

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

(21) **PI 0613427-0 A2**

(22) Data de Depósito: 14/07/2006
(43) Data da Publicação: 30/10/2012
(RPI 2182)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 491/10
C07D 495/10
A61K 31/438
A61P 3/00
A61P 35/00
A61P 31/00

(54) **Título:** COMPOSTO OU SEU SAL OU ÉSTER, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, AGENTE TERAPÊUTICO, E , USO DO COMPOSTO OU SEU SAL OU ÉSTER

(30) **Prioridade Unionista:** 19/07/2005 US 60/700382

(73) **Titular(es):** BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., MERCK & CO., INC.

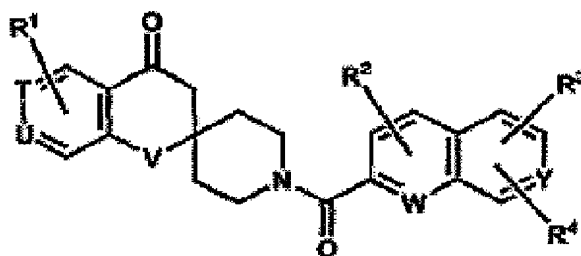
(72) **Inventor(es):** Hideaki Imamura, Hideki Jona, Jun Kusunoki, Kenji Niiyama, Koji Yamada, Lihu Yang, Mitsuro Ohkubo, Takeru Yamakawa, Tomoharu Iino

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006027546 de 14/07/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/011811 de 25/01/2007

(57) **Resumo:** Composições poliolefinicas tendo boa resistência ao branqueamento. O presente invento se refere a uma composição de polipropileno compreendendo de 65 a 77% em peso de um polímero cristalino de propileno, de 8 a menos de 13% em peso de um copolímero elastomérico e de 10 a 23% em peso de polietileno. A dita composição exibe um valor de módulo flexional maior que 1300 MPa, valores de resistência a branqueamento por tensão correspondendo a um diâmetro da área branqueada de no máximo 1,7 cm causado por um ariete caindo de uma altura de 76 cm e um diâmetro da área branqueada de no máximo 1,2 cm causado por um ariete caindo de uma altura de 20 cm, e um valor de resistência a impacto Izod a 23°C maior que 14 kJ/m² e o valor a -20°C de pelo menos 5 kJ/m².



“COMPOSTO OU SEU SAL OU ÉSTER, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, AGENTE TERAPÊUTICO, E, USO DO COMPOSTO OU SEU SAL OU ÉSTER”

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

5 Acetil CoA carboxilase (ACC) é uma enzima que carboxila acetil CoA para produzir malonil CoA e mamíferos têm duas isozimas de ACC1 e ACC2 em seus próprios corpos. Malonil CoA produzido por ACC pode ser um material de partida para ácidos graxos de cadeia longa ou triglicerídeos e além disso, pode controlar negativamente a carnitina palmitoil

10 transferase-1 (CPT-1) que participa da decomposição oxidante de ácidos graxos. Das isozimas acima, ACC1 existe no citoplasma e é considerada como uma enzima de limitação de velocidade na biossíntese de ácidos graxos de cadeia longa; enquanto ACC2 existe predominantemente na mitocôndria e é dita participar principalmente na oxidação de ácidos graxos.

15 Conseqüentemente, os compostos capazes de inibir ACC1 e/ou ACC2 são esperados não apenas para inibir a síntese de ácidos graxos, mas também para reduzir gordura acumulada. Sabe-se que a gordura celular e ácidos graxos altos, bem como o malonil CoA que é gerado por ACC2, induzem a resistência à insulina em animais e desempenham um papel importante no

20 diabete tipo 2. De fato, foi mostrado que, quando comparado com camundongos normais que se tornaram obesos e diabéticos em uma dieta de alto teor de gordura/alto teor de carboidrato, os camundongos silenciados ACC2 em uma dieta de alto teor de gordura/alto teor de carboidrato tiveram a obesidade reduzida devido à oxidação de ácido graxo aumentada e ao

25 armazenamento de gordura reduzido, permaneceram sensíveis à insulina e não desenvolveram diabetes. (ver Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100 (18), pp. 10207-10212, 2003; Science, Vol. 291, pp 2613-2616 (2001)).

Um excesso de gordura acumulada pode causar, por exemplo,

resistência à insulina, diabete, hipertensão, hiperlipemia e obesidade e sabe-se que uma pluralidade destes fatores, quando combinado, leva a um risco maior de arteriosclerose e síndrome metabólica. Além disso, sabe-se que hipertrigliceridemia ou obesidade levam a um risco maior de, por exemplo, pancreatite, disfunção hepática, cânceres, tais como, câncer de mama, câncer uterino, câncer ovariano, câncer de cólon e câncer de próstata, emenopatia, artrite, gota, colecistite, refluxo gastroesofágico, síndrome de Pickwick e síndrome de apnéia de sono. É bem conhecido que o diabete freqüentemente causa, por exemplo, angina cardíaca, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, claudicação, retinopatia, falha na visão, insuficiência renal, neuropatia, úlcera de pele, doenças infecciosas (ver The Merck Manual of Medical Information, second home edition, Merck & Co., 2003). Conseqüentemente, inibidores de ACC são úteis para o tratamento e/ou prevenção de tais distúrbios.

ACC existe também em plantas, parasitas, bactérias e fungos e participa do crescimento de células. Por exemplo, herbicidas do tipo ácido ariloxifenoxipropiônico representados por diclofop e herbicidas do tipo ciclohexanodiona representados por setoxidim exercem sua atividade pela inibição de ACC em plantas (ver Biochemical Society Transaction, 22(3), p. 616 (1994)) e o ácido ariloxifenoxipropiônico também apresenta um efeito de inibição de crescimento em parasitas (ver Journal of Biological Chemistry, 277 (26), pp. 23208-23215 (2002)). Sorafen e moiramida B, inibidores de ACC conhecidos, apresentam um efeito antibacteriano e um efeito antifúngico (ver Current Genetics, 25 (2), pp. 95-100 (1994); Journal of Biological Chemistry, 279 (25), pp. 26066-26073 (2004)).

As células tumorais geralmente mostram uma síntese aumentada de ácidos graxos e é relatado que alguns inibidores de síntese de ácido graxo apresentam um efeito de inibição de crescimento celular.

Com base nas informações mencionadas acima, os inibidores

de ACC são esperados ser úteis para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios, tais como, hiperlipemia, dislipidemia, esteatose hepática, disfunção hepática, doença de fígado gorduroso não alcoólico, obesidade, diabetes, resistência à insulina, síndrome metabólica, arteriosclerose, hipertensão, angina cardíaca, insuficiência cardíaca, infarto cardíaco, acidente vascular cerebral, claudicação, retinopatia, falha na visão, insuficiência renal, anormalidade de eletrólito, neuropatia, úlcera de pele, bulimia, pancreatite, emenopatia, artrite, gota, colecistite, refluxo gastroesofágico, síndrome de Pickwick, síndrome de apnéia de sono, doenças infecciosas, neoplasia e também como herbicidas.

Há ainda uma necessidade de inibidores de ACC1 e ACC2 de peso molecular baixo potente que têm propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas adequadas para o uso como produtos farmacêuticos humanos.

Até agora, por exemplo, aqueles descritos na WO 2003/094912, WO 2003/072197, WO 2003/059886 e WO 2003/059871 são conhecidos como compostos capazes de inibir ACC, mas os compostos descritos nestas referências são estruturalmente distintos dos compostos da presente invenção.

Por outro lado, vários compostos com uma estrutura de espirocromanona são divulgados nas US 5.206.240, US 5.633.247, JP2005119987A, EP 431973A, EP 004624 A2, WO 94/17045, WO 95/30642, WO 96/39140 e WO 2004/092179. Entretanto, estas referências nem divulgam nem sugerem o efeito de inibição de ACC dos compostos divulgados nestes ou dos compostos da presente invenção.

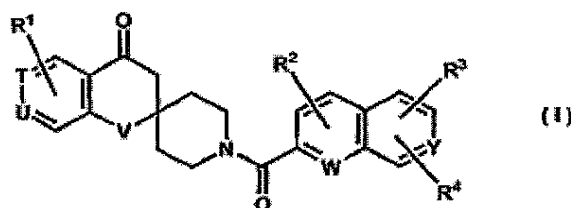
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Novos derivados de espirocromanona da invenção são inibidores de acetil coenzima A carboxilase (ACC) úteis como agentes terapêuticos para várias doenças vasculares, doenças do sistema nervoso,

doenças metabólicas, doenças genitais, doenças do sistema digestivo, doenças respiratórias, neoplasma e doenças infecciosas. Além disso, também são úteis como herbicidas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

5 A presente invenção fornece compostos da seguinte fórmula geral (I) e sais e ésteres destes, que têm um efeito de inibição de ACC forte:



em que R^1 representa um grupo de $-Q^1-N(R^a)-Q^2-R^b$; ou

10 alquila inferior opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de um grupo que consiste de um átomo halogênio, hidróxi, alcóxi inferior e carboxila; ou um grupo arila ou heterocíclico opcionalmente substituído por um substituinte selecionado de um grupo que consiste de um átomo halogênio, hidroxila, oxo, alcanoilóxi inferior-alquila inferior, carboxila e um grupo de $-CO-N(R^c)R^d$; R^2 , R^3 e R^4 cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio, um átomo
15 halogênio, hidroxila, ciclo-alquila inferior, alcóxi inferior, hidróxi-alcóxi inferior ou, um grupo de $-N(R^e)R^f$; ou

Q^1 e Q^2 cada um, independentemente, representa uma ligação simples ou um grupo de $-CO-$;

20 R^a e R^b cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de $-N(R^i)R_j$; alquila inferior; ou um grupo heteroaromático opcionalmente substituído por alquila inferior;

R^c , R^d , R^i e R_j cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio ou alquila inferior;

25 R^e e R^f cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio ou alquila inferior ou quando juntos, podem formar alquilenos inferior opcionalmente interrompido por um átomo de oxigênio;

T, U, W e Y cada um, independentemente, representa um átomo de nitrogênio ou metina; e

V representa um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre.

Os compostos da fórmula (I) da invenção têm um efeito de inibição de ACC e são úteis como agentes terapêuticos para vários distúrbios relacionados à ACC, por exemplo, doenças vasculares tais como, hipertensão, angina cardíaca, insuficiência cardíaca, infarto cardíaco, acidente vascular cerebral, claudicação, neuropatia diabética, retinopatia diabética, falha na visão, anormalidade de eletrólito e arteriosclerose; doenças do sistema nervoso, tais como, bulimia e neuropatia diabética; doenças metabólicas, tais como, síndrome metabólica, obesidade, diabete, resistência à insulina, hiperlipemia, dislipidemia, doença de fígado gorduroso não alcoólico, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, insuficiência de secreção hormonal, gota e esteatose hepática; doenças genitais, tais como, emeniopatia e disfunção sexual; doenças do sistema digestivo, tais como, disfunção hepática, pancreatite, colecistite e refluxo gastroesofágico; doenças respiratórias, tais como, síndrome de Pickwick e síndrome de apnéia de sono; doenças infecciosas causada por bactérias, fungos ou parasitas; neoplasma maligno; e doenças inflamatórias, tais como, artrite e úlcera de pele. Os compostos da fórmula (I) também são úteis como herbicidas.

Em particular, os compostos da fórmula (I) são úteis como agentes terapêuticos, por exemplo, para síndrome metabólica, fígado gorduroso, hiperlipemia, obesidade, diabete, bulimia, neoplasma maligno e doenças infecciosas.

A invenção diz respeito aos compostos da fórmula (I) e seus sais e ésteres e à sua produção e uso.

Os significados dos termos usados aqui são mencionados abaixo e a invenção é descrita em mais detalhes aqui abaixo.

“Átomo halogênio” inclui um átomo de flúor, um átomo de

cloro, um átomo de bromo e um átomo de iodo.

5 “Alquila inferior” significa alquila linear ou ramificada que tem de 1 a 6 átomos de carbono e inclui, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, hexila e isoexila.

“Alcanoíla inferior” significa alcanoíla que tem a alquila inferior mencionada acima ou que é, a alcanoíla que tem de 2 a 7 átomos de carbono e inclui, por exemplo, acetila, propionila, butirila, isobutirila, valerila, isovalerila e pivaloíla.

