suspensão em um líquido antes de injeção ou como emulsões.

Exemplos de excipientes que podem ser usados em conjunto com injetáveis de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, água, solução salina, dextrose, glicerol ou etanol. As composições injetáveis podem também, opcionalmente, compreender quantidades mínimas de substâncias auxiliares não tóxicas, tais como agentes de umedecimento ou emulsificação, agentes para tamponamento de pH, estabilizantes, intensificadores de solubilidade e outros de tais agentes, tais como, por exemplo, acetato de sódio, monolaurato de sorbitan, oleato de trietanolamina e ciclodextrinas. O implante de um

sistema com liberação lenta ou liberação sustentada, de modo que um nível constante de dosagem é mantido (veja, por exemplo, Patente U.S. No. 3.710.795) é também considerado aqui. O percentual de composto ativo contido em tais composições parenterais é altamente dependente da natureza específica do mesmo, bem como da atividade do composto e da necessidade do indivíduo.

Administração parenteral das formulações inclui administração intravenosa, subcutânea e intramuscular.

Preparados para administração parenteral incluem soluções estéreis prontas para injeção, produtos secos solúveis estéreis, tais como os pós liofilizados descritos aqui, prontos para serem combinados com um solvente exatamente antes de uso, incluindo tabletes hipodérmicos, suspensões estéreis prontas para injeção, produtos secos insolúveis estéreis prontos para serem combinados com um veículo exatamente antes de uso e emulsões estéreis. As soluções podem ser aquosas ou não aquosas.

Quando administrada intravenosamente, exemplos de veículos adequados incluem, mas não estão limitados a, solução salina fisiológica ou solução salina tamponada com fosfato (PBS) e soluções contendo agentes de espessamento e solubilização, tais como glicose, polietileno glicol e polipropileno glicol e misturas dos mesmos.

Exemplos de veículos farmacêuticamente aceitáveis que podem, opcionalmente, ser usados em preparados parenterais incluem, mas não estão limitados a, veículos aquosos, veículos não aquosos, agentes antimicrobianos, agentes isotônicos, tampões, antioxidantes, anestésicos locais, agentes de suspensão e dispersão, agentes de emulsificação,

agentes de captura ou quelação e outras substâncias farmacêuticamente aceitáveis.

Exemplos de veículos aquosos que podem, opcionalmente, ser usados incluem Injeção de Cloreto de Sódio, Injeção de Ringers, Injeção de Dextrose Isotônica, Injeção de Água Estéril, Injeção de Dextrose e Ringers Lactado.

Exemplos de veículos parenterais não aquosos que podem, opcionalmente, ser usados incluem óleos fixos de origem vegetal, óleo de semente de algodão, óleo de milho, óleo de gergelim e óleo de amendoim.

Agentes antimicrobianos em concentrações bacteriostáticas ou fungistáticas podem ser adicionados aos preparados parenterais, particularmente quando os preparados são embalados em recipientes com doses múltiplas e, assim, projetados para serem armazenados e alíquotas múltiplas serem removidas. Exemplos de agentes antimicrobianos que podem ser usados incluem fenóis ou cresóis, mercúrio, álcool benzílico, clorobutanol, metil e propil ésteres de ácido p-hidróxibenzóico, timerosal, cloreto de benzalcônio e cloreto de benzetônio.

Exemplos de agentes isotônicos que podem ser usados incluem cloreto de sódio e dextrose. Exemplos de tampões que podem ser usados incluem fosfato e citrato. Exemplos de antioxidantes que podem ser usados incluem bi-sulfato de sódio. Exemplos de anestésicos locais que podem ser usados incluem hidrocloreto de procaína. Exemplos de agentes de suspensão e dispersão que podem ser usados incluem carbóximetilcelulose de sódio, hidróxipropil metilcelulose e polivinilpirrolidona. Exemplos de agentes de emulsificação que podem ser usados incluem Polisorbato 80

(TWEEN 80). Um agente de captura ou quelatação de íons de metal inclui EDTA.

Veículos farmacêuticos podem também opcionalmente incluir álcool etílico, polietileno glicol e propileno glicol para veículos miscíveis em água e hidróxido de sódio, ácido clorídrico, ácido cítrico ou ácido láctico para ajuste de pH.

A concentração de um inibidor de DPP-IV na formulação parenteral pode ser ajustada de modo que uma injeção administre uma quantidade farmacologicamente eficaz suficiente para produzir o efeito farmacológico desejado. A concentração exata de um inibidor de DPP-IV e/ou dosagem a ser usada por fim dependerá da idade, peso e condição do paciente ou animal, conforme é conhecido na técnica.

Preparados parenterais de unidade de dose podem ser embalados em uma ampola, um frasco ou uma seringa com uma agulha. Todos os preparados para administração parenteral serão estéreis, conforme é conhecido e praticado na técnica.

Injetáveis podem ser projetados para administração local e sistêmica. Tipicamente, uma dosagem terapêuticamente eficaz é formulada para conter uma concentração de pelo menos cerca de 0,1% peso/peso até cerca de 90% peso/peso ou mais, de preferência mais de que 1% peso/peso do inibidor de DPP-IV ao(s) tecido(s) tratado(s). O inibidor de DPP-IV pode ser administrado de uma vez ou pode ser dividido em um número de doses menores a serem administradas em intervalos de tempo. Deve ser entendido que a dosagem precisa e duração de tratamento serão uma função do local onde a composição é

parenteralmente administrada, do veículo e outras variáveis que podem ser determinadas empiricamente usando protocolos de teste conhecidos ou através de extrapolação de dados de teste *in vivo* ou *in vitro*. Deve ser observado que as concentrações e valores de dosagem podem também variar com a idade do individual tratado. Deve ser ainda entendido que, para qualquer indivíduo em particular, regimes de dosagem específicos podem precisar ser ajustados com o tempo de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração das formulações. Conseqüentemente, as faixas de concentração apresentadas aqui se destinam a serem exemplificativas e não se destinam a limitar o escopo ou prática das formulações reivindicadas.

O inibidor de DPP-IV pode, opcionalmente, estar suspenso na forma micronizada ou outra adequada ou pode ser derivado para produzir um produto ativo mais solúvel ou para produzir uma pró-droga. A forma da mistura resultante depende de uma série de fatores, incluindo o modo destinado de administração e a solubilidade do composto no veículo ou veículos selecionado. A concentração eficaz é suficiente para melhora dos sintomas do estado doentio e pode ser empiricamente determinada.

C. Pós Liofilizados

Os inibidores de DPP-IV da presente invenção podem também ser preparados como pós liofilizados, os quais podem ser reconstituídos para administração como soluções, emulsões e outras misturas. Os pós liofilizados podem também ser formulados como sólidos ou géis.

Pó estéril liofilizado pode ser preparado através de

dissolução do composto em uma solução tampão de fosfato de sódio contendo dextrose ou outro excipiente adequado. Filtração estéril subsequente da solução, seguido por liofilização sob condições padrões conhecidas por aqueles habilitados na técnica, proporciona a formulação desejada. Resumidamente, o pó liofilizado pode, opcionalmente, ser preparado através de dissolução de dextrose, sorbitol, frutose, xarope de milho, xilitol, glicerina, glicose, sacarose ou outro agente adequado, a cerca de 1-20%, de preferência cerca de 5 a 15%, em um tampão adequado, tal como citrato, fosfato de sódio ou potássio ou outro de tais tampões conhecido por aqueles habilitados na técnica, tipicamente, em torno de pH neutro. Então, um inibidor de DPP-IV é adicionado à mistura resultante, de preferência em torno da temperatura ambiente, mais preferencialmente em torno de 30-35°C e agitado até dissolver. A mistura resultante é diluída através de adição de mais tampão até uma concentração desejada. A mistura estéril resultante é filtrada ou tratada para remover partículas e para assegurar esterilidade e acondicionada em frascos para liofilização. Cada frasco pode conter uma dosagem única ou dosagens múltiplas do inibidor de DPP-IV.

D. Administração Tópica

Os inibidores de DPP-IV da presente invenção podem também ser administrados como misturas tópicas. Misturas tópicas podem ser usadas para administração local e sistêmica. A mistura resultante pode ser uma solução, suspensão, emulsões ou semelhante e são formuladas como cremes, géis, pomadas, emulsões, soluções, elixires, loções, suspensões, tinturas, pastas, espumas, aerossóis,

irrigações, sprays, supositórios, bandagens, pastas dérmicas ou quaisquer outras formulações adequadas para administração tópica.