10 “Alcóxi inferior” significa alcóxi linear ou ramificado que tem de 1 a 6 átomos de carbono e inclui, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, sec-butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, pentilóxi, isopentilóxi, hexilóxi e isoexilóxi.

15 “Hidróxi-alcóxi inferior” significa o alcóxi inferior mencionado acima que é substituído por grupo(s) hidroxila e que tem uma, duas ou mais, mas preferivelmente uma ou duas posições substituíveis ilimitadas e inclui, por exemplo, hidroximetóxi, 2-hidróxi-etóxi, 2-hidróxi-1-metiletóxi, 2-hidróxi-1-etiletóxi, 1,2-diidroxietóxi, 3-hidroxipropóxi.

20 “Alcanoilóxi inferior” significa alcanoilóxi que tem a alcanoíla inferior mencionada acima e inclui, por exemplo, acetilóxi, propionilóxi, butirilóxi, isobutirilóxi, valerilóxi, isovalerilóxi e pivaloilóxi.

25 “Alcanoilóxi inferior-alquila inferior” significa a alquila inferior mencionada acima que é substituída pelo alcanoilóxi inferior mencionado acima e que tem uma, duas ou mais, mas preferivelmente uma posição substituível ilimitada e inclui, por exemplo, acetiloximetila, propioniloximetila, butiriloximetila, isobutiriloximetila, valeriloximetila, isovaleriloximetila e pivaloiloximetila.

“Arla” inclui, por exemplo, fenila e naftila.

“Heteroaromático” significa um grupo heteroaromático

monocíclico de 5 membros ou de 6 membros que tem um, dois ou mais, mas preferivelmente de 1 a 3 e o mesmo ou heteroátomos diferentes selecionados de um grupo que consiste de átomos de oxigênio, nitrogênio e enxofre ou, significa um grupo heteroaromático cíclico condensado que é construído por meio de condensação do grupo heteroaromático monocíclico e o grupo arila mencionado acima ou por meio de condensação desses, grupos heteroaromáticos monocíclicos os mesmos ou diferentes; e incluem, por exemplo, pirrolila, furila, tienila, imidazolila, pirazolila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, isoxazolila, triazolila, tetrazolila, oxadiazolila, 1,2,3-tiadiazolila, *a*, 1,2,4- tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, 1,2,4-triazinila, 1,3,5-triazinila, indolila, benzofuranila, benzotienila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzisoxazolila, benzotiazolila, benzisotiazolila, indazolila, purinila, quinolila, isoquinolila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalinila, quinazolinila, cinolinila, pteridinila e pirido[3,2-b]piridila.

“Grupo heterocíclico” significa um grupo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 membros que tem um, dois ou mais, mas preferivelmente de 1 a 3 e o mesmo ou heteroátomos diferentes selecionados de um grupo que consiste de átomos de oxigênio, nitrogênio e enxofre ou significa um grupo heterocíclico cíclico condensado que é construído por meio de condensação do grupo heterocíclico monocíclico e um grupo carbocíclico de 3 a 7 membros ou por meio de condensação desses, grupos heterocíclicos monocíclicos os mesmos ou diferentes; e incluem os grupos heteroaromáticos mencionados acima. Seus exemplos são, além daqueles listados acima para o grupo heteroaromático mencionado acima, pirrolidinila, diidro-1,2,4-triazolila, diidro-1,2,4-oxadiazolila, diidro-1,3,4-oxadiazolila, diidro-1,2,4-tiadiazolila, diidro-1,2,3,5-oxatia-diazolila, piperidila, piperazinila, morfolinila e tiomorfolinila.

“Ciclo-alquila inferior” significa cicloalquila que tem de 3 a 6

átomos de carbono e inclui ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila.

5 “Alquilenos inferiores” significam alquilenos lineares ou ramificados que têm de 1 a 6 átomos de carbono e incluem, por exemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno e hexametileno.

10 “Alquilenos inferiores opcionalmente interrompidos por um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre ou um imino” significam alquilenos que têm de 2 a 5 átomos de carbono, que são interrompidos ou não por um, dois ou mais, mas preferivelmente um átomo de oxigênio, átomo de enxofre ou imino em qualquer posição da cadeia de alquilenos desses capazes de ser interrompidos por estes e isto inclui, por exemplo, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, 2-oxatetrametileno, 2-oxapentametileno, 3-oxapentametileno, 2-tiatetrametileno, 2-tiapenta-metileno, 3-tiapentametileno, 2-azatetrametileno, 2-azapentametileno e 3-azapentametileno.

15 Os “sais” do composto da fórmula (I) significam sais farmacologicamente aceitáveis e comuns, que incluem, por exemplo, sais de adição básica do composto que têm carboxila, hidroxila ou um grupo heterocíclico ácido, tais como, tetrazolila, com uma base adicionada à carboxila, à hidroxila ou ao grupo heterocíclico ácido do composto; e sais de adição ácida do composto que têm amino ou um grupo heterocíclico básico, com um ácido adicionado ao amino ou ao grupo heterocíclico básico do composto.

25 Os sais de adição básica incluem, por exemplo, sais de metal alcalino, tais como, sais de sódio, sais de potássio; sais de metal alcalino terroso, tais como, sais de cálcio, sais de magnésio; sais de amônio; e sais de amina orgânica, tais como, sais de trimetilamina, sais de trietil-amina, sais de diciclo-hexilamina, sais de etanolamina, sais de dietanol-amina, sais de trietanolamina, sais de procaina, sais de N,N'-dibenzil-etilenodiamina.

Os sais de adição ácida incluem, por exemplo, sais de ácido

inorgânico, tais como, cloridreto, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos; sais de ácido orgânico, tais como, maleatos, fumaratos, tartaratos, citratos, ascorbatos, trifluoroacetatos; e sulfonatos, tais como, metanossulfonatos, isetionatos, benzenossulfonatos, p-tolueno-sulfonatos.

- 5 Os "ésteres" do composto da fórmula (I) significam aqueles do composto que tem carboxila, que são esterificados na carboxila do composto e que são ésteres farmacêuticamente aceitáveis, que incluem, por exemplo, ésteres com alquila inferior, tais como, metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila, neopentila, ciclopropila, ciclobutila
- 10 ou ciclopentila; ésteres com araquila, tais como, benzila ou fenetila; ésteres com alquenila inferior, tais como, alila ou 2-butenila; ésteres com alcóxi inferior-alquila inferior, tais como, metoximetila, 2-metoxietila ou 2-etoxietila; ésteres com alcanoilóxi inferior-alquila inferior, tais como, acetoximetila, pivaloiloximetila ou 1-pivaloiloxietila; ésteres com
- 15 alcóxicarbonila inferior-alquila inferior, tais como, metóxicarbonilmetila ou isopropóxi-carbonilmetila; ésteres com carbóxi-alquila inferior, tais como, carbóxi-metila; ésteres com alcóxicarbonilóxi inferior-alquila inferior, tais como, 1-(etóxicarbonilóxi)etila ou 1-(ciclo-hexiloxicarbonilóxi)etila; ésteres com carbamoilóxi-alquila inferior, tais como carbamoiloximetila; ésteres com
- 20 ftalidila; e ésteres com (5-substituído-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila, tais como, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metila.

"Agente terapêutico" significa medicamento usado para o tratamento e/ou prevenção de vários distúrbios.

- 25 Para divulgação mais concreta dos compostos da fórmula (I) da invenção, os símbolos usados na fórmula (I) são descritos em detalhes aqui abaixo com referência às suas formas de realização. Em uma forma de realização, R^1 representa um grupo de $Q^1-N(R^a)-Q^2-R^b$; ou

alquila inferior opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de um grupo que consiste de um átomo halogênio, hidróxi, alcóxi

inferior e carboxila; ou

uma arila ou grupo heterocíclico opcionalmente substituído por um substituinte selecionado de um grupo que consiste de um átomo halogênio, hidroxila, oxo, alcanoilóxi inferior-alquila inferior, carboxila e um grupo de $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^c)\text{R}^d$.

Em uma outra forma de realização, R^1 representa um grupo de $\text{Q}^1-(\text{R}^a)-\text{Q}^2-\text{R}^b$; ou

alquila inferior opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de um grupo que consiste de um átomo halogênio, hidróxi, alcóxi inferior e carboxila; ou um grupo arila ou heterocíclico opcionalmente substituído por um substituinte selecionado de um grupo que consiste de um átomo halogênio, hidroxila, oxo, alcanoilóxi inferior-alquila inferior, carboxila e um grupo de $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^c)\text{R}^d$; contanto que pelo menos um de R^2 , R^3 e R^4 é alcóxi inferior, hidróxi-alcóxi inferior, ciclo-alquila inferior ou arila substituída por pelo menos um alcóxi inferior.

No grupo de $-\text{Q}^1-\text{N}(\text{R}^a)-\text{Q}^2-\text{R}^b$ para R^1 , Q^1 e Q^2 cada um, independentemente, representa uma ligação simples ou um grupo de $-\text{CO}-$; R^a e R^b , cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de $-\text{N}(\text{R}^i)\text{R}^j$; alquila inferior; ou

um grupo heteroaromático opcionalmente substituído por alquila inferior.

Em uma classe, Q^1 é uma ligação simples e Q^2 é uma ligação simples ou $-\text{CO}-$.

No grupo de $-\text{N}(\text{R}^i)\text{R}^j$ para R^a e R^b , R^i e R^j cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio ou alquila inferior.

Em uma classe, R^i e R^j , cada um, é um átomo de hidrogênio ou metila, ainda em uma outra classe, um átomo de hidrogênio.

Em uma classe, o grupo de $-\text{N}(\text{R}^i)\text{R}^j$ para R^a e R^b é amino ou dimetilamino, em uma subclasse desta classe o grupo de $-\text{N}(\text{R}^i)\text{R}^j$ para R^a e

R^b é amino.

Em uma classe, a alquila inferior para R^a e R^b é, por exemplo, metila, etila, propila ou isopropila, em uma subclasse desta classe, a alquila inferior para R^a e R^b é metila.

- 5 O “grupo heteroaromático opcionalmente substituído por alquila inferior” para R^a e R^b significa o grupo heteroaromático não substituído mencionado acima ou, o grupo heteroaromático mencionado acima que tem, como o substituinte deste, “alquila inferior” em qualquer posição substituível desta, em que o substituinte no grupo heteroaromático
10 pode ser um, dois ou mais e o mesmo ou diferente, mas preferivelmente um ou dois substituintes.

Os exemplos da “alquila inferior”, como o substituinte no grupo heteroaromático incluem metila, etila, propila ou isopropila ou em uma classe alquila inferior é metila.

- 15 O “grupo heteroaromático” por si do grupo heteroaromático opcionalmente substituído por alquila inferior para R^a e R^b é, por exemplo, pirazolila.

- O grupo heteroaromático opcionalmente substituído por alquila inferior para R^a e R^b é, por exemplo, 3-pirazolila, 2-metil-3-pirazolila,
20 2-etil-3-pirazolila ou 2-metoximetil-3-pirazolila ou em uma classe o grupo heteroaromático é 2-metil-3-pirazolila.

- O grupo de $-Q^1-N(R^a)-Q^2-R^b$ para R^1 é, por exemplo, isopropilamino, formilamino, acetilamino, carbamoilamino, 2-pirrolil-carbonilamino, 1-metil-2-pirrolilcarbonilamino, 3-pirazolilamino, 2-metil-3-pirazolilamino, 2-etil-3-pirazolilamino, N-metil-N-(2-metil-3-pirazolil)-amino, 1,2,4-triazol-3-ilamino, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ilamino, 2-metil-1,2,4-triazol-3-ilamino, 2-pirimidinilamino, 5-pirimidinilamino, carbamoíla ou metilcarbamoíla ou, em uma classe o grupo de $-Q^1-N(R^a)-Q^2-R^b$ para R^1 é
25 acetilamino, carbamoilamino ou 2-metil-3-pirazolilamino.

“Alquila inferior opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de um grupo que consiste de um átomo halogênio, hidróxi, alcóxi inferior e carboxila ” para R^1 significa a alquila inferior não substituída mencionada acima ou a alquila inferior mencionada acima que tem

5 um substituinte em qualquer posição substituível deste, em que o substituinte pode ser um, dois ou mais e o mesmo ou diferente, mas preferivelmente de 1 a 3 substituintes selecionados de um grupo que consiste de um átomo halogênio, hidróxi, alcóxi inferior e carboxila.

Em uma classe, o átomo halogênio para o substituinte é um

10 átomo de flúor ou um átomo de cloro.