Os inibidores de DPP-IV podem ser formulados como
5 aerossóis para aplicação tópica, tal como através de inalação (veja, Patentes U.S. Nos. 4.044.126, 4.414.209 e 4.364.923, as quais descrevem aerossóis para distribuição de um esteróide para tratamento de doenças inflamatórias, particularmente asma). Essas formulações para administração
10 ao trato respiratório podem estar na forma de um aerossol ou solução para um nebulizador ou como um pó microfino para insuflação, sozinhas ou em combinação com um veículo inerte, tal como lactose. Em tal caso, os artigos da formulação terão, tipicamente, diâmetros de menos de que 50
15 microns, de preferência menos de que 10 microns.

Os inibidores de DPP-IV podem também ser formulados para aplicação local ou tópica, tal como para aplicação
20 tópica à pele e membranas mucosas, tal como aos olhos, na forma de géis, cremes e loções e para aplicação aos olhos ou para aplicação intracisternal ou intra-espinhal. Administração tópica é considerada para distribuição transdérmica e também para administração aos olhos ou mucosa ou para terapias de inalação. Soluções nasais do inibidor de DPP-IV sozinho ou em combinação com outros
25 excipientes farmacologicamente aceitáveis podem também ser administradas.

E. Formulações para outras vias de administração

Dependendo do estado doentio que está sendo tratado, outras vias de administração, tais como aplicação tópica,
30 pastas transdérmicas e administração retal, podem também

ser usadas. Por exemplo, formas de dosagem farmacêuticas para administração retal são supositórios retais, cápsulas e tabletes para efeito sistêmico. Supositórios retais são usados aqui significar corpos sólidos para inserção no reto que se fundem ou derretem na temperatura corporal, liberando um ou mais ingredientes farmacológica ou terapeuticamente ativos. Substâncias farmaceuticamente aceitáveis utilizadas em supositórios retais são bases ou veículos e agentes para elevar o ponto de fusão. Exemplos de bases incluem manteiga de cacau (óleo de teobromo), glicerina-gelatina, carbowax, (polióxi-etileno glicol) e misturas apropriadas de mono-, di- e triglicérides de ácidos graxos. Combinações de várias bases podem ser usadas. Agentes para elevar o ponto de fusão de supositórios incluem espermacete e cera. Supositórios retais podem ser preparados através do método de compressão ou através de moldagem. O peso típico de um supositório retal é cerca de 2 a 3 gm. Os tabletes e cápsulas para administração retal podem ser fabricados usando a mesma substância farmaceuticamente aceitável e através dos mesmos métodos conforme para formulações para administração oral.

F. Exemplos de Formulações

Os seguintes são exemplos particulares de formulações oral, intravenosa e em tablete que podem, opcionalmente, ser usadas com os compostos da presente invenção. Deve ser observado que essas formulações podem ser variadas, dependendo do composto que está sendo usado em particular e da indicação para a qual a formulação tem de ser usada.

FORMULAÇÃO ORAL

30	Composto da presente invenção	10-100 mg
----	-------------------------------	-----------

Monohidrato de ácido cítrico	105 mg
Flavorizante de hidróxido de sódio	18 mg
Água	q.s. até 100 mL

FORMULAÇÃO INTRAVENOSA

5	Composto da presente invenção	0,1-10 mg
	Monohidrato de Dextrose	q.s. para tornar isotônico
	Monohidrato de ácido cítrico	1,05 mg
	Hidróxido de sódio	0,18 mg
10	Água para Injeção	q.s. até 1,0 mL

FORMULAÇÃO DE TABLETE

	Composto da presente invenção	1%
	Celulose Microcristalina	73%
	Ácido esteárico	25%
15	Sílica Coloidal	1%

5. KITS COMPREENDENDO INIBIDORES DE DPP-IV

A invenção é também dirigida a kits e outros artigos de manufatura para tratamento de doenças associadas à DPP-IV. Deve ser observado que doenças se destina a abranger todas as condições para as quais a DPP-IV possui atividade que contribui para a patologia e/ou sintomatologia da condição.

Em uma modalidade, um kit é proporcionado o qual compreende uma composição compreendendo pelo menos um inibidor de DPP-IV da presente invenção em combinação com instruções. As instruções podem indicar o estado doentio para o qual a composição tem de ser administrada, informação sobre armazenamento, informação a respeito da dose e/ou instruções com relação a como administrar a composição. O kit pode também compreender materiais de

embalagem. O material de embalagem pode compreender um recipiente para alojar a composição. O kit pode também opcionalmente compreender componentes adicionais, tais como seringas para administração de uma composição. O kit pode compreender uma composição nas formas de dose única ou múltipla.

Em outra modalidade, um artigo de manufatura é proporcionado o qual compreende uma composição compreendendo pelo menos um inibidor de DPP-IV da presente invenção em combinação com materiais de embalagem. O material de embalagem pode compreender um recipiente para alojar uma composição. O recipiente pode, opcionalmente, compreender um rótulo de indicação do estado do doente para o qual a composição tem de ser administrada, informação sobre armazenamento, informação a respeito da dose e/ou instruções com relação a como administrar a composição. O kit pode também opcionalmente compreender componentes adicionais, tais como seringas para administração de uma composição. O kit pode compreender uma composição em formas de dose única ou múltipla.

Deve ser observado que o material de embalagem usado nos kits e artigos de manufatura de acordo com a presente invenção pode formar uma pluralidade de recipientes divididos, tais como um frasco dividido ou um pacote em folha dividido. O recipiente pode ser de qualquer tamanho ou forma convencional, conforme conhecido na técnica, o qual é feito de um material farmacêuticamente aceitável, por exemplo, uma caixa de papel ou papelão, um frasco ou jarra de vidro ou plástico, um saco re-vedável (por exemplo, para conter um "refil" de tabletes para reposição

em um recipiente diferente) ou um pacote de blíster com doses individuais para compressão do pacote de acordo com um esquema terapêutico. O recipiente que é empregado dependerá da forma de dosagem exata envolvida, por exemplo, uma caixa de papelão convencional não será geralmente usada para conter uma suspensão líquida. É possível que mais de que um recipiente possa ser usado junto em uma embalagem única para comercializar uma forma de dosagem única. Por exemplo, tabletes podem estar contidos em um frasco que está, por sua vez, contido em uma caixa. Tipicamente, o kit inclui orientações sobre a administração dos componentes distintos. A forma de kit é particularmente vantajosa quando componentes distintos são, de preferência, administrados em diferentes formas de dosagem (por exemplo, oral, tópica, transdérmica e parenteral), são administrados em diferentes intervalos de dosagem ou quando titulação dos componentes individuais da combinação é desejada pelo médico.

Um exemplo particular de um kit de acordo com a presente invenção é um assim denominado pacote de blíster. Pacotes de blíster são bem conhecidos na indústria de embalagem e estão sendo amplamente usados para a embalagem de formas de unidade de dosagem farmacêutica (tabletes, cápsulas e semelhantes). Pacotes de blíster geralmente consistem de uma folha de material relativamente rígida coberta com uma folha de um material plástico, de preferência, transparente. Durante o processo de embalagem, recessos são formados na folha de plástico. Os recessos têm o tamanho e formato dos tabletes ou cápsulas individuais a serem embalados ou podem ter o tamanho e

formato para acomodar tabletes e/ou cápsulas múltiplas a serem embaladas. Em seguida, os tabletes ou cápsulas são colocadas nos recessos conseqüentemente e uma folha de material relativamente rígida é vedado contra a folha de plástico na face da folha a qual está oposta à direção na qual os recessos foram formados. Como um resultado, os tabletes ou cápsulas são individualmente vedados ou coletivamente vedados, conforme desejado, nos recessos entre a folha de plástico e a folha. De preferência, a resistência a folha é tal que os tabletes ou cápsulas podem ser removidos do pacote de blíster através de pressão manual aplicada nos recessos, pelo que uma abertura é formada na folha no lugar do recesso. O tablete ou cápsula pode, então, ser removido via a referida abertura.

Outra modalidade específica de um kit é um distribuidor projetado para distribuir as doses diárias de uma vez na ordem de seu uso pretendido. De preferência, o distribuidor é equipado com um auxiliar de memória, de modo a facilitar adicionalmente a conformidade com o regime. Um exemplo de tal auxiliar de memória é um contador mecânico que indica o número de doses diárias que foram distribuídas. Outro exemplo de tal auxiliar de memória- é um micro chip de memória suprido à pilha acoplado a um visor de cristal líquido ou sinal audível o qual, por exemplo, mostra a data em que a última dose diária foi tomada e/ou lembra quando a próxima dose tem de ser tomada.

EXEMPLOS

1. Preparo de inibidores de DPP-IV

Vários métodos podem ser desenvolvidos para sintetizar os compostos de acordo com a presente invenção. Métodos

representativos para sintetizar esses compostos são proporcionados nos Exemplos. Deve ser observado, contudo, que os compostos da presente invenção podem também ser sintetizados através de outras vias sintéticas que podem ser aconselháveis.

Será prontamente reconhecido que determinados compostos de acordo com a presente invenção têm átomos com ligações a outros átomos que conferem uma estereoquímica particular ao composto (por exemplo, centros quirais).

Deve ser reconhecido que a síntese dos compostos de acordo com a presente invenção pode resultar na criação de misturas de diferentes estereoisômeros (enantiômeros, diastereômeros). A menos que uma estereoquímica seja especificada em particular, a menção de um composto se destina a abranger todos os diferentes estereoisômeros possíveis.

Vários métodos para a separação de misturas de diferentes estereoisômeros são conhecidos na técnica. Por exemplo, uma mistura racêmica de um composto pode ser reagida com um agente de decomposição opticamente ativo para formar um par de compostos diastereoisoméricos. Os diastereômeros podem, então, ser separados de forma a recuperar os enantiômeros opticamente puros. Complexos dissociáveis podem também ser usados para decompor enantiômeros (por exemplo, sais diastereoisoméricos cristalinos). Diastereômeros têm, tipicamente, propriedades físicas suficientemente distintas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividade, etc.), de modo que eles podem ser prontamente separados através tomando vantagem dessas dissimilaridades. Por

exemplo, diastereômeros podem, tipicamente, ser separados através de cromatografia ou através de técnicas de separação/decomposição baseadas em diferenças na solubilidade. Uma descrição mais detalhada de técnicas que podem ser usadas para decompor estereoisômeros de compostos de sua mistura racêmica pode ser encontrada em Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Os compostos de acordo com a presente invenção podem também ser preparados como um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável através de reação da forma de base livre do composto com um ácido inorgânico ou orgânico farmaceuticamente aceitável. Alternativamente, um sal de adição de base farmaceuticamente aceitável de um composto pode ser preparado através de reação da forma de ácido livre do composto com uma base inorgânica ou orgânica farmaceuticamente aceitável. Ácidos e bases inorgânicos e orgânicos adequados para o preparo de sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos são apresentados na seção definições do presente Pedido. Alternativamente, as formas de sal dos compostos podem ser preparadas usando sais dos materiais de iniciação ou intermediários.

As formas de ácido livre ou base livre dos compostos podem ser preparadas a partir da forma de sal de adição de base ou sal de adição de ácido correspondente. Por exemplo, um composto em uma forma de sal de adição de ácido pode ser convertido à base livre correspondente através de tratamento com uma base adequada (por exemplo, solução de hidróxido de amônio, hidróxido de sódio e semelhantes). Um composto em uma forma de sal de adição de base pode ser

convertido ao ácido livre correspondente através de tratamento com um ácido adequado (por exemplo, ácido clorídrico, etc).

Os N-óxidos de compostos de acordo com a presente invenção podem ser preparados através de métodos conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Por exemplo, N-óxidos podem ser preparados através de tratamento de uma forma não oxidada do composto com um agente de oxidação (por exemplo, ácido trifluoroperacético, ácido permaleico, ácido perbenzóico, ácido peracético, ácido meta-cloroperóxibenzóico ou semelhantes) em um solvente inerte orgânico adequado (por exemplo, um hidrocarboneto halogenado, tal como diclorometano) a aproximadamente 0°C. Alternativamente, os N-óxidos dos compostos podem ser preparados a partir do N-óxido de um material de iniciação apropriado.

Os compostos em uma forma não oxidada podem ser preparados a partir do N-óxidos de compostos através de tratamento com um agente de redução (por exemplo, enxofre, dióxido de enxofre, fosfina de trifenila, borohidreto de lítio, borohidreto de sódio, tricloreto de fósforo, tribrometo ou semelhantes) em um solvente inerte orgânico adequado (por exemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano aquoso ou semelhantes) a 0 a 80°C.

Derivados de pró-droga dos compostos podem ser preparados através dos métodos conhecidos por aqueles habilitados na técnica (por exemplo, para outros detalhes veja Saulnier e colaboradores (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, página 1985). Por exemplo, pró-drogas apropriadas podem ser preparadas

através de reação com um composto não derivado com um agente de carbamilação adequado (por exemplo, 1,1-acilóxiálquilcarbonocloridato, carbonato de para-nitrofenila ou semelhantes).

5 Derivados protegidos dos compostos podem ser feitos através de métodos conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Uma descrição detalhada de técnicas aplicáveis à criação de grupos de proteção e sua remoção pode ser encontrada em T.W. Green, *Protecting Groups in Organic*
10 *Synthesis*, 3ª edição, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser convenientemente preparados ou formados, durante o processo da invenção, como solvatos (por exemplo, hidratos). Os hidratos de compostos da presente invenção
15 podem ser convenientemente preparados através de re-cristalização a partir de uma mistura de solvente aquosa/orgânica, usando solventes orgânicos, tais como dioxina, tetrahidrofurano ou metanol.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem
20 também ser preparados como seus estereoisômeros individuais através de reação de uma mistura racêmica do composto com um agente de decomposição opticamente ativo para formar um par de compostos diastereoisoméricos, separação dos diastereômeros e recuperação do enantiômero opticamente
25 puro. Embora a decomposição de enantiômeros possa ser realizada usando derivados diastereoméricos covalentes de compostos, complexos dissociáveis são preferidos (por exemplo, sais diastereoisoméricos cristalinos). Os diastereômeros têm propriedades físicas distintas (por
30 exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição,

solubilidades, reatividade, etc.) e podem ser prontamente separados tomando vantagem dessas dissimilaridades. Os diastereômeros podem ser separados através de cromatografia ou, de preferência, através de técnicas de separação/decomposição baseadas em diferenças na solubilidade. O enantiômero opticamente puro é, então, recuperado, junto com o agente de decomposição, através de qualquer meio prático que não resulte em racemização. Uma descrição mais detalhada de técnicas aplicáveis à decomposição de estereoisômeros de compostos a partir de sua mistura racêmica pode ser encontrada em Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Conforme usado aqui, os símbolos e convenções usados nesses processos, esquemas e exemplos são consistentes com aqueles usados na literatura científica contemporânea, por exemplo, The Journal of the American Chemical Society ou The Journal of Biological Chemistry. Abreviações padrões com uma única letra ou três letras são geralmente usadas para designar resíduos de aminoácidos, os quais se presume estarem na configuração L, a menos que de outro modo observado. A menos que de outro modo observado, todos os materiais de iniciação foram obtidos de fornecedores comerciais e usados sem outra purificação. Especificamente, as abreviações a seguir podem ser usadas nos exemplos e no decorrer da especificação:

g (gramas);	mg (miligramas);
L (litros);	mL (mililitros);
μL (microlitros);	psi (libras por polegada quadrada);
M (molar);	mM (milimolar);

i.v. (intravenosa);	Hz (Hertz);
MHz (megahertz);	mol (mol);
mmol (milimol);	RT (temperatura ambiente);
min (minutos);	h (hora);
5 mp (ponto de fusão);	TLC (cromatografia em camada fina);
Tr (tempo de retenção);	RP (fase reversa);
MeOH (metanol);	i-PrOH (isopropanol);
TEA (triethylamina);	TFA (ácido trifluoroacético);
TFAA (anidrido trifluoroacético);	THF (tetrahydrofurano);
10 DMSO (sulfóxido de dimetila);	EtOAc (acetato de etila);
DME (1,2-dimetóxi-etano);	DCM (diclorometano);
DCE (dicloroetano);	DMF (N,N-dimetilformamida);
DMPU (N,N'-dimetilpropilenouréia);	CDI (1,1-carbonildiimidazola);
IBCF (cloroformato de isobutila);	HOAc (ácido acético);
15 HOSu (N-hidróxi-succinimino);	HOBT (1-hidróxibenzotriazola);
Et ₂ O (dietil éter);	EDCI (hidroclorato etilcarbodiimino);
BOC (terc-butilóxicarbonila);	Fmoc (9-fluorenilmetóxicarbonila);
DCC (diciclohexilcarbodiimino);	CBZ (benzilóxicarbonila);
Ac (acetila);	atm (atmosfera);
20 TMSE (2-(trimetil-silil)etila);	TMS (trimetil-silila);
TIPS (triisopropil-silila);	TBS (t-butildimetil-silila);
DMAP (4-dimetilaminopiridina);	Me (metila);
OMe (metóxi);	Et (etila);
Et (etila);	tBu (terc-butila);
25 HPLC (cromatografia de líquido em alta pressão);	
BOP (cloreto de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico);	
TBAF (fluoreto de tetra-n-butilamônio);	
mCPBA (ácido meta-cloroperbenzóico).	