Em uma classe, o alcóxi inferior para o substituinte é metóxi ou etóxi.

Em uma classe, o substituinte é carboxila.

A “alquila inferior” por si da alquila inferior que pode ter,

15 opcionalmente, um substituinte para R^1 é, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila ou terc-butila ou em uma classe a “alquila inferior” por si é isopropila ou terc-butila.

A alquila inferior que pode ter, opcionalmente, um substituinte para R^1 é, por exemplo, metila, fluorometila, hidroximetila, metoximetila,

20 etila, 1-hidroxietila, 1-carbóxi-1-metiletila, propila, isopropila ou terc-butila ou em uma classe a alquila inferior é 1-carbóxi-1-metiletila ou terc-butila.

“Arila ou grupo heterocíclico opcionalmente substituído por um substituinte selecionado de um grupo que consiste de um átomo halogênio, hidroxila, oxo, alcanoilóxi inferior-alquila inferior, carboxila e um

25 grupo de $-CO-N(R^c)R^d$ ” para R^1 significa a arila não substituída mencionada acima ou grupo heterocíclico ou a arila mencionada acima ou grupo heterocíclico que tem um substituinte em qualquer posição substituível deste, em que o substituinte pode ser um, dois ou mais e o mesmo ou diferente, mas preferivelmente um ou dois substituintes selecionados de um grupo que

consiste de um átomo halogênio, hidroxila, oxo, alcanoilóxi inferior-alquila inferior, carboxila e um grupo de $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^c)\text{R}^d$.

Em uma classe, o átomo halogênio para o substituinte é um átomo de flúor ou um átomo de cloro. Em uma classe, o alcanoilóxi inferior-alquila inferior para o substituinte é acetiloximetila ou pivaloiloximetila.

No grupo $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^c)\text{R}^d$ para o substituinte, R^c e R^d cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio ou alquila inferior.

Em uma classe, a alquila inferior para R^c e R^d é metila ou etila.

Em uma classe, o grupo $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^c)\text{R}^d$ para o substituinte é carbamoíla ou dimetilcarbamoíla ou em uma outra classe o grupo $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^c)\text{R}^d$ é carbamoíla.

Em uma classe, o substituinte é oxo, carboxila ou um grupo de $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^c)\text{R}^d$.

“Arila” por si, da arila ou grupo heterocíclico opcionalmente que tem um substituinte para R^1 é, por exemplo, fenila; e “grupo heterocíclico” por si, deste é, por exemplo, pirrolila, imidazolila, pirazolila, 1,2,4-triazolila, tetrazolila, piridila, pirimidinila, pirrolidinila, diidro-1,2,4-triazolila, diidro-1,2,4-oxadiazolila, diidro-1,3,4-oxa-diazolila, diidro-1,2,4-tiadiazolila, diidro-1,2,3,5-oxatiadiazolila, piperidila, piperazinila, morfolinila ou tiomorfolinila ou em uma classe a “arila” por si, da arila ou grupo heterocíclico é 1,2,4-triazolila, tetrazolila, piridila ou piperazinila, em uma outra classe a “arila” por si, da arila ou grupo heterocíclico é tetrazolila.

A arila ou o grupo heterocíclico que tem, opcionalmente, um substituinte para R^1 é, por exemplo, fenila, 3-carboxifenila, 4-carbamoilfenila, 1-pirrolila, 1-imidazolila, 3-pirazolila, 4-pirazolila, 1,2,4-triazol-3-ila, 1,2,4-triazol-4-ila, 5-carbamoil-1,2,4-triazol-3-ila, 1-tetrazolila, 5-tetrazolila, 2-pivaloiloximetil-5-tetrazolila, 2-dimetil-carbamoil-5-tetrazolila, 3-piridila, 4-carbóxi-2-piridila, 5-carbóxi-3-piridila, 5-carbamoil-2-piridila, 5-carbamoil-3-piridila, 2-pirimidinila, 5-pirimidinila, 2-oxo-1-pirrolidinila, 5-oxo-4,5-diidro-

1,2,4-triazol-3-ila, 3-oxo-2,3-diidro-1,2,4-triazol-4-ila, 5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-oxadiazol-3-ila, 5-oxo-4,5-diidro-1,3,4-oxadiazol-2-ila, 5-oxo-4,5-diidro-1,2,4-tiadiazol-3-ila, 2-oxo-2,3-diidro-1,2,3,5-oxatiadiazol-4-ila, 1-piperidila, 4-oxo-1-piperidila, 1-piperazinila, 3-oxo-1-piperazinila, 4-carbamoil-1-piperazinila, 4-morfolinila ou 1,1-dioxo-4-tiomorfolinila ou, por exemplo, 5-tetrazolila, 4-carbóxi-2-piridila, 5-carbóxi-3-piridila, 5-carbamoil-3-piridila ou 3-oxo-1-piperazinila; ou em uma classe a arila ou grupo heterocíclico é 5-tetrazolila ou 5-carbóxi-3-piridila.

Em uma outra forma de realização, R^1 é um grupo acetilamino, um grupo carbamoilamino, um grupo 2-metil-3-pirazolil-amino, um grupo 1-carbóxi-1-metiletila, um grupo terc-butila, um grupo 5-tetrazolila, um grupo 2-pivaloiloiloximetil-5-tetrazolila, um grupo 4-carbóxi-2-piridila, um grupo 5-carbóxi-3-piridila, um grupo 5-carbamoil-3-piridila ou um grupo 3-oxo-1-piperazinila e R^5 é um átomo de hidrogênio.

Em uma outra forma de realização, R^2 , R^3 e R^4 cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio, um átomo halogênio, hidroxila, ciclo-alquila inferior, alcóxi inferior, hidróxi-alcóxi inferior ou um grupo de $-N(R^e)R^f$.

Em uma outra forma de realização, R^2 , R^3 e R^4 cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio, um átomo halogênio, hidroxila, ciclo-alquila inferior, alcóxi inferior, hidróxi-alcóxi inferior ou um grupo de $-N(R^e)R^f$; contanto que pelo menos um de R^2 , R^3 e R^4 seja alcóxi inferior, hidróxi-alcóxi inferior, ciclo-alquila inferior ou arila substituída por pelo menos um alcóxi inferior.

Em uma classe, o átomo halogênio para R^2 , R^3 e R^4 é um átomo de flúor, um átomo de cloro ou um átomo de bromo.

Em uma classe, o grupo ciclo-alquila inferior para R^2 , R^3 e R^4 é ciclopropila.

Em uma classe, o alcóxi inferior para R^2 , R^3 e R^4 é metóxi,

etóxi, propóxi ou isopropóxi.

Em uma classe, o hidróxi-alcóxi inferior para R^2 , R^3 e R^4 é, por exemplo, 2-hidroxietóxi.

5 No grupo $-N(R^e)R^f$ para R^2 , R^3 e R^4 , R^e e R^f cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio ou alquila inferior ou quando juntos, podem formar alquilenos inferior opcionalmente interrompido por um átomo de oxigênio.

Em uma classe, a alquila inferior para R^e e R^f é metila, etila ou propila.

10 O "alquilenos inferior opcionalmente interrompido por um átomo de oxigênio" que pode ser formado por R^e e R^f quando juntos são, por exemplo, tetrametileno, pentametileno ou 3-oxapentametileno e pode formar 1-pirrolidinila, piperidino ou morfolino junto com o átomo de nitrogênio adjacente.

15 Em uma outra forma de realização de R^e e R^f , quando juntos, R^e e R^f formam alquilenos inferior opcionalmente interrompido por um átomo de oxigênio.

Em uma classe, o grupo de $-N(R^e)R^f$ é amino, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, 1-azetidinila, 1-pirrolidinila, piperidino, morfolino, tiomorfolino ou 1-piperazinila ou em uma outra classe o grupo de $N(R^e)R^f$ é morfolino.

20 Em uma classe, R^2 , R^3 e R^4 , cada um, é um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, hidroxila, ciclopropila, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, 2-hidróxi-etóxi, 25 dimetilamino, dietilamino, 1-pirrolidinila, piperidino ou morfolino ou em uma outra classe R^2 , R^3 e R^4 , cada um, é um átomo de hidrogênio, ciclopropila, metóxi, etóxi, 2-hidroxietóxi ou morfolino.

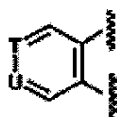
T, U, W e Y cada um, independentemente, representa um átomo de nitrogênio ou metina. Quando T, U, W e Y, cada um é metina, então

a metina pode ser substituído por qualquer um de R^1 , R^2 , R^3 ou R^4 .

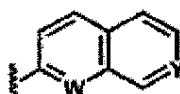
Em uma outra forma de realização, T é metina; e W é um átomo de nitrogênio.

Em uma outra forma de realização, V representa um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre. Em uma outra forma de realização, V é um átomo de oxigênio.

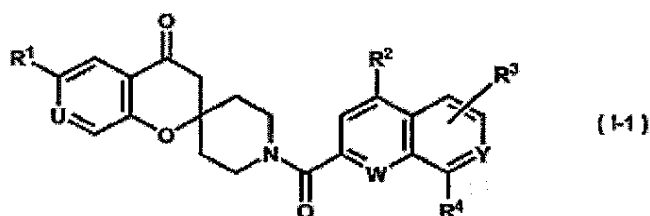
No composto da fórmula (I), R^1 pode estar em qualquer posição substituível da estrutura do seguinte:



e R^2 , R^3 e R^4 podem estar em qualquer posição substituível da estrutura do seguinte:



Em uma forma de realização do composto da fórmula (I) está, por exemplo, um composto da seguinte fórmula geral (I-1):



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , U, W e Y têm os mesmos significados como acima.

Na fórmula (I-1), as formas de realização de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , U, W e Y podem ser as mesmas daquelas de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , U, W e Y na fórmula (I) mencionada aqui acima. Por exemplo, entretanto, R^2 e R^4 , cada um é, independentemente um átomo de hidrogênio, um átomo halogênio, cicloalquila inferior, alcóxi inferior, hidróxi-alcóxi inferior ou um grupo de $N(R^e)R^f$; ou em uma classe R^2 é metóxi, etóxi, 2-hidróxi-etóxi ou morfolino, R^3 é um átomo de hidrogênio e R^4 é um átomo de hidrogênio, metóxi ou

ciclopropila.

Os termos "qualquer posição substituível" ou "posições substituíveis ilimitadas" significam posições que têm hidrogênio(s) substituível(eis) no(s) átomo(s) de carbono, nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre, onde a reposição ou substituição de hidrogênio é quimicamente permitido e a reposição ou substituição resulta em um composto adequado.

Dependendo do tipo dos substituintes neste, e na forma de seus sais, os compostos da invenção podem ter seus estereoisômeros, tais como, isômeros óticos, isômeros diastereoméricos e isômeros geométricos ou tautômeros e os compostos da invenção incluem todos estes estereoisômeros e tautômeros e suas misturas.

A invenção inclui vários cristais, amorfos, sais, hidratos e solvatos dos compostos da invenção.

Além disso, os pró-medicamentos dos compostos da invenção também estão dentro do escopo da invenção. No geral, tais pró-medicamentos são derivados funcionais dos compostos da invenção e podem ser facilmente convertido nos compostos que são necessários nos corpos. Conseqüentemente, o termo "administrar" como referido aqui para o método de tratar vários distúrbios inclui não apenas a administração de um composto específico mas também a administração de um composto que, depois de administrado aos pacientes, pode ser convertido no composto específico nos corpos. Os métodos gerais para a seleção e produção de derivados de pró-medicamento adequados são descritos, por exemplo, em Design of Prodrugs, ed. II. Bundgaard, Elsevier, 1985 e sua descrição completa é referida e incorporada aqui como uma parte do relatório descritivo do presente pedido. Os metabólitos destes compostos incluem compostos ativos que são produzidos por deixar os compostos da invenção em um ambiente biológico e estão dentro de um escopo da invenção.