Todas as referências a éter ou Et₂O são a dietil éter;

30 salmoura se refere a uma solução aquosa saturada de NaCl.

A menos que de outro modo indicado, todas as temperaturas são expressas em °C (graus Centígrados). Todas as reações conduzidas sob uma atmosfera inerte em RT, a menos que de outro modo notado.

5 Os espectros de ^1H NMR foram registrados em um Bruker Avance 400. Os desvios químicos são expressos em partes por milhão (ppm). As constantes de acoplamento estão em unidades de hertz (Hz). Os padrões de dispersão descrevem multiplicidades evidentes e são designados como s
10 (simples), d (duplo), t (triplo), q (quarteto), m (múltiplo), br (amplo).

Os espectros de massa em baixa decomposição (MS) e dados de pureza do composto foram adquiridos em um sistema Waters ZQ LC/MS com quadrupolo simples equipado com uma
15 fonte de eletropulverização por ionização (ESI), detector de UV (220 e 254 nm) e detector de dispersão de evaporativa de luz (ELSD). Cromatografia em camada fina foi realizada em lâminas de gel de sílica E. Merck de 0,25 mm (60F-254), visualizadas com luz UV, ácido fosfomolibdico etanólico a
20 5%, solução de niidrina ou p-anisaldeído. Cromatografia em coluna luminosa foi realizada em gel de sílica (230-400 mesh, Merck).

2. Esquemas Sintéticos para inibidores de DPP-IV da presente invenção

25 Os inibidores de DPP-IV de acordo com a presente invenção podem ser sintetizados de acordo com uma variedade de esquemas de reação. Alguns esquemas ilustrativos são proporcionados aqui nos exemplos. Outros esquemas de reação poderiam prontamente considerados por aqueles habilitados
30 na técnica.

Nas reações descritas aqui depois, pode ser necessário proteger grupos funcionais reativos, por exemplo, grupos hidróxi, amino, imino, tio ou carbóxi, onde esses são desejados no produto final, para evitar sua participação indesejada nas reações. Grupos de proteção convencionais podem ser usados de acordo com a prática padrão, por exemplo, veja T.W. Green e P. G. M. Wuts em "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley e Sons, 1991.

Através da variação dos grupos Q^1 e Q^2 , R_1 , R_2 e R_3 , uma ampla variedade de diferentes inibidores de DPP-IV de acordo com a presente invenção pode ser sintetizada.

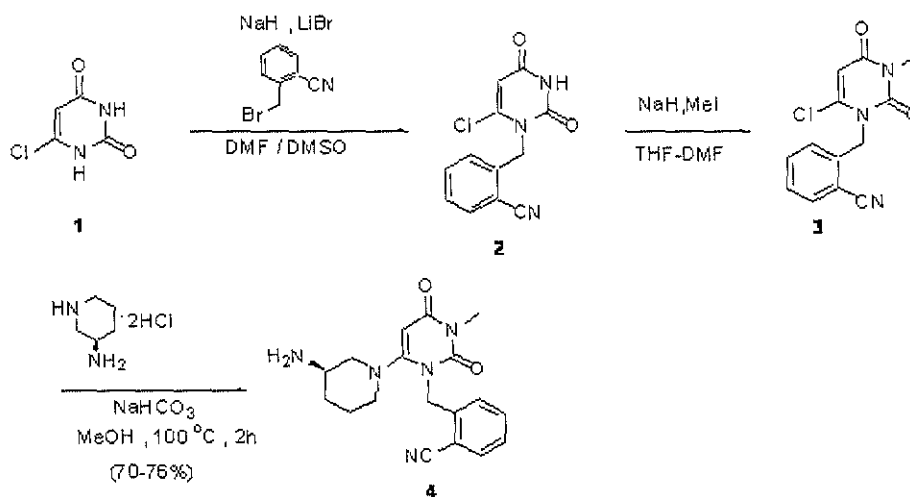
Em cada um dos esquemas de reação acima, os vários substituintes podem ser selecionados dentre os vários substituintes de outro modo ensinados aqui.

Descrições da síntese de compostos particulares de acordo com a presente invenção baseadas nos esquemas de reação acima são apresentadas aqui.

3. Exemplos de inibidores de DPP-IV

A presente invenção é ainda exemplificada, mas não limitada, pelos exemplos a seguir que descrevem a síntese de compostos particulares de acordo com a invenção.

Métodos Experimentais



2-(6-Cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il
metil)-benzonitrilo (2). A uma solução de 6-clorouracila
(20 g, 122 mmoles) em uma mistura de DMF-DMSO (6:1, 600 mL)
sob nitrogênio a 0°C, foi adicionado hidreto de sódio (60%,
5,5 g, 137 mmoles) aos poucos. Após 0,5 h, brometo de lítio
(8 g, 96 mmoles) foi adicionado à mistura e agitado durante
15 min a 0°C. Uma solução de α -Bromo-o-tolunitrilo (25,1
g, 128 mmoles) em DMF (30 mL) foi adicionada, gota a gota,
e agitada nessa temperatura durante 1 h e, então, em RT
durante a noite. Deve ser entendido que alquilação da amina
pode ser realizada sob condições padrões conhecidas na
técnica, incluindo o uso de uma base, tal como NaH, LiH ou
semelhante em um solvente orgânico ou mistura de solventes.
O solvente pode incluir DMSO, THF, DMF e semelhantes ou
misturas dos mesmos. Além disso, aditivos podem ser usados,
incluindo LiBr, LiI, NaI e semelhantes. A mistura foi
evaporada e co-evaporada com água *in vacuo* para remover
mais DMF e, então, entornada em água gelada (1 L). O
precipitado foi coletado através de filtração. O produto
bruto foi suspenso em AcOEt-CHCl₃ quente e submetido a
ultra-som durante 5 min, deixado descansar a 0 °C durante
1h e, então, filtrado para proporcionar um sólido branco do
composto do título (19 g) em um rendimento de 54%. Deve
também ser entendido por aqueles habilitados na técnica que
a purificação pode ser realizada usando vários métodos
conhecidos na técnica, incluindo lavagem com um solvente
aquoso/orgânico ou mistura de solventes, re-cristalização
e/ou cromatografia em coluna. Exemplos não limitativos de
solventes orgânicos e misturas de solventes podem incluir
acetato de etila, acetato de isopropila, acetona, THF e

semelhantes. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 11,82 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,71 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,51 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,06 (s, 1H), 5,31 (s, 2H). MS (ES) $[m+H]$ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_3\text{O}_2$, 262,0; encontrado 262,0.