Os exemplos específicos dos compostos da fórmula (I) e seus

sais e ésteres são mencionados abaixo:

N-{1'-[(4-metoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}acetamida,

5 N-(1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}uréia,

1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)-amino]espiro[cromam-2,4'-piperidin]-4-ona,

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

10 sal de sódio de 1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro-[croman-2,4'-piperidin]-4-ona,

pivalato de (5-{1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro-[croman-2,4'-piperidin]-6-il)-2H-tetrazol-2-il)-metila,

15 1'-[(8-ciclopropil-4-etóxi-1,7-naftiridin-2-il)-carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona,

1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)espiro-[croman-2,4'-piperidin]-4-ona,

ácido 5-{1'-[(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro-[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico,

20 5-(1'-{[8-ciclopropil-4-(2-hidroxietóxi)-1,7-naftiridin-2-il]carbonil-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotinamida,

Sal de sódio do ácido 5-{1'-[(1-ciclopropil-5-metoxiisoquinolin-7-il)-carbonil]-4-oxoespiro [croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico,

25 Ácido 3-{1'-[(1-ciclopropil-5-metoxiisoquinolin-7-il)carbonil]-4-oxoespiro-[croman-2,4'-piperidin]-6-il}benzóico,

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

1'-(8-metóxi-4-morfolin-4-il-2-naftoil)-6-(1H-tetrazol-5-

il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona,

1'-[(4-etóxi-8-etilquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-

il)espiro [croman-2,4'-piperidin]-4-ona,

5-{1'-[(1-ciclopropil-5-etoxiisoquinolin-7-il)carbonil]-4-

5 oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotinato de sódio,

1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-(3-oxopiperazin-1-

il)espiro-[croman-2,4'-piperidin]-4-ona,

6'-terc-butil-1-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-

il)carbonil]espiro[piperidino-4,2'-pirano[2,3-c]piridin]-4'(3'H)-ona,

10 5-{1¹'-[(8-ciclopropil-4-etóxi-1,7-naftiridin-2-il)carbonil]-4-

oxoespiro [croman-2, 4'-piperidin]-6-il}nicotinato de sódio,

2-{1'-[(1-ciclopropil-5-metoxiisoquinolin-7-il)carbonil]-4-

oxoespiro-[croman-2,4'-piperidin]-6-il}isonicotinato de sódio,

Ácido 2-{1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro

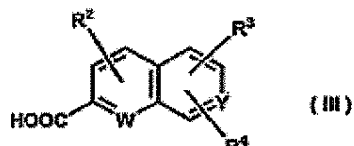
15 [croman-2,4'-piperidin]-6-il}-2-metilpropanóico.

Os métodos para a produção dos compostos da invenção são descritos abaixo. Os compostos da fórmula (I) da invenção podem ser produzidos de acordo com o método de produção mencionado abaixo ou de acordo com os métodos mostrados nos Exemplos e Exemplos de Referência dados aqui abaixo ou pelos métodos facilmente avaliados por uma pessoa de habilidade usual na técnica. Além disso, utilizando-se os procedimentos descritos aqui, uma pessoa de habilidade usual na técnica pode preparar facilmente compostos adicionais da presente invenção reivindicados aqui. Entretanto, a produção dos compostos da fórmula (I) da invenção não deve ser restringida por estes exemplos de reação. Os compostos ilustrados nos exemplos, entretanto, não devem ser interpretados como formação do único gênero que é considerado como a invenção.

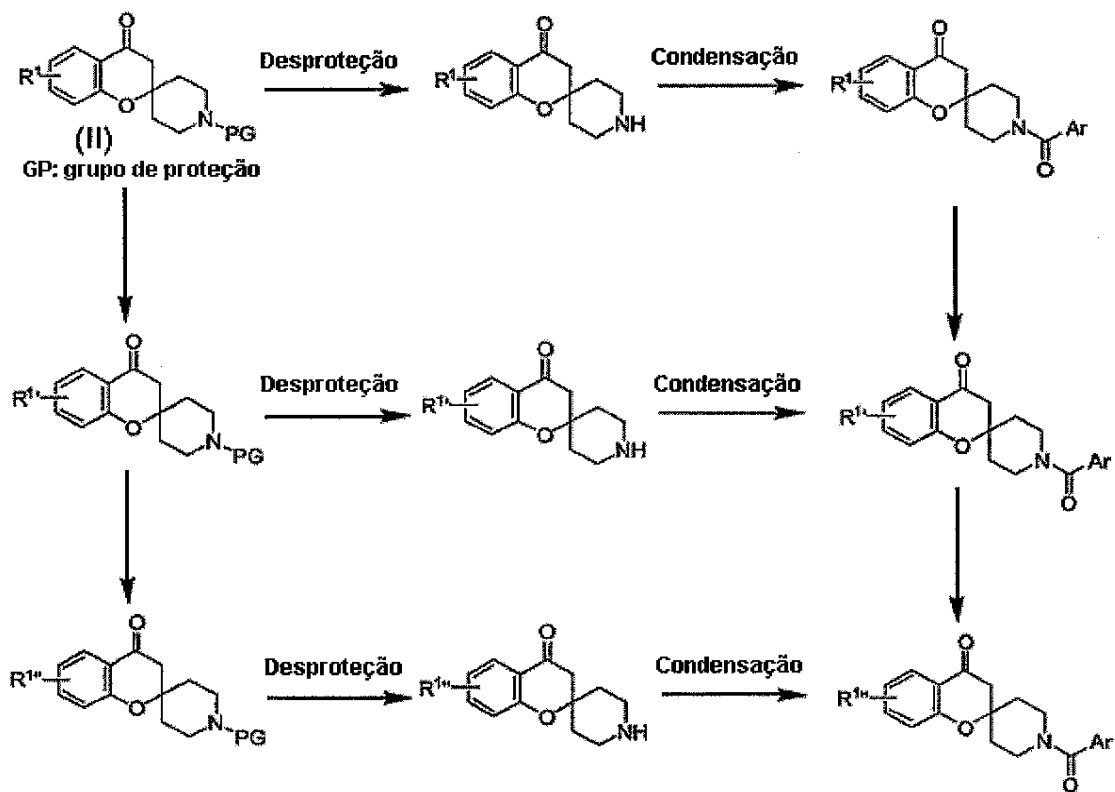
Método de produção

Um composto protegido com um grupo adequado (II no

seguinte desenho) é desprotegido e depois condensado com um ácido carboxílico aromático de uma fórmula (III):

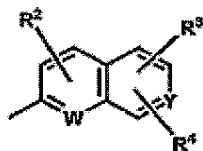


ou seu derivado reativo de acordo com um processo químico bem conhecido no campo da química orgânica.



5

em que, Ar representa um grupo do seguinte:



e R^2 , R^3 , R^4 , W e Y têm os mesmos significados como acima.

O grupo protetor (PG) pode ser, por exemplo, terc-butoxicarbonila, benziloxicarbonila ou benzoíla e também pode ser qualquer outro grupo protetor conhecido. Para a seleção de grupos protetores adequados e seus métodos de desproteção, por exemplo, referem-se a

10

Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene & Peter G. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999).

Na série de reações acima, os grupos funcionais, tais como, hidroxila, amino, imino e carboxila podem ser adequadamente protegidos, se o grupo não está envolvido na etapa de reação específica e o grupo protetor pode ser removido depois da etapa de reação. Para a introdução e a remoção dos grupos protetores, a serem referidos está a referência acima.

O substituinte R^1 pode ser convertido em um grupo de qualquer outro tipo ($R^{1'}$, $R^{1''}$) em qualquer etapa adequada de acordo com um processo químico bem conhecido no campo da química orgânica.

Por exemplo, quando R^1 é bromo, pode ser convertido em ciano e pode ser ainda alterado em tetrazolila. A reação de conversão pode ser alcançada de acordo com um processo químico bem conhecido no campo da química orgânica.

Os compostos das fórmulas (II) e (III) podem ser obtidos, por exemplo, como itens comercial ou podem ser preparados usando-se métodos conhecidos ou de acordo com métodos similares a métodos conhecidos ou de acordo com os métodos mostrados nos Exemplos e Exemplos de Referência dados aqui abaixo, opcionalmente como combinado.

Os compostos da fórmula (I) podem ser administrados oral ou parenteralmente e depois formulados em preparações adequadas para a via de administração pretendida, podem ser usados como agentes terapêuticos, por exemplo, para doenças vasculares, tais como, hipertensão, angina cardíaca, insuficiência cardíaca, infarto cardíaco, acidente vascular cerebral, claudicação, neuropatia diabética, retinopatia diabética, falha na visão, anormalidade de eletrólito e arteriosclerose; doenças do sistema nervoso, tais como, bulimia e neuropatia diabética; doenças metabólicas, tais como, síndrome metabólica, obesidade, diabete, resistência à insulina, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, insuficiência de secreção hormonal,

gota e esteatose hepática; doenças genitais, tais como, emeniotopia, disfunção sexual; doenças do trato digestivo, tais como, hepatopatia, pancreatite, colecistite e refluxo gastroesofágico; doenças do sistema respiratório, tais como, síndrome de Pickwick e síndrome de apnéia de sono; doenças infecciosas causadas por bactérias, fungos ou parasitas; neoplasma maligno; e doenças inflamatórias, tais como, artrite e úlcera de pele.

Os seguintes “distúrbios relacionados ao diabetes” são doenças, distúrbios e condições que são relacionados ao diabetes do Tipo 2 e portanto, podem ser tratados, controlados ou em alguns casos prevenido, pelo tratamento com os compostos desta invenção: (1) hiperglicemia, (2) baixa tolerância à glicose, (3) resistência à insulina, (4) obesidade, (5) distúrbios de lipídeo, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) níveis baixos de HDL, (11) níveis altos de LDL, (12) aterosclerose e suas seqüelas, (13) restenose vascular, (14) síndrome do intestino irritável, (15) doença inflamatória intestinal, que incluem doença de Crohn e colite ulcerativa, (16) outras condições inflamatórias, (17) pancreatite, (18) obesidade abdominal, (19) doença neurodegenerativa, (20) retinopatia, (21) nefropatia, (22) neuropatia, (23) Síndrome X, (24) hiperandrogenismo ovariano (Síndrome do ovário policístico) e outros distúrbios onde a resistência à insulina é um componente. Na Síndrome X, também conhecida como síndrome metabólica, a obesidade é considerada promover resistência à insulina, diabetes, dislipidemia, hipertensão e risco cardiovascular aumentado. Portanto, os inibidores de ACC 1/2 também podem ser úteis para tratar hipertensão associada com esta condição.

Um aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula (I) ou, um sal ou éster deste, farmaceuticamente aceitáveis, para a fabricação de um medicamento útil para o tratamento ou prevenção ou supressão de uma doença mediada por ACC-1 ou ACC-2 em um paciente em necessidade deste.

Um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um composto da fórmula (I) ou um sal ou éster deste, farmaceuticamente aceitável, para o uso no medicamento.

5 Um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula (I) ou um sal ou éster deste, farmaceuticamente aceitável; para a fabricação de um medicamento útil para o tratamento ou prevenção de síndrome metabólica, hiperlipemia, dislipidemia, doença de fígado gorduroso não alcoólico, obesidade, diabete, bulimia, neoplasma maligno ou uma doença infecciosa em um paciente em necessidade deste.

10 Um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula (I) ou um sal ou éster deste, farmaceuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento útil para o tratamento ou prevenção de obesidade em um paciente em necessidade deste.

15 Um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula (I) ou um sal ou éster deste, farmaceuticamente aceitável; para a fabricação de um medicamento útil para o tratamento ou prevenção de um distúrbio relacionado à obesidade selecionado do grupo que consiste de superalimentação, atração por comida, hipertensão, concentrações elevadas de insulina no plasma, resistência à insulina, hiperlipidemia, câncer endometrial, câncer de mama, câncer de próstata, câncer de cólon, câncer de rim, osteoartrite, apnéia de sono obstrutiva, cardiopatia, ritmos cardíacos anormais e arritmias, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, cardiopatia coronariana, morte súbita, acidente vascular cerebral, doença de ovário policístico, craniofaringioma, síndrome metabólica, síndrome de resistência à insulina, disfunção sexual e reprodutiva, infertilidade, hipogonadismo, hirsutismo, refluxo gastro-esofágico relacionado com obesidade, síndrome de Pickwick, inflamação, inflamação sistêmica da vasculatura, arteriosclerose, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dor na região lombar, doença da vesícula biliar, gota, constipação, síndrome do intestino



irritável, síndrome inflamatória intestinal, hipertrofia cardíaca, hipertrofia ventricular esquerda, em um paciente em necessidade destes, que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapêutica ou profilaticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal ou éster deste, farmacologicamente aceitáveis.

Ainda, um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula (I) ou um sal ou éster deste, farmacologicamente aceitáveis; para a fabricação de um medicamento útil para o tratamento ou prevenção de diabetes em um paciente em necessidade disto.

10 Ainda, um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula (1) ou um sal ou éster deste, farmacologicamente aceitáveis; para a fabricação de um medicamento útil para o tratamento ou prevenção de hiperlipemia ou dislipidemia em um paciente em necessidade disto.

15 Ainda, um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula (1) ou um sal ou éster deste, farmacologicamente aceitável e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente selecionado do grupo que consiste de um sensibilizador de insulina, uma insulina mimética, uma sulfoniluréia, um

20 inibidor de α -glicosidase, um inibidor de dipeptidil peptidase 4 (DPP-4 ou DP-IV), um agonista de peptídeo 1 (GLP-1) semelhante a glucagons, um inibidor de HMG-CoA reductase, um agente serotoninérgico, um agonista de β 3-adrenoreceptor, um agonista de neuropeptídeo Y1, um agonista de neuropeptídeo Y2, um agonista de neuropeptídeo Y5, um inibidor de lipase

25 pancreática, um antagonista de receptor de canabinóide CB 1 ou agonista inverso, um antagonista de receptor de hormônio concentrador de melanina, um antagonista do receptor de melanocortina 4, um agonista de subtipo 3 do receptor de bombesina, um antagonista do receptor de grelina, PYY, PYY₃₋₃₆ e um antagonista de NK-1 ou, um sal destes, farmacologicamente aceitáveis,

para a fabricação de um medicamento útil para o tratamento, controle ou, prevenção de obesidade, diabetes, um distúrbio relacionado ao diabetes ou, um distúrbio relacionado à obesidade em um paciente em necessidade de tal tratamento.

5 Ainda, um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal ou éster deste, farmacologicamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente selecionado do grupo que consiste de um sensibilizador de insulina, uma insulina mimética, uma sulfoniluréia, um
10 inibidor de α -glicosidase, um inibidor de dipeptidil peptidase 4 (DPP-4 ou DP-IV), um agonista de peptídeo 1 semelhante a glucagon, um inibidor de HMG-CoA reductase, um agente serotoninérgico, um agonista de β 3-adrenoreceptor, um antagonista de neuropeptídeo Y1, um agonista de neuropeptídeo Y2, um agonista de neuropeptídeo Y5, um inibidor de lipase
15 pancreática, um antagonista de receptor de canabinóide CB 1 ou agonista inverso, um antagonista de receptor de hormônio concentrador de melanina, um antagonista do receptor de melanocortina 4, um agonista de subtipo 3 do receptor de bombesina, um antagonista do receptor de grelina, PYY, PYY₃₋₃₆ e um antagonista de NK-1 ou um sal deste farmacologicamente aceitável, para
20 a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de obesidade, diabetes, um distúrbio relacionado ao diabetes ou um distúrbio relacionado à obesidade que compreende uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal ou éster deste, farmacologicamente aceitável; e uma quantidade eficaz do agente, junto ou separadamente.

25 Ainda, um outro aspecto da presente invenção diz respeito a um produto que contém uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal ou éster deste, farmacologicamente aceitável; e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente selecionado do grupo que consiste de um sensibilizador de insulina, uma

insulina mimética, uma sulfoniluréia, um inibidor de α -glicosidase, um inibidor de dipeptidil peptidase 4 (DPP-4 ou DP-IV), um inibidor de HMG-CoA reductase, um agente serotoninérgico, um agonista de β 3-adrenoreceptor, um antagonista de neuropeptídeo Y1, um agonista de neuropeptídeo Y2, um
 5 agonista de neuropeptídeo Y5, um inibidor de lipase pancreática, um antagonista de receptor de canabinóide CB 1 ou agonista inverso, um agonista do receptor de melanocortina 4, um antagonista de receptor de hormônio concentrador de melanina, um agonista de subtipo 3 do receptor de bombesina, um antagonista do receptor de grelina, PYY, PYY₃₋₃₆ e um
 10 antagonista de NK-1 ou um sal destes, farmacologicamente aceitável; como uma preparação combinada para uso simultâneo, separado ou seqüencial em obesidade, diabetes, um distúrbio relacionado ao diabetes ou um distúrbio relacionado à obesidade.

Ainda, um outro aspecto da presente invenção diz respeito ao
 15 uso de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal ou éster deste, farmacologicamente aceitável e uma quantidade terapêuticamente eficaz de pelo menos um agente selecionado do grupo que consiste de: sinvastatina, mevastatina, ezetimibe, atorvastatina, sitagliptin, metformina, sibutramina, orlistat, Qnexa, topiramato, fentermina, losartan,
 20 losartan com hidroclorotiazida ou um antagonista CB 1/agonista inverso selecionado de: rimonabant, N-[3-(4-clorofenil)-2(S)-fenil-1(S)-metilpropil]-2-(4-trifluorometil-2-pirimidilóxi)-2-metilpropanamida, N-[(1S,2S)-3-(4-clorofenil)-2-(3-ciano-fenil)-1-metilpropil]-2-metil-2-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]óxi}-propanamida, N-[3-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-3-piridil)-1-
 25 metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilóxi)-2-metilpropanamida, 3-{1-[bis(4-cloro-fenil)metil]azetidina-3-ilideno}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrila, 1-{1[1-(4-clorofenil)pentil]azetidina-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol, 3-(S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidróxi-2-metilpropil]azetidina-1-il}metil-benzonitrila, 3-

((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]-
 azetidin-1-il}metil)-benzonitrila, 3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluoro-fenil)-
 2,2-dimetilpropil]azetidin-1-il}-metil)benzonitrila, 3-((1S)-1-{1-[(S)-3-
 cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-
 5 fluorobenzonitrila, 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4H-
 1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il)metil]-benzonitrila e 5((4-
 clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metil-propil]azetidin-1-il}
 metil)tiofeno-3-carbonitrila ou, um sal ou éster ou pró-medimento destes,
 farmaceuticamente aceitáveis, para a fabricação de um medicamento útil para
 10 o tratamento, controle ou prevenção de obesidade, diabete, um distúrbio
 relacionado ao diabete ou um distúrbio relacionado à obesidade em um
 paciente em necessidade de tal tratamento.

Um outro aspecto da presente invenção fornece uma
 composição farmacêutica que compreende um composto da fórmula (I) ou um
 15 sal ou éster deste, farmaceuticamente aceitáveis e um carregador
 farmaceuticamente aceitável.

No uso clínico dos compostos da invenção, os aditivos
 farmaceuticamente aceitáveis podem ser adicionados a este para formular
 várias preparações de acordo com a via de administração pretendida destes e
 20 as preparações podem ser administradas. Vários aditivos geralmente usados
 no campo da composições farmacêuticas podem ser usados neste, que
 incluem, por exemplo, gelatina, lactose, sacarose, óxido de titânio, amido,
 celulose cristalina, metil celulose, hidroxipropilmetil celulose, carboximetil
 celulose, amido de milho, cera microcristalina, petrolato branco, metassilicato
 25 aluminato de magnésio, fosfato de cálcio anidro, ácido cítrico, citrato de
 trissódio, hidroxipropil celulose, sorbitol, éster do ácido graxo de sorbitano,
 polissorbitano, éster do ácido graxo de sacarose, polioxietileno, óleo de
 mamona endurecido, polivinilpirrolidona, estearato de magnésio, ácido
 palmitoléico, anidrido do ácido silícico leve, talco, óleo vegetal, álcool

benzílico, goma arábica, propileno glicol, polialquilenoglicol, ciclodextrina e hidroxipropilciclo-dextrina.

Combinado com tais aditivos, o composto da invenção pode ser formulado em várias formas de preparações, por exemplo, preparações sólidas, tais como, tabletes, cápsulas, grânulos, pós e supositórios; e preparações líquidas, tais como, xaropes, elixires e injeções. Estas preparações podem ser produzidas em qualquer método conhecido no campo das composições farmacêuticas. As preparações líquidas podem estar em uma tal forma que é dissolvida ou colocada em suspensão em água ou em qualquer outro meio adequado antes do uso. Especialmente para injeções, a preparação pode ser dissolvida ou colocada em suspensão, se desejado, em uma solução salina fisiológica ou solução de glicose e um tampão e um preservativo pode ser adicionado a este.

Os compostos da invenção são eficazes para animais que incluem seres humanos e outros mamíferos e plantas que requerem o tratamento com o composto. Para os mamíferos, os seres humanos são preferidos e podem ser homens ou mulheres. Os mamíferos, exceto os seres humanos são, por exemplo, animais de companhia, tais como, cães e gatos. Os compostos da invenção também são eficazes para obesidade e distúrbios relacionados a obesidade de cães e gatos. Quaisquer médicos, veterinários e clínicos comuns podem determinar facilmente a necessidade, se alguma, do tratamento com o composto da invenção.

Quando o composto da invenção é, por exemplo, colocado em uso clínico, então sua dose e sua frequência de administração pode variar dependendo do sexo, da idade, do peso corporal e da condição do paciente e do tipo e a faixa do tratamento necessário com o composto.

Em uma administração oral, no geral, a dose do composto pode ser de 0,01 a 100 mg/kg de adulto/dia, preferivelmente de 0,03 a 1 mg/kg de adulto/dia e a frequência de administração é preferivelmente de uma

a algumas vezes; e na administração parenteral, a dose pode ser de 0,001 a 10 mg/kg de adulto/dia, preferivelmente de 0,001 a 0,1 mg/kg of adulto/dia, more preferivelmente de 0,01 a 0,1 mg/kg de adulto/dia e a freqüência de administração é preferivelmente de uma a algumas vezes. Para a
5 administração oral, as composições são preferivelmente fornecida na forma de tabelas que contêm de 1,0 a 1000 mg do ingrediente ativo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, e 1000,0 mg do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem ao paciente a ser tratado. Os compostos
10 podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia, em uma forma de realização uma vez ou duas vezes por dia.

Quando o tratamento ou a prevenção de obesidade e/ou diabetes melito e/ou hiperlipemia e/ou dislipidemia e/ou doença de fígado gorduroso não alcoólico ou outras doenças para as quais os compostos da
15 presente invenção são indicados, geralmente os resultados satisfatórios são obtidos quando os compostos da presente invenção são administrados em uma dosagem diária de cerca de 0,1 mg a cerca de 100 mg por quilograma de peso corporal do animal, preferivelmente dado como uma dose diária única ou em doses divididas de duas a seis vezes por dia ou, na forma de liberação
20 prolongada. Para a maioria dos mamíferos, a dosagem diária total é de cerca de 1,0 mg a cerca de 1000 mg, preferivelmente de cerca de 1 mg a cerca de 50 mg. No caso de um ser humano adulto de 70 kg, a dose diária total geralmente, será de cerca de 7 mg a cerca de 350 mg. Este regime de dosagem pode ser ajustado para fornecer a resposta terapêutica ótima.

25 Os médicos, veterinários e clínicos comuns podem determinar facilmente a dose eficaz do composto farmacêutico necessário para tratar, prevenir, inibir, retardar ou interromper a doença pretendida e pode facilmente tratar o paciente doente com o composto.

A preparação pode conter o composto da invenção em uma



quantidade de 1,0 a 100 % em peso, preferivelmente de 1,0 a 60 % em peso da preparação. A preparação pode conter qualquer outro composto terapeuticamente eficaz.

Em seu uso, os compostos da invenção podem ser combinados com quaisquer outros agentes terapêuticos que são úteis para o tratamento de distúrbios, por exemplo, doenças vasculares, tais como, hipertensão, angina cardíaca, insuficiência cardíaca, infarto cardíaco, acidente vascular cerebral, claudicação, neuropatia diabética, retinopatia diabética, falha na visão, anormalidade de eletrólito e arteriosclerose; doenças do sistema nervoso, tais como, bulimia e neuropatia diabética; doenças metabólicas tais como, síndrome metabólica, obesidade, diabete, resistência à insulina, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, doença de fígado gorduroso não alcoólico, insuficiência de secreção hormonal, gota e esteatose hepática; doenças genitais, tais como, emenopatia e disfunção sexual; doenças do trato digestivo, tais como, disfunção hepática, pancreatite, colecistite e refluxo gastroesofágico; doenças do sistema respiratório, tais como, síndrome de Pickwick e síndrome de apnéia de sono; doenças infecciosas causada por bactérias, fungos ou parasitas; neoplasma maligno; e doenças inflamatórias, tais como, artrite e úlcera de pele. Os ingredientes individuais a serem combinados podem ser administrados ao mesmo tempo ou em tempos diferentes durante o período de tratamento, como uma preparação ou como preparações diferentes. Conseqüentemente, a invenção deve ser interpretada de modo que inclua qualquer e todo modo de administração ao mesmo tempo ou em tempos diferentes e a administração na invenção deve ser interpretada desse modo. A faixa da combinação do composto da invenção e o outro agente terapêutico útil para os distúrbios mencionados acima inclui, em princípio, todas as combinações do composto da invenção e qualquer e todo agente farmacêutico útil para os distúrbios mencionados acima.