2-(6-Cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil)-benzonitrilo (3). A uma solução gelada (0 °C) de 6-clorouracila benzilada 2 (10 g, 38 mmoles) em DMF-THF (1:1, 300 mL) sob nitrogênio, foi adicionado NaH (60%, 1,6 g, 39,9 mmoles) aos poucos, seguido pela adição de LiBr (2g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 min. Após adição de iodometano (5,4 mL, 76 mmoles), o frasco foi vedado e agitado nessa temperatura durante 10 min, em temperatura ambiente durante 2h e a 35°C durante a noite e, então, concentrado *in vacuo*. Deve ser entendido que alquilação da amina pode ser realizada sob condições padrões conhecidas na técnica, incluindo o uso de uma base, tal como NaH, LiH ou semelhante em um solvente orgânico ou mistura de solventes. O solvente pode incluir DMSO, THF, DMF e semelhantes ou misturas dos mesmos. Além disso, aditivos podem ser usados, incluindo LiBr, LiI, NaI e semelhantes. Por exemplo, a alquilação pode ser realizada usando iodeto de metila e K_2CO_3 em acetona. A reação pode ser realizada em torno de 15-45°C, de preferência em torno de 20-43°C e mais preferivelmente em torno de 35-41°C até a reação estar completa. O resíduo foi dissolvido em CHCl_3 e lavado com água e salmoura, seco (Na_2SO_4) e filtrado então, concentrado *in vacuo*. O produto bruto foi cristalizado a partir de THF-Hexanos para proporcionar 7,6 g (72%) do composto do título 3. Deve também ser entendido por

aqueles habilitados na técnica que o benzonitrilo pode ser
purificado em uma variedade de solventes orgânicos ou
misturas de solvente. Por exemplo, o benzonitrilo pode ser
purificado através de adição de uma mistura de
5 diclorometano e heptano. Opcionalmente, o benzonitrilo pode
ser ainda purificado em um solvente orgânico ou mistura de
solventes, tais como diclorometano, clorofórmio,
acetonitrilo, THF, acetato de etila, acetato de isopropila
e semelhantes. De preferência, o produto é purificado e
10 lavado com acetato de etila. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7,87
(d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,70 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,51 (t, 1H,
 $J = 7,6$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,21 (s, 1H), 5,38 (s,
2H), 3,28 (s, 3H). MS (ES) $[m+H]$ calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}_2$,
276,1; encontrado 276,1.

15 2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-
3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}- benzonitrilo (4). 2-
(6-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2-H-pirimidin-1-
ilmetil)-benzonitrilo (330 mg, 1,08 mmol), dihidrocloreto
de (R)-3-amino-piperidina (246 mg, 1,4 mmol) e bicarbonato
20 de sódio (500 mg, 5,4 mmol) foram agitados com 200 mg de
peneiras moleculares de carvão ativado (4A) em MeOH seco (5
mL) a 100°C por 2h. A reação foi filtrada em celite,
concentrada sob vácuo, e então diluída com CHCl_3 , e lavada
com água. A fase aquosa foi extraída com CHCl_3 e as fases
25 orgânicas combinadas foram lavadas com água, secas
(Na_2SO_4), e filtradas. TFA (1 mL) foi adicionado à solução
a qual foi, em seguida, concentrada sob vácuo. O resíduo
foi dissolvido em uma pequena quantidade de MeOH e Et_2O foi
adicionado para promover a precipitação. A mistura foi
30 colocada para descansar à temperatura ambiente durante a

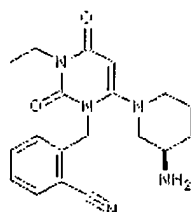
noite. É entendido por aqueles versados na técnica que a condensação com a amina ou hidrocloreto de amina pode ser executada em um solvente ou mistura de solventes com uma base, tal como carbonato de potássio, bicarbonato de sódio e outros, ou misturas desses. O solvente pode compreender ambos solventes prótico e aprótico, ou misturas desses. Por exemplo, o solvente pode compreender uma mistura de álcool isopropil e água. Ainda, a reação deve ser aquecida a cerca de 30-100°C, preferivelmente cerca de 35-55°C, e mais preferivelmente 45-50°C até que a reação se complete. Solventes foram decantados, e o sólido foi lavado com Et₂O duas vezes para fornecer 270 mg de produto na forma de um pó creme. Também é entendido que o produto pode ser ainda purificado por lavagem com um solvente orgânico ou mistura de solventes. Exemplos não limitantes de solvente ou misturas de solventes incluem acetato de isopropila, acetato de etila, diclorometano, heptano, e outros. Ainda, o produto pode, opcionalmente, ser purificado por coluna cromatográfica.

O produto benzonitrilo pode ser isolado como a base livre se desejado, mas, preferivelmente, o produto pode ainda ser convertido ao sal de adição de ácido correspondente, tal como o sal de ácido benzóico. Preferivelmente, o produto benzonitrilo é tratado com ácido benzóico para formar 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]- benzonitrilo benzoato (4). A preparação e isolamento do sal de benzoato podem ser executados por métodos convencionais para a formação de sais de adição de ácido.

Em cada uma das etapas acima, as etapas de isolamento

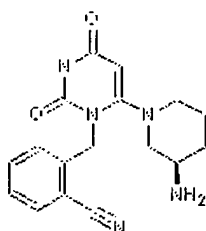
e/ou purificação dos compostos intermediários podem ser evitadas se os intermediários da mistura de reação são obtidos como compostos relativamente puros e os subprodutos ou impurezas da mistura de reação não interferem com as etapas de reação subseqüentes. Onde possível, uma ou mais etapas de isolamento podem ser eliminadas para proporcionar tempos menores de processamento e a eliminação de outros processamentos pode também proporcionar maiores rendimentos globais da reação.

10 Composto 5



Sal de 2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo TFA (5). O composto do título, 5, foi preparado a partir da amostra 2 usando os procedimentos descritos no preparo das amostras 3 e 4, exceto que brometo de etila foi usado em lugar de iodometano. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ 10:1): δ 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,59 (td, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1 H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,26 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 5,41 (s, 1 H), 5,13 - 5,23 (ABq, 2H, $J = 41,6, 15,2$ Hz), 3,91 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,37 (m, 2 H), 2,87 - 2,98 (m, 2 H), 2,70 (m, 1 H), 2,12 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 1,67 (m, 2 H), 1,15 (t, $J = 6,9$ Hz, 3 H). MS (ES) $[m+H]$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$, 354,2; encontrado, 354,2.

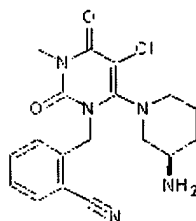
Composto 6



2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo (6). O

composto do título 6 foi preparado a partir do composto 2 através do procedimento usado no preparo do composto 4. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,32 (s, 1 H), 5,13 - 5,13 (ABq, 2H, J = 30,0, 15,0 Hz), 3,39 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,69 (m, 1 H), 2,12 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,64 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calculado para C₁₇H₂₀N₅O₂, 326,2; encontrado, 326,2.

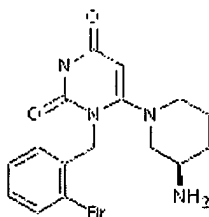
Composto 7



15 2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-5-cloro-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo (7).

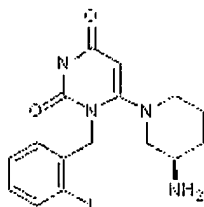
Composto 4 (40 mg, 0,1 mmol) em CHCl₃ (2 mL) foi tratado com SOCl₂ (200μL) em 100 °C durante 30 min, concentrado e, então, purificado através de LC-MS para proporcionar o composto do título 7. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,64 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,32 - 5,42 (m, 2 H), 3,43 (s, 3 H), 3,33 - 3,40 (m, 2 H), 3,17 (m, 2 H), 2,87 (s, 1 H), 2,08 (m, 1 H), 1,70 (m, 1 H), 1,32 - 1,43 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calculado para C₁₈H₂₁ClN₅O₂, 374,1; encontrado, 374,1.

Composto 8



6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-benzil)-1H-pirimidina-2,4-diona (8). O composto do título foi preparado em duas etapas. A primeira etapa foi realizada usando o procedimento para o preparo de composto 2, exceto que 2-bromobenzilbrometo foi usado no lugar de α -Bromo-*o*-tolunitrilo. O produto bruto foi, então, convertido ao composto do título através do método usado no preparo do composto 4. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ 10:1): δ 7,52 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 1 H), 7,24 (t, $J = 7,8\text{ Hz}$, 1 H), 7,10 (t, $J = 7,8\text{ Hz}$, 1 H), 6,89 (d, $J = 7,579\text{ Hz}$, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 4,92 - 5,04 (ABq, $J = 34,1, 15,0\text{ Hz}$, 2H), 3,27 (bd, $J = 10,4\text{Hz}$, 1 H), 3,09 - 3,18 (m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 2,70 (t, $J = 10,9\text{Hz}$, 1 H), 2,48 (t, $J = 12,0\text{ Hz}$, 1 H), 2,03 (m, 1 H), 1,60 - 1,71 (m, 1 H), 1,42 - 1,53 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrN}_4\text{O}_2$, 379,1; encontrado, 379,1.