A combinação inclui não apenas a composição de compostos da invenção e uma outra substância ativa mas também a composição de compostos da invenção e duas ou mais outras substâncias ativas. Há muitos exemplos das combinações de um composto da invenção e uma, duas ou mais substâncias ativas selecionadas de agentes terapêuticos para os distúrbios mencionados acima. Por exemplo, para o tratamento, administração e prevenção de síndrome metabólica, uma combinação de um composto da invenção e uma, duas ou mais substâncias ativas selecionadas de agentes hipolipidêmicos ou agentes de redução de lipídeo e agentes anti-diabéticos são úteis. Em particular, uma composição que também contém um agente anti-obesidade e um agente anti-hipertensão, além disso, um agente anti-diabético e/ou um agente hipolipidêmico ou agente de redução de lipídeo, podem apresentar um efeito sinérgico para o tratamento, administração e prevenção de síndrome metabólica.

Os agentes farmacêuticos que podem ser combinados com o composto da invenção são, por exemplo, inibidor de ACAT, α -bloqueador, inibidor de aldose redutase, inibidor de α -amilase, inibidor da enzima conversora de angiotensina, antagonista do receptor de angiotensina, resina trocadora de ânion, anorético, antioxidante, antiplaqueta, β -bloqueador, agente de biguanida, antagonista de cálcio, agonista/antagonista inverso do receptor CB1, inibidor de CETP, inibidor de absorção de colesterol, inibidor de DGAT, inibidor de DP-IV, diurético, ácido eicosapentaenóico, antagonista endotelina, inibidor de LAP, modulador de FXR, antagonista de grelina, agonista GLP-1, secretagogo GLP-1, antagonista glucagon, ativador de glicocinase, ligando do receptor de glicocorticóide, inibidor de α -glicosidase, inibidor de GPAT, ligando do receptor histamina-H3, inibidor de HMG-CoA reductase, inibidor de HSD, insulina e miméticos de insulina, inibidores de cinase, tais como, inibidor de VEGF e inibidor de PDGF, leptina, inibidor de lipase, inibidor de 5-LO, ligando LXR, agonista de melanocortina, agonista de

MCH, inibidor de MTTP, antagonista de orexina, antagonista de opióide, antagonista de neuropeptídeo Y, antagonista de ácido nicotínico, ligando PPAR, inibidor de PTP-1B, inibidor de SCD-1, inibidor de transportador de serotonina, inibidor de SGLT, ligando SUR, agonista do hormônio de tiróide, 5 ativador de UCP, agonista de receptor VPAC.

O presente agente pode ser combinado com terapia não medicamentosa, tal como, cinesioterapia, tratamento dietético e terapia de radiação.

O composto e as composições combinadas da invenção são 10 eficazes para o tratamento e a prevenção de diabetes. O termo "diabetes" como usado neste inclui tanto diabetes insulino-dependente (isto é, também conhecido como IDDM, diabetes tipo 1) e diabetes insulino-independente (isto é, também conhecido como NIDDM, diabetes tipo 2).

O diabetes é caracterizado por um nível de glicose no plasma 15 no jejum de mais do que ou igual a 126 mg/dl. Um paciente diabético tem um nível de glicose no plasma no jejum de mais do que ou igual a 126 mg/dl. Pré-diabetes é caracterizado por um nível de glicose no plasma no jejum (FPG) prejudicado de mais do que ou igual a 110 mg/dl e menos do que 126 mg/dl; ou tolerância a glicose prejudicada; ou resistência à insulina. Um paciente 20 pré-diabético é um paciente com glicose no jejum prejudicada (um nível de glicose no plasma no jejum (FPG) de mais do que ou igual a 110 mg/dl e menos do que 126 mg/dl); ou tolerância a glicose prejudicada (um nível de glicose no plasma de 2 horas de >140 mg/dl e <200 mg/dl); ou resistência à insulina, resultante em um risco aumentado de desenvolvimento de diabetes.

25 Os compostos e as composições da invenção são úteis para o tratamento tanto do diabetes tipo 1 quanto do diabetes tipo 2. Os compostos e composições são especialmente úteis para o tratamento de diabetes tipo 2. Os compostos e composições da invenção são especialmente úteis para o tratamento e/ou prevenção de pré-diabetes. Também, os compostos e

composições da invenção são especialmente úteis para o tratamento e/ou prevenção de diabetes melito gestacional.

O tratamento de diabetes melito refere-se à administração de um composto ou combinação da presente invenção para tratar um paciente diabético. Um resultado do tratamento de diabetes pode ser a redução de uma concentração de glicose no plasma aumentada. Um outro resultado do tratamento de diabetes pode ser a redução de uma concentração de insulina aumentada. Ainda, um outro resultado do tratamento de diabetes pode ser a redução de uma concentração de triglicerídeo no sangue aumentada. Ainda, um outro resultado do tratamento de diabetes pode ser aumentar a sensibilidade à insulina. Ainda, um outro resultado do tratamento de diabetes pode ser intensificar a tolerância à glicose em um paciente com intolerância à glicose. Ainda, um outro resultado do tratamento de diabetes pode ser a redução de resistência à insulina. Um outro resultado do tratamento de diabetes pode ser a diminuição dos níveis de insulina no plasma. Ainda, um outro resultado do tratamento de diabetes é uma melhora no controle glicêmico, particularmente no diabetes tipo 2. Ainda, um outro resultado de tratamento pode ser o aumento sensibilidade à insulina hepática.

A prevenção de diabetes melito, em particular diabetes associado com obesidade, refere-se à administração de um composto ou combinação da presente invenção para prevenir ou tratar o início de diabetes em um paciente em necessidade deste. Um paciente em necessidade de prevenção de diabetes em um paciente pré-diabético.

O termo "hipertensão" como usado neste, inclui hipertensão essencial ou primária em que a causa não é conhecida ou onde a hipertensão acontece devido a mais do que uma causa, tais como, alterações tanto no coração quanto em vasos sanguíneos; e hipertensão secundária em que a causa é conhecida. As causas da hipertensão secundária incluem, mas não são limitadas a obesidade; doença renal; distúrbios hormonais; uso de certos

medicamentos, tais como, contraceptivos orais, corticoesteróides, ciclosporina e outros. O termo “hipertensão” inclui pressão sangüínea alta, em que tanto os níveis de pressão sistólica quanto diastólica são elevados e hipertensão sistólica isolada, em que apenas a pressão sistólica é elevada a mais do que ou
5 igual a 140 mm Hg, enquanto a pressão diastólica é menos do que 90 mm Hg. Um resultado de tratamento é a diminuição da pressão sangüínea em um paciente com pressão sangüínea alta.

As dislipidemias ou distúrbios de metabolismo de lipídio, incluem várias condições caracterizadas por concentrações anormais de um
10 ou mais lipídeos (isto é, colesterol e triglicerídeos) e/ou, apolipoproteínas (isto é, apolipoproteínas A, B, C e E) e/ou, lipoproteínas (isto é, os complexos macromoleculares formados por lipídeo e por apolipoproteína que permite lipídeos circularem no sangue, tais como, LDL, VLDL e IDL). Dislipidemia inclui dislipidemia aterogênica. A hiperlipidemia é associada com níveis
15 anormalmente altos de lipídeos, colesterol LDL e VLDL, e/ou triglicerídeos. Um resultado do tratamento de dislipidemia, que inclui hiperlipemia, pode ser a redução de uma concentração aumentada de colesterol LDL. Um outro resultado do tratamento pode ser aumentar uma baixa concentração de colesterol HDL. Um outro resultado de tratamento pode ser diminuir
20 lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e/ou LDL de pouca densidade.

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

definidos em ATP-III.

O termo "obesidade" como usado neste é uma condição em que há um excesso de gordura corporal e inclui obesidade visceral. A definição operacional de obesidade é fundamentada no índice de Massa Corporal (BMI), que é calculada como peso corporal por altura em metros quadrados (kg/m^2). "Obesidade" refere-se à condição por meio da qual um paciente de outro modo saudável tem um Índice de Massa Corporal (BMI) maior do que ou igual a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ou uma condição por meio da qual um paciente com pelo menos uma co-morbidez tem um BMI maior do que ou igual a $27 \text{ kg}/\text{m}^2$. Um "paciente obeso" é um paciente de outro modo saudável com um Índice de Massa Corporal (BMI) maior do que ou igual a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ou um paciente com pelo menos uma co-morbidez com um BMI maior do que ou igual a $27 \text{ kg}/\text{m}^2$. Um "paciente em risco de obesidade" é um paciente de outro modo saudável com um BMI de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ a menos do que $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ou um paciente com pelo menos uma co-morbidez com um BMI de $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ a menos do que $27 \text{ kg}/\text{m}^2$.

Os riscos aumentados associados com obesidade ocorrem em um Índice de Massa Corporal (BMI) menor em asiáticos do que em europeus e americanos. Em países asiáticos, incluindo o Japão, a "obesidade" refere-se à condição por meio da qual um paciente com pelo menos uma co-morbidez induzida por obesidade ou relacionada à obesidade, que requer a redução de peso ou que seria melhorada pela redução de peso, tem um BMI maior do que ou igual a $25 \text{ kg}/\text{m}^2$. Na Ásia do Pacífico, um "paciente em risco de obesidade" é um paciente com um BMI de mais do que $23 \text{ kg}/\text{m}^2$ a menos do que $25 \text{ kg}/\text{m}^2$.

Como usado neste, o termo "obesidade" é pretendido incluir todas as definições acima de obesidade.

A co-morbidez induzida por obesidade ou a relacionado à obesidade incluem, mas não são limitadas a, diabetes, tolerância a glicose

prejudicada, síndrome da resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão, hiperuricacidemia, gota, doença da artéria coronária, infarto do miocárdio, angina do peito, síndrome de apnéia de sono, síndrome de Pickwick, fígado gorduroso; infarto cerebral, trombose cerebral, ataque isquêmico transitório, distúrbios ortopédicos, artrite deformante, lombodinia, emeniopatia e infertilidade. Em particular, co-morbidez inclui: hipertensão, hiperlipidemia, dislipidemia, intolerância à glicose, doença cardiovascular, apnéia do sono, diabetes melito e outras condições relacionadas à obesidade.

O tratamento de obesidade e distúrbios relacionados à obesidade referem-se à administração dos compostos ou combinações da presente invenção para reduzir ou manter o peso corporal de um paciente obeso. Um resultado de tratamento pode ser a redução do peso corporal de um paciente obeso em relação àquele peso corporal do paciente imediatamente antes da administração dos compostos ou combinações da presente invenção.

Um outro resultado de tratamento pode ser a diminuição de gordura corporal, que inclui gordura corporal visceral. Um outro resultado de tratamento pode ser a prevenção de ganho de peso corporal. Um outro resultado de tratamento pode ser a prevenção da recuperação do peso corporal do peso corporal anteriormente perdido como um resultado de dieta, exercício ou farmacoterapia. Um outro resultado de tratamento pode ser a diminuição de ocorrência de e/ou a gravidade de doenças relacionadas a obesidade. O tratamento pode resultar, adequadamente, em uma redução de absorção de alimento ou caloria pelo paciente, que inclui uma redução na absorção total de alimento ou uma redução de absorção de componentes específicos da dieta, tais como, carboidratos ou gorduras; e/ou a inibição de absorção de nutriente; e/ou a inibição da redução de taxa metabólica; o tratamento também pode resultar em uma alteração de taxa metabólica, tal como, um aumento na taxa metabólica, em vez de ou além de uma inibição da redução de taxa metabólica; e/ou na minimização da resistência metabólica que normalmente

resulta de perda de peso.

A prevenção de obesidade e distúrbios relacionados à obesidade referem-se à administração dos compostos ou combinações da presente invenção para reduzir ou manter o peso corporal de um paciente em risco de obesidade. Um resultado de prevenção pode ser a redução do peso corporal de um paciente em risco de obesidade em relação àquele peso corporal do paciente imediatamente antes da administração dos compostos ou combinações da presente invenção. Um outro resultado de prevenção pode ser a prevenção da recuperação de peso corporal do peso corporal anteriormente perdido como um resultado de dieta, exercício ou farmacoterapia. Um outro resultado de prevenção pode ser a prevenção de obesidade a partir da ocorrência se o tratamento for administrado antes do início de obesidade em um paciente em risco de obesidade. Um outro resultado de prevenção pode ser a diminuição da ocorrência e/ou a gravidade de distúrbios relacionados à obesidade se o tratamento for administrado antes do início de obesidade em um paciente em risco de obesidade. Além disso, se o tratamento é iniciado em pacientes já obesos, tais tratamentos podem prevenir a ocorrência, progressão ou a gravidade de distúrbios relacionados à obesidade, tais como, mas não limitado a, arteriosclerose, diabetes do Tipo 2, doença de ovário policístico, doenças cardiovasculares, osteoartrite, distúrbios dermatológicos, hipertensão, resistência à insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e colelitíase.

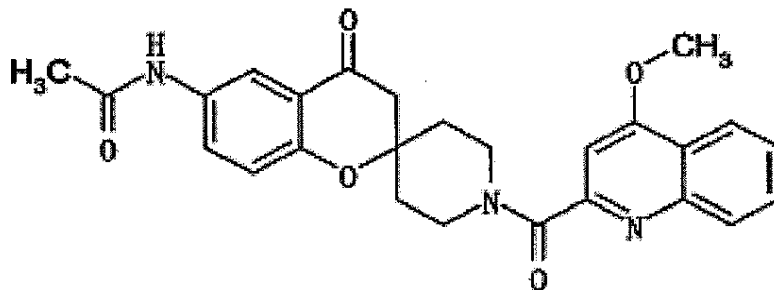
A invenção é descrita mais concretamente com referência aos seus exemplos mencionados abaixo, que, entretanto, não restringem a invenção.

O espectro de massa é determinado de acordo com um método de ionização de eletropulverização (ESI), usando-se Micromassa ZQ (Waters).

As abreviações nos Exemplos têm os seguintes significados: N é normal, M é molar; aq é aquoso; N é normal; Celite é o nome comercial para terra diatomácea; h é hora(s); THF é tetraidrofurano; DMSO é sulfóxido de dimetila; DMF é dimetilformamida; TFA é ácido trifluoroacético; HOBT é 1-hidroxibenzotriazol; EDCI é carbodiimida cloridreto de 3-(dimetilamino)propil de etila; EDC-HCl é cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; MeOH é metanol; EtOAc é acetato de etila; Et₃N é trietilamina; Pd/C é catalisador de paládio-carbono; DMAP é 4-(dimetilamino)piridina; AcOH é ácido acético; PPh₃ é trifenilfosfina; DIAD é azodicarboxilato de diisopropila; WSC é carbodiimida cloridreto de 3-dimetilaminopropil etila; dppf é ligando de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; CDI é 1,1'-carbonildiimidazol; Ac é acetila; Boc é terc-butoxicarbonila; Et₂O é éter dietílico; Ph₂O é éter difenílico; e KOAc é acetato de potássio.

EXEMPLO 1

15 N-{1'-[(4-metoxiquinolín-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}acetamida

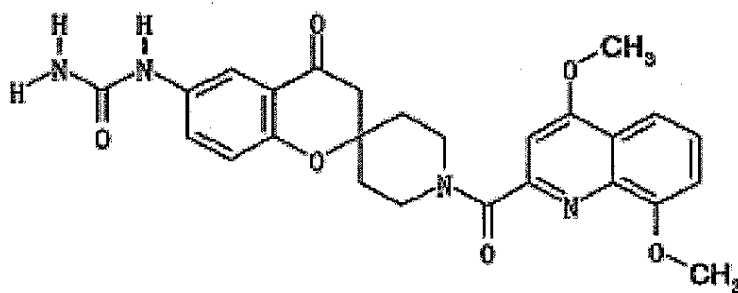


63,3 g de EDCI foi adicionado a uma mistura de 16,5 g de sal de TFA 4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-ilacetamida, 61,0 g de 4-metoxiquinolín-2-ácido carboxílico, 45,9 g de HOBT, 50 ml de Et₃N e 90 ml de DMF, a 0°C e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 14 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com água e solução aquosa saturada de carbonato de sódio sucessivamente, depois secada em sulfato de sódio e depois concentrada. O

resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em gel de sílica (eluído com 3 % de MeOH/CHCl₃) e o composto pretendido foi obtido. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 8,21 (1H, dd, J = 8,5, 1,3 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 8,5, 1,0 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 8,9, 2,7 Hz), 7,73 (1H, ddd, J = 8,5, 6,9, 1,3 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,55 (1H, ddd, J = 8,5, 6,9, 1,0 Hz), 7,34 (1H, br, s), 7,09 (1H, s), 7,01 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,65 - 4,55 (1H, m), 4,09 (3H, s), 4,06 - 3,96 (1H, m), 3,58 (1H, dt, J = 2,9, 12,7 Hz), 3,36 (1H, dt, J = 2,9, 12,7 Hz), 2,83 - 2,69 (2H, m), 2,26 - 2,12 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,10 - 2,00 (1H, m), 1,96 - 1,75 (2H, m). MS [M+H]⁺ = 460.

EXEMPLO 2

N-{1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro [croman-2,4'-piperidin]-6-il}-uréia



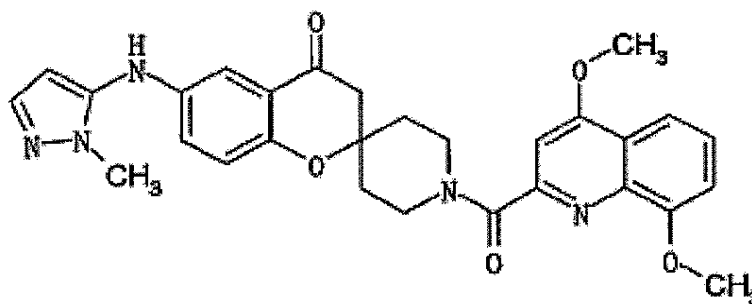
O composto do Exemplo de Referência 9 (1,35 g) foi dissolvido em 15 ml de THF; e 0,505 ml de NEt₃ e 669 mg de cloroformiato de 4-nitrofenila foram adicionados a este em ordem e agitados em temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada e 0,226 ml de amônia aquosa a 25 % foi adicionado ao filtrado e agitado durante a noite em temperatura ambiente. A solução de reação foi diluída com clorofórmio, lavada com água, secada em sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de camada fina em gel de sílica (CHCl₃/MeOH=7/1) para obter o composto pretendido como um sólido amorfo, amarelo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,59 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,6, 3,0 Hz), 7,50 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz),

7,16 (1H, s), 6,99 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,83 (2H, s), 4,21 - 4,36 (1H, m), 4,05 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,64 - 3,55 (1H, m), 3,46 - 3,32 (1H, m), 3,31 - 3,20 (1H, m), 2,84 (2H, s), 2,08 - 1,99 (1H, m), 1,91 - 1,84 (1H, m), 1,83 - 1,70 (2H, m). MS $[M+H]^+ = 491$.

5

EXEMPLO 3

1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)-amino]espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona

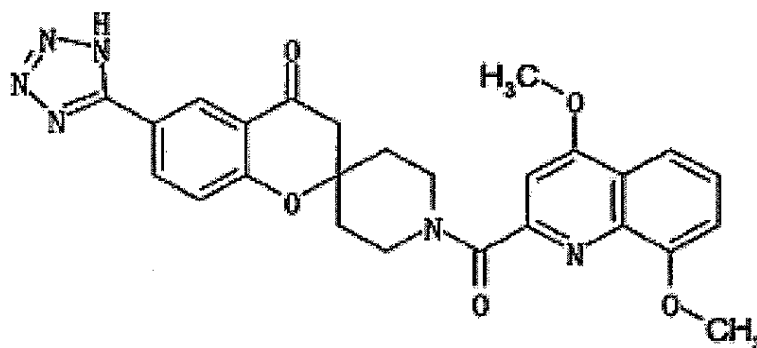


O composto de bromo (2,00 g) produzido no Exemplo de Referência 10, 5-amino-1-metil-1H-pirazol (456 mg), acetato de paládio (175 mg), 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenila (233 mg) e carbonato de cério (1,66 g) foram colocados em suspensão em 1,4-dioxano (20 ml) e aquecido sob refluxo a 120°C por 40 horas. O líquido de reação foi filtrado através de Celite®, o resíduo no Celite® igualmente lavado com clorofórmio e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna em gel de sílica (desenvolvido com solventes de acetato de etila/acetona = 6/4 e clorofórmio/metanol = 99/1 em ordem) para obter o composto pretendido como um sólido amorfo, amarelo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,77 (1H, dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz), 7,49-7,43 (2H, m), 7,22 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,17 (1H, s), 7,08 (1H, dd, $J = 7,8, 1,0$ Hz), 6,97 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,97 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 5,42 (1H, s), 4,60 - 4,52 (1H, m), 4,18 - 4,10 (1H, m), 4,07 (3H, s), 4,03 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,65 - 3,55 (1H, m), 3,40 - 3,29 (1H, m), 2,77 (1H, d, $J = 16,6$ Hz), 2,71 (1H, d, $J = 16,6$ Hz), 2,25 - 2,15 (1H, m), 2,10 - 2,02 (1H, m), 1,92 - 1,79 (2H, m). MS $[M+H]^+ = 528$.

EXEMPLO 4

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



A uma mistura de sal de potássio do ácido 4,8-dimetóxi-
5 quinolino-2-carboxílico (10,65 g, 38,5 mmoles, Exemplo de referência 9)
em DMF (100 ml) foi adicionado HCl 5,5 N em isopropanol (8,19 ml, 45
mmoles). A mistura foi envelhecida em temperatura ambiente por 20 - 35
minutos, seguido pela adição seqüencial de sal de cloridreto de 6-(1H-
10 tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidino]-4-ona (11,92 g, 36,3 mmoles,
Exemplo de referência 20), HOBT (5,84 g, 38,1 mmoles), DMF (enxágüe
de 5 ml) e trietil amina (7,59 ml, 54,5 mmoles). A mistura foi envelhecida
em temperatura ambiente por 20 minutos, depois 26 ml de água foram
adicionados durante o esfriamento com água gelada para mitigar a
exotermia, seguido pela adição de EDC-HCl (11 g, 57,4 mmoles) em
15 várias porções. O pH foi ajustado entre 5,8 e 6,1 e a reação foi
envelhecida em temperatura ambiente entre 75 minutos e durante a noite
até completar. 150 ml de água foram lentamente adicionados e a mistura
resultante foi envelhecida entre 22 - 26°C por 30 minutos a 1 hora. A
mistura foi filtrada, lavada com 60 ml de água, 60 ml de água/CH₃CN 1:1
20 e 60 ml de CH₃CN e secada a vácuo para dar o composto pretendido como
um sólido incolor. O produto pode ser ainda purificado pela dissolução
em metanol, aquecimento a 65°C, tratamento com HCl 6 N a 55°C,
reaquecimento a 65°C, depois, esfriamento a 25°C, tempo no qual a água

é adicionada e a mistura é esfriada de 0 a 2°C e envelhecida por 1 hora. A pasta resultante pode ser filtrada e lavada com metanol/água 1:1, depois secada. O sólido pode ser recolocado em suspensão em água, tratado com NaOH 2N para ajustar lentamente o pH para pH 5 por várias horas, depois
5 envelhecida em temperatura ambiente por 1 a 2 horas, filtrada, enxaguada com água e metanol e secada para dar o produto pretendido.