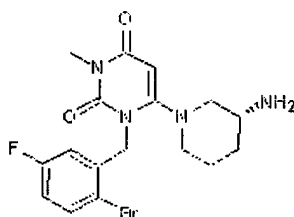
Composto 9



6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-iodo-benzil)-1H-pirimidina-2,4-diona (9). O composto do título foi preparado através do procedimento descrito no preparo do composto 8, exceto que cloreto de 2-iodobenzila foi usado como o reagente de benzilação. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ 10:1): δ 7,76 (d, $J = 7,6\text{Hz}$, 1 H), 7,21 (t, $J = 7,3\text{ Hz}$, 1 H), 6,89 (t, $J = 7,2\text{ Hz}$, 1 H), 6,79 (d, $J = 7,3\text{ Hz}$, 1 H), 5,26 (s, 1H), 4,79 - 4,92 (ABq, $J = 34,1, 6,7,0\text{ Hz}$, 2H), 3,27 (m, 1 H), 3,13 (s, 1 H), 2,85 (d, $J = 11,6\text{ Hz}$, 1 H), 2,70 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 2,02 (m, 1 H), 1,60 (m, 1 H), 1,45 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{IN}_4\text{O}_2$,

427,1; encontrado, 427,1.

Composto 10

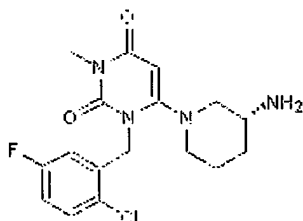


5 **6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-5-fluoro-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (10).** A uma solução de 6-clorouracila (220 mg, 1,5 mmols) em uma mistura de DMF-DMSO seco (6:1, 5 mL) sob nitrogênio a 0 °C, foi adicionado hidreto de sódio (60%, 61 mg, 1,8 mmols) aos poucos. Após 10 0,5h, brometo de lítio (83 mg, 1 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 15 min a 0 °C. Uma solução de brometo de 2-bromo-5-fluoro-benzila (497 mg, 1,8 mmols) em DMF (30 mL) foi adicionada, gota a gota, e agitada nessa 15 temperatura durante 1 h e, então, temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi evaporada e co-evaporada com água *in vacuo* para remover mais do DMF e, então, entornada em água com gelo. O precipitado foi coletado através de filtração e, então, suspenso em frio MeOH e filtrado. A solução foi 20 concentrada para proporcionar o produto bruto monobenzilado.

O produto bruto foi tratado com NaH e MeI usando o procedimento descrito no preparo do composto 3, seguido pelo procedimento usado no preparo do composto 4 para proporcionar o composto de título. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃- 25 CD₃OD 10:1) δ 7,46 (dd, *J* = 8,7, 5,2 Hz, 1 H), 6,82 (td, *J* = 8,3, 2,9 Hz, 1 H), 6,59 (dd, *J* = 9,1, 3,0 Hz, 1 H), 5,28 (s, 1H), 4,99 - 5,06 (ABq, *J* = 41,7, 16,7 Hz, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,23 (s, 3 H), 3,13 - 3,21 (m, 1 H), 2,86 (bd, *J* = 12,6 Hz, 1 H), 2,71 (t, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 2,47 (t, *J* = 30 11,0 Hz, 1 H), 2,00 - 2,08 (m, 1 H), 1,65 - 1,74 (m, 1 H),

1,42 - 1,53 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calculado para $C_{17}H_{21}BrFN_4O_2$, 411,1; encontrado, 411,1.

Composto 11



6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-5-fluoro-

benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (11). O composto

do título foi preparado a partir do composto 1 usando os

mesmos procedimentos como o preparo do composto 10, exceto

que brometo de 2-cloro-5-fluoro-benzila foi usado no lugar

de brometo de 2-bromo-5-fluoro-benzila. ^1H -NMR (400 MHz,

$CDCl_3$ - CD_3OD 10:1): δ 7,34 - 7,40 (dd, J = 8,5, 5,1 Hz, 1

H), 6,97 (td, J = 8,3, 2,9 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J = 9,0, 2,9

Hz, 1 H), 5,41 (s, 1 H), 5,11 - 5,19 (ABq, J = 41,7, 16,7

Hz, 2H), 3,37 (s, 1 H), 3,32 (s, 3H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H),

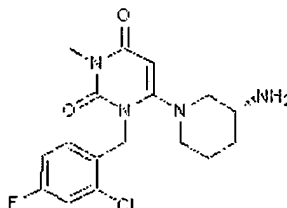
2,96 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 2,81 (t, J = 10,2 Hz, 1 H),

2,59 (t, J = 11,1 Hz, 1 H), 2,13 (d, J = 10,4 Hz, 1 H),

1,76 - 1,86 (m, 1 H), 1,52 - 1,63 (m, 2 H). MS (ES) [m+H]

calculado para $C_{17}H_{21}ClFN_4O_2$, 367,1; encontrado 367,1.

Composto 12



6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-cloro-4-fluoro-

benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (12). O composto do

título foi preparado a partir do composto 1 usando os mesmos

procedimentos como descrito no preparo do composto 10, exceto

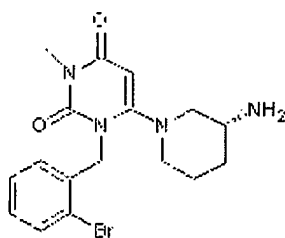
que brometo de 2-cloro-4-fluoro-benzila brometo foi usado no

lugar de 2-bromo-5-fluoro-benzila. ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -

CD₃OD 10:1) δ 7,15 (dd, $J = 8,211, 2,400$ Hz, 1 H), 6,95 - 7,06 (m, 2 H), 5,40 (s, 1 H), 5,09 - 5,18 (ABq, $J = 37,7, 15,9$ Hz, 2H), 3,33 - 3,39 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,23 - 3,29 (m, 1 H), 2,98 (bd, $J = 12,9$ Hz, 1 H), 2,79 (t, $J = 10,4$ Hz, 1 H),
 5 2,55 - 2,66 (t, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 2,13 (m, 1 H), 1,78 - 1,88 (m, 1 H), 1,55 - 1,65 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calculado para C₁₇H₂₁ClFN₄O₂, 367,1; encontrado 367,1.

Composto 13

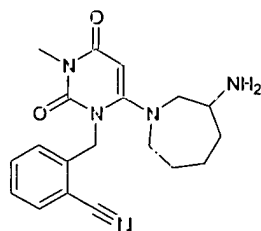
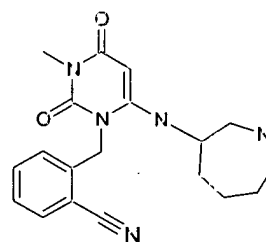
10



6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1-(2-bromo-benzil)-3-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (13). O composto do título foi preparado a partir do composto 1 usando os
 15 procedimentos descrito na síntese do composto 10, exceto que brometo de 2-bromo benzila brometo foi usado no lugar de brometo de 2-bromo-5-fluoro-benzila. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1): δ 7,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,03 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 7,3$
 20 Hz, 1 H), 5,28 (s, 1 H), 4,93 - 5,05 (ABq, 2H, $J = 36,4, 16,4$ Hz), 3,22 (m, 1H), 3,19 (m, 3 H), 3,09 (m, 1 H), 2,84 (d, $J = 12,6$ Hz, 1 H), 2,63 (t, $J = 10,5$ Hz, 1 H), 2,42 (t, $J = 10,9$ Hz, 1 H), 1,97 (d, $J = 11,1$ Hz, 1 H), 1,58 - 1,69 (m, 1 H), 1,38 - 1,48 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calculado
 25 para C₁₇H₂₂BrN₄O₂, 393,1; encontrado, 393,1.

Composto 14

30

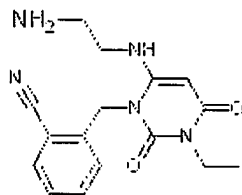
**Composto 15**

2-{6-[Azepan-3(±)-ilamino]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila (14) e 2-{6-[3(±)-Amino-azepan-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo (15). Os compostos do
 5 título 14 e 15 foram preparados a partir do composto 3 (70 mg, 0,27 mmoles) e azepan-3-ilamina (70 mg, 0,61 mg) usando o procedimento para o preparo do composto 4. Ambos os compostos foram purificados através de LC-MS.

14: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ 10:1) δ 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,66 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 5,49 (s, 1 H), 5,27 - 5,36 (ABq, J = 26,0, 16,4 Hz, 2H), 3,50 (m, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 3,12 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,60 - 1,71 (m, 3H).
 15 MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$, 354,2; encontrado, 354,2.

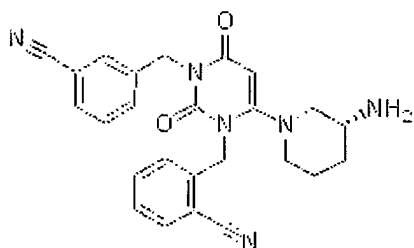
15: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ 10:1) δ 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,63 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,48 (s, 1H), 5,44 - 5,52 (ABq, J = 61,9, 18,4 Hz, 2H), 3,80 (s, 1 H), 3,58-3,50 (m, 1 H), 3,39-3,39 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 3,13 (m, 1 H), 2,89 (t, J = 12,4 Hz, 1 H), 2,04 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 1,86 (m, 2 H), 1,59 - 1,70 (m, 2 H). MS (ES) $[\text{m}+\text{H}]$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$, 354,2; encontrado, 354,2.

25 Composto 16



2-[6-(2-Amino-etilamino)-3-etil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrilo (16). O Composto 2 (150 mg,
 30

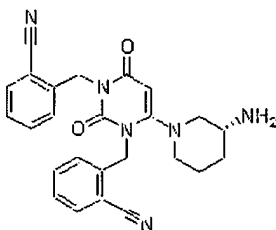
0,57 mmoles) em THF-DMSO (6:1, 4 mL) foi tratado com NaH a 60% (25 mg, 0,65 mmoles), seguido por adição de brometo de etila (300 μ L). Em um tubo vedado, ~20% produto bruto em MeOH seco (3 mL) foi tratado com NaHCO₃ e etano-1,2-diamina (200 μ L) em 5 120 °C durante 2h e purificado através de LC-MS para proporcionar o composto do título 16. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1) δ 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,58 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,40 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 3,95 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,45 (t, J = 5,9 Hz, 10 2 H), 3,11 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 1,19 (t, J = 6,8 Hz, 3 H). MS (ES) [m+H] calculado para C₁₆H₂₀N₅O₂, 314,2; encontrado 314,2.

Composto 17

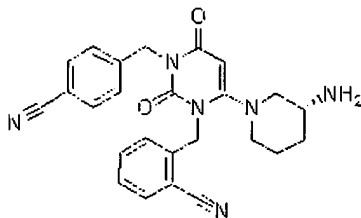
15

2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(3-ciano-benzil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo (17). O Composto 2 (65 mg, 0,25 mmoles) em DME-DMF (2:1, 2,5 mL) foi tratado com NaH a 60% (15 mg, 0,38 mmoles) a 0 20 °C durante 20 min e, então, LiEr (25 mg) foi adicionado. 10 min depois, brometo de *m*-ciano-benzila (55mg, 0,28 mg) foi adicionado e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5h e concentrada. O resíduo bruto foi dissolvido em MeOH (3 mL). Dihidrocloreto de (R)-3-Amino-piperidina (52 25 mg, 0,3 mmoles) e bicarbonato de sódio (100 mg) foram adicionados. A mistura foi aquecida em um tubo vedado a 120 °C durante 2h e, então, filtrada e concentrada. Purificação por LC-MS proporcionou o composto do título 17 em um rendimento em 84%. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1) δ 30 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,52 - 7,62 (m, 4 H), 7,35 -

7,46 (m, 2 H), 7,27 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 5,43 (s, 1 H),
 5,15 - 5,31 (ABq, $J = 40,9, 13,7$ Hz, 2 H), 5,04 (s, 2 H),
 3,40 (s, 1 H), 3,40 (m 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,91 (m, 1 H),
 2,76 (s, 1 H), 2,13 (s, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,63 - 1,74
 5 (m, 2 H). MS (ES) $[m+H]$ calculado para $C_{25}H_{25}N_6O_2$, 441,2;
 encontrado 441,2.

Composto 18

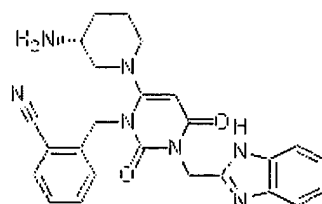
10 2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-
 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo
 (18). O composto do título 18 foi preparado através dos
 métodos usados no preparo do composto 17, exceto que α -
 bromo-*o*-tolunitrilo foi usado no lugar de brometo de *m*-
 15 ciano-benzila. ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ - CD_3OD 10:1) δ 7,64
 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J =$
 7,8 Hz, 2 H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz,
 1 H), 7,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H),
 7,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 5,45 (s, 1 H), 5,15 - 5,32 (m, 4
 20 H), 3,36 - 3,47 (m, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 2,10 (m, 1 H),
 1,91 (m, 1 H), 1,63 (m, 2 H). MS (ES) $[m+H]$ calculado para
 $C_{25}H_{25}N_6O_2$, 441,2; encontrado 441,2.

Composto 19

25 2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(4-ciano-benzil)-
 2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo
 (19). O composto do título 19 foi preparado através dos
 30 métodos usados no preparo do composto 17, exceto que

brometo de *p*-ciano-benzila foi usado no lugar de brometo de *m*-ciano-benzila. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ 10:1) δ 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 3 H), 7,46 (m, 3 H), 7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 5,47 (s, 1 H), 5,16 - 5,36 (ABq, $J = 51,1, 14,7$ Hz, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 3,36 - 3,47 (m, 2 H), 2,90-3,07 (m, 2 H), 2,79 (s, 1 H), 2,15 (s, 1 H), 1,95 (s, 1 H), 1,73 (s, 2 H). MS (ES) $[m+H]$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_2$, 441,2; encontrado 441,2.

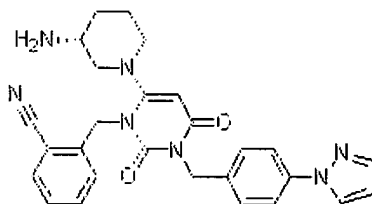
Composto 20



2-[6-(3-Amino-piperidin-1-il)-3-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-

benzonitrilo (20). O composto do título 20 foi preparado através dos métodos usados no preparo do composto 17, exceto que 2-clorometil benzimidazola foi usado no lugar de brometo de *m*-ciano-benzila. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ 10:1) δ 7,67 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,65-7,56 (m, 2 H), 7,47 (d, $J = 3,3$ Hz, 2 H), 7,46 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 7,37-7,40 (m, 2 H), 5,52 (s, 3 H), 5,23 (s, 2 H), 3,51 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 3,36 (m, 1 H), 2,87 - 2,92 (m, 2 H), 2,64 - 2,72 (m, 1 H), 2,09 (m, 1 H), 1,76 (m, 1 H), 1,52-1,64 (m, 2 H). MS (ES) $[m+H]$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_2$, 456,2; encontrado 456,2.

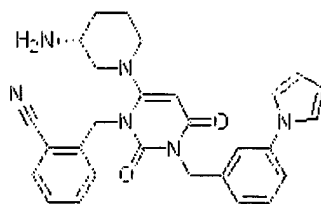
Composto 21



2-[6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(4-pirazol-1-il-benzil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-

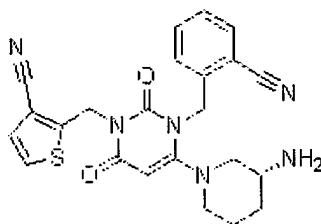
benzonitrilo (21). O composto do título 21 foi preparado através dos métodos usados no preparo do composto 17, exceto que 1-(4-bromometil-fenil)-1H-pirazola foi usado no lugar de brometo de *m*-ciano-benzila. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1) δ 7,90 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 3 H), 7,43-7,37 (m, 3 H), 7,22 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,47 (t, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 5,43 (s, 1H), 5,14 - 5,30 (ABq, *J* = 41,2, 16,4 Hz, 2 H), 5,05 (s, 2 H), 3,32-3,40 (m, 2H), 2,96 (m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 2,70 (m, 1 H), 2,10 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 1,66 (s, 2 H). MS (ES) [*m*+H] calculado para C₂₇H₂₈N₇O₂, 482,2; encontrado 482,2.

Composto 22



2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-2,4-dioxo-3-(3-pirrol-1-il-benzil)-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrilo (22). O composto do título 22 foi preparado através dos métodos usados no preparo do composto 17, exceto que 1-(3-bromometil-fenil)-1H-pirrola foi usado no lugar de brometo de *m*-ciano-benzila. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD 10:1) δ 7,59 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,24 - 7,36 (m, 4 H), 7,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,02 (t, *J* = 2,1 Hz, 2 H), 6,32 (t, *J* = 2,0 Hz, 2 H), 5,42 (s, 1H), 5,11 - 5,20 (ABq, *J* = 44,7, 15,9 Hz, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 3,36 (m, 2 H), 2,98 (m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 2,70 (m, 1 H), 2,10 (m, 1 H), 1,88 (m, 1 H), 1,73-1,58 (m, 2 H). MS (ES) [*m*+H] calculado para C₂₈H₂₉N₆O₂, 481,2; encontrado 481,2.

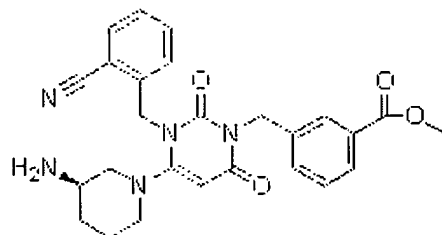
Composto 23



5 6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-tiofeno-3-carbonitrila (23). O composto do título 23 foi preparado através dos métodos usados no preparo do composto 17, exceto que 2-bromometil-tiofeno-3-carbonitrilo foi usado no

10 lugar de brometo de *m*-ciano-benzila. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ 10:1) δ 7,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,57 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,40 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,25 (dd, $J = 5,3, 1,3$ Hz, 1 H), 7,11 (dd, $J = 5,3, 1,0$ Hz, 1 H), 5,45 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 5,15 - 5,33 (ABq, $J = 45,0, 15,5$ Hz, 2 H), 3,38 (bd, $J = 10,1$ Hz, 2 H), 2,98 (m, 2 H), 2,72 (s, 1 H), 2,12 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 1,83 - 1,93 (m, 1 H), 1,61 - 1,72 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_4$, 447,1; encontrado 447,1.

Composto 24



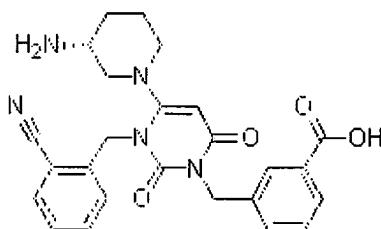
20 Metil éster de ácido 3-{4-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzôico (24). O composto do título 24 foi preparado através dos métodos usados no preparo do composto 17, exceto que metil éster de ácido 3-bromometil-benzôico foi usado no lugar de brometo de *m*-ciano-benzila. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ 10:1) δ 7,99 (s, 1 H), 7,91 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J = 7,9$

30

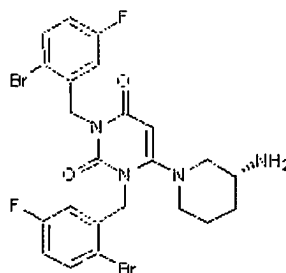
Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,39 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 5,12 - 5,31 (ABq, $J = 43,7, 15,9$ Hz, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,31 - 3,39 (m, 2 H), 2,98 (d, $J = 11,9$ Hz, 1 H), 2,87 (m, 1 H), 2,71 (m, 1 H), 2,11 (m, 1 H), 1,89 (m, 1 H), 1,73-1,59 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calculado para $C_{26}H_{28}N_5O_4$, 474,2; encontrado 474,2.

Composto 25

10



Ácido 3-{4-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-3-(2-ciano-benzil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzôico (25). Uma mistura bruta do composto 24 (~50 mg) foi tratada com LiOH em THF-água (10:1) para proporcionar o composto do título 25. ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$ - CD_3OD 10:1) $\square$ 7,90 (s, 1 H), 7,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,50 (t, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 7,26 - 7,36 (m, 2H), 7,17 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 5,39 (s, 1 H), 5,10- 5,25 (ABq, $J = 36,9, 15,5$ Hz, 2 H), 5,03 (s, 2 H), 3,31 (m, 2H), 2,95 (m, 1 H), 2,81 (m, 1 H), 2,64 (m, 1 H), 2,07 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 1,51-1,68 (m, 2 H). MS (ES) [m+H] calculado para $C_{25}H_{26}N_5O_4$, 460,2; encontrado 460,2.

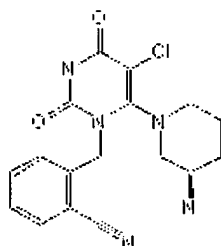
25 **Composto 26**

6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-1,3-bis-(2-bromo-5-fluoro-benzil)-1H-pirimidina-2,4-diona (26). O composto do título

30

foi preparado a partir do 1 através de di-benzilação, usando o procedimento para o preparo do 2, exceto que brometo de 2-bromo-5-fluoro-benzila foi usado no lugar de α -bromo-*o*-tolunitrilo, seguido por tratamento com 3-(F)-amino-piperidina sob as condições descritas no preparo do composto 4. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ 10:1) $\square$ 7,42 (dd, $J = 8,6, 5,3$ Hz, 2 H), 7,11 - 7,08 (dd, $J = 9,1, 2,2$ Hz, 1 H), 7,06 (dd, $J = 9,3, 2,8$ Hz, 1 H), 6,78 - 6,84 (m, 2 H), 5,71 (s, 1H), 5,29 (s, 4 H), 4,22 (d, $J = 11,1$ Hz, 1 H), 3,82 (d, $J = 13,4$ Hz, 1 H), 3,07 - 3,24 (m, 3 H), 2,06 (m, 1 H), 1,75 - 1,83 (m, 1 H), 1,63 - 1,72 (m, 1 H), 1,50 - 1,59 (m, 1 H). MS (ES) $[m+H]$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$, 583,01; encontrado 583,01.

Composto 27

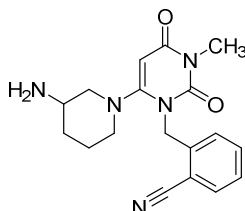


2-{6-[3(R)-Amino-piperidin-1-il]-5-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila (27). O Composto 4 (100 mg) em THF (2 mL) foi tratado com HCl a 4M em dioxano (1 mL) em temperatura ambiente durante 1 h, concentrado e, então, purificado através de LC-MS para proporcionar o composto do título. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\square$ ppm 12,0 (s, 1 H), 7,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,68 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,49 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 5,09 - 5,21 (m, 2 H), 3,17 (m, 2 H), 2,96 (t, $J = 11,1$ Hz, 1 H), 2,86 (d, $J = 10,6$ Hz, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 1,90 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 1,57 (d, $J = 13,1$ Hz, 1 H), 1,19 - 1,31 (m, 1 H), 1,03 - 1,15 (m, 1 H). MS (ES) $[m+H]$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_2$, 360,1; encontrado, 360,1.

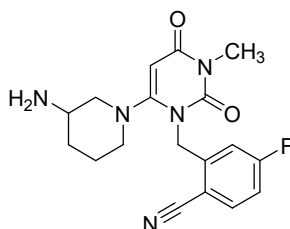
Composto 28

REIVINDICAÇÕES

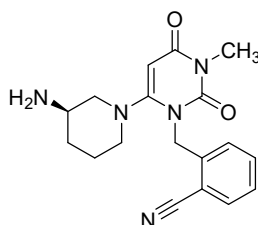
1. Composto **caracterizado** por ser selecionado do grupo de compostos consistindo em



5 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-benzonitrila;

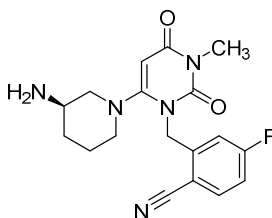


2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrila;



10

2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila; e



15 2-[6-(3(R)-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrila; ou um sal farmaceuticamente aceitável de qualquer um dos compostos mencionados acima.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por consistir em 2-{6-[3-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

5 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por consistir em 2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

10 4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por consistir em um sal benzoato de 2-{6-[3(R)-amino-piperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil}-benzonitrila.

15 5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por consistir em 2-[6-(3-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrila ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

20 6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por consistir em 2-[6-(3(R)-amino-piperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluoro-benzonitrila ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

25 7. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender, como um ingrediente ativo, um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um veículo farmaceuticamente aceitável.

1/1

P E N S I O N

FIGURA 1