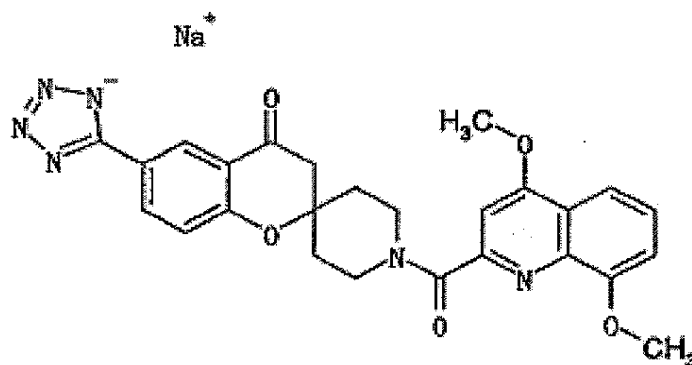
Alternativamente, cloridreto de 6-(1H-tetrazol-5-il)espiro-[croman-2,4'-piperidin]-4-ona (20,0 g, 56,5 mmoles), ácido 4,8-dimetóxi-quinolin-2-carboxílico (13,2 g, 56,5 mmoles), EDCI (11,9 g, 62,1 mmoles),
10 HOBT (9,44 g, 62,1 mmoles) e TEA (23,7 ml, 170 mmoles) foram colocados em suspensão em DMF (200 ml) a 0°C e agitada em temperatura ambiente por 3 dias. A mistura de reação foi vertida em H₂O (3L) – HCl 1N aq. (113 ml, 113 mmoles) e ainda agitada por 1 hora. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com H₂O para dar composto pretendido
15 bruto como um sólido marrom claro. Este sólido foi ainda lavado com EtOAc/MeOH (50 ml – 200 ml) para obter o composto pretendido como um sólido marrom claro.

Alternativamente, 195 mg de azida de sódio, 413 mg de cloridreto de trietilamina e 5 ml de DMF foram adicionados ao derivado
20 de nitrila (458 mg) produzido no Exemplo 16 e agitados a 100°C sob uma atmosfera de nitrogênio por 20 horas. Depois de esfriada, a mistura foi adicionada por 30 ml de água e 0,60 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio 5 N, depois a mistura foi lavada cinco vezes com clorofórmio (10 ml cada). 0,60 ml de ácido clorídrico 5 N foi adicionado à camada
25 aquosa e a mistura foi extraída com clorofórmio. O extrato foi lavado com salmoura saturada, secado em sulfato de sódio e concentrada. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia em gel de sílica (clorofórmio/metanol = 50/1 a 30/1, clorofórmio/metanol/ácido acético = 300/100/1), a fração contendo-o foi concentrada e éter etílico foi

adicionado ao resíduo. O material insolúvel resultante foi removido através de filtração, lavada com éter etílico e secada sob pressão reduzida para obter o composto pretendido como um pó amarelo claro. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,44 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,26 (1H, dd, $J = 8,6$, 2,3 Hz), 7,69 (1H, dd, $J = 8,4$, 1,1 Hz), 7,53 (1H, dd, $J = 8,4$, 7,8 Hz), 7,38 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,25 (1H, dd, $J = 7,8$, 1,1 Hz), 7,21 (1H, s), 4,38 - 4,30 (1H, m), 4,08 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,70 - 3,62 (1H, m), 3,52 - 3,43 (1H, m), 3,38 - 3,28 (1H, m), 3,02 (2H, s), 2,15 - 2,08 (1H, m), 1,99 - 1,82 (3H, m). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501$

EXEMPLO 5

Sal de sódio de 1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona

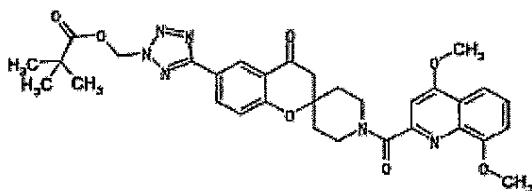


1.

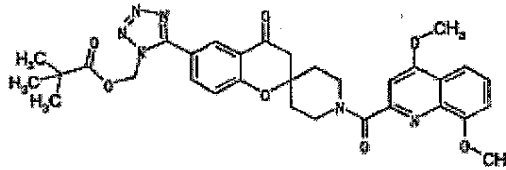
O composto obtido no Exemplo 4 (604 mg) foi colocado em suspensão em 30 ml de água e solução saturada de hidrogeno carbonato de sódio foi adicionada a este até a mistura resultante ficar clara. A solução obtida desse modo foi purificada através de cromatografia em octadecil-gel de sílica (água:água/acetonitrila = 1:1) para obter o composto pretendido como um pó marrom amarelado. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,32 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,16 (1H, dd, $J = 8,6$, 2,2 Hz), 7,68 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,52 (1H, dd, $J = 8,4$, 7,9 Hz), 7,23 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,19 (1H, s), 7,13 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 4,37 - 4,27 (1H, m), 4,07 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,69 - 3,58 (1H, m), 3,52 - 3,28 (2H, m), 2,93 (2H, s), 2,16 - 2,05 (1H, m), 1,99 - 1,75 (3H, m). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501$.

EXEMPLO 6

Pivalato de (5-{1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro-[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-2H-tetrazol-2-il)metila (isômero 2) pivalato de (5-{1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-2H-tetrazol-1-il)metila (isômero 1)



2-isômero



1-isômero

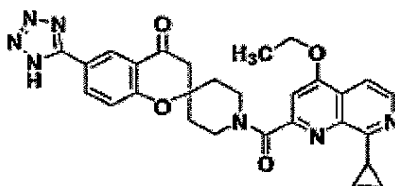
A uma solução agitada do sal de sódio (105 mg) obtida no Exemplo 18 em 1,0 ml de DMF, foi adicionado cloreto de pivaloiloimetila (35,6 µl) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi diluída com 20 ml de acetato de etila, lavada com água (4 vezes) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois secada em sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em gel de sílica (metanol/clorofórmio a 0,7 %) para obter o isômero 2 e o isômero 1. Isômero 2 (produto principal): $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,69 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,32 (1H, dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 1,0, 8,3$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 7,7, 8,3$ Hz), 7,20 (1H, s), 7,16 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,50 (2H, s), 4,64 - 4,56 (1H, m), 4,24 - 4,17 (1H, m), 4,08 (3H, s), 4,03 (3H, s), 3,68 - 3,59 (1H, m), 3,40 (1H, td, $J = 12,9, 2,8$ Hz), 2,88 (1H, d, $J = 16,6$ Hz), 2,81 (1H, d, $J = 16,6$ Hz), 2,28 - 2,20 (1H, m), 2,14 - 2,07 (1H, m), 2,01 - 1,88 (2H, m), 1,23 (9H, s); MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 615$.

Isômero 1 (produto secundário): $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,30 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,09 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,78 (1H, dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz), 7,48 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,20 (1H, s), 7,08 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,32 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 6,29 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 4,65 - 4,57 (1H, m), 4,28 - 4,20 (1H, m), 4,09 (3H, s), 4,04 (3H, s), 3,69 - 3,59 (1H, m),

3,40 (1H, td, $J = 12,8, 2,9$ Hz), 2,90 (1H, d, $J = 16,6$ Hz), 2,84 (1H, d, $J = 16,6$ Hz), 2,28 - 2,21 (1H, m), 2,14 - 2,07 (1H, m), 2,06 - 1,89 (2H, m), 1,28 (9H, s); MS $[M+H]^+ = 615$.

EXEMPLO 7

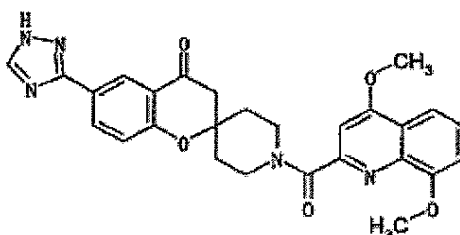
- 5 1'-[(8-ciclopropil-4-etóxi-1,7-naftiridin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)-espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona



- Ácido 8-ciclopropil-4-etóxi-1,7-naftiridino-2-carboxílico (28 mg), HOBT (23 mg), WSC (32 mg) trietilamina (23 μ l), DMF (0,6 ml) e água (0,2 ml) foram adicionados ao composto (45 mg) produzido no Exemplo de Referência 7 e agitados a 90°C por 30 minutos. A mistura foi diluída com água a 0°C e o sólido insolúvel resultante foi removido através de filtração. A torta de filtro foi colocada em suspensão e lavada com metanol e esta foi novamente removida através de filtração e secada sob pressão reduzida para obter o composto pretendido. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,44 - 8,39 (2H, m), 8,24 (1H, dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,37 - 7,33 (2H, m), 4,41 - 4,31 (3H, m), 3,80 - 3,70 (1H, m), 3,57 - 3,21 (3H, m), 3,01 (2H, s), 2,16 - 2,07 (1H, m), 2,01 - 1,82 (3H, m), 1,47 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,16 - 1,06 (4H, m). MS $[M+H]^+ = 526$.

EXEMPLO 8

- 20 1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona

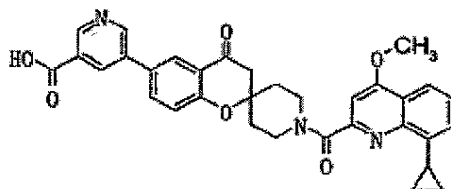


O composto pretendido foi obtido de acordo com o método do

Exemplo 1, mas usando-se sal de HCl de 6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona como material de partida. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,41 (1H, br, s), 8,39 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,21 (1H, dd, $J = 2,2, 8,5$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,52 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,19 (1H, s), 4,37 - 4,26 (11 - 1, m), 4,07 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,69 - 3,60 (1H, m), 3,52 - 3,37 (211, m), 2,97 (2H, s), 2,16 - 2,06 (1H, m), 1,98 - 1,78 (3H, m). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 500$.

EXEMPLO 9

Ácido 5-{1'-[(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro-
[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico

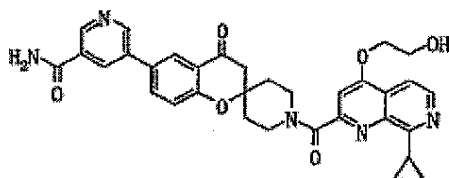


Di-cloridreto do ácido 5-{4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico (4,93 g, 12,0 mmoles), TEA (5,14 ml, 36,9 mmoles) foram colocados em suspensão em DMF (49 ml) e (8-ciclopropil-4-metóxi-quinolin-2-il)-imidazol-1-il-metanona (2,70 g, 9,22 mmoles) foi adicionada a esta na temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada a 70°C por 19 h. Depois esfriada até a temperatura ambiente, a mistura foi vertida em HCl aq. 1N (27,7 ml, 27,7 mmoles) em solução de H_2O (367 ml) e a suspensão foi agitada por 2 h. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com H_2O para dar o composto pretendido bruto como um sólido marrom claro. Este sólido foi lavado com EtOAc-MeOH (1:1), depois EtOH e secado para produzir o ácido 5-{1'-[(8-ciclopropil-4-metóxi-quinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-nicotínico como um sólido incolor. ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ : 9,08 (1,0H, d, $J = 2,4$ Hz), 9,03 (1,0H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,41 (1,0H, dd, $J = 2,0, 2,4$ Hz), 8,07 - 8,03 (2,0H, m), 7,94 (1,0H, dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz), 7,49 (1,0H, dd, $J = 8,3, 7,6$ Hz), 7,30 - 7,23 (2,011, m), 7,20 (1,0H, s), 4,40 - 4,33 (1,0H, m), 4,07 (3,0H, s), 3,94 - 3,87 (1,0H, m), 3,57 - 3,48

(1,011, m), 3,39 - 3,24 (1,0H, m), 3,11 - 3,04 (1,0H, m), 2,98 (2,0H, s), 2,15 - 2,07 (1,0H, m), 2,03 - 1,79 (3,0H, m), 1,10 - 1,04 (2,0H, m), 0,87 - 0,72 (2,0H, m). MS $[M+H]^+ = 564$.

EXEMPLO 10

5 5-(1'-{[8-ciclopropil-4-(2-hidroxietóxi)-1,7-naftiridin-2-il] carbonil}-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il)nicotinamida

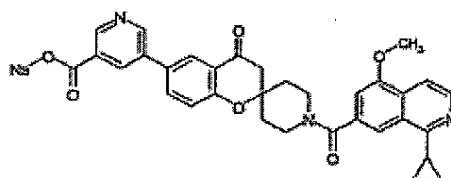


O composto pretendido foi produzido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo de referência 16, mas usando-se o di-
cloridreto 5-{4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotinamida e o ácido
10 8-ciclopropil-4-(2-hidróxi-etóxi)[1,7]naftiridino-2-carboxílico no lugar de di-
cloridreto de 5-{4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-nicotinato de
metila e ácido 1-ciclopropil-5-metoxiisquinolino-7-carboxílico. $^1\text{H-RMN}$
(400MHz, DMSO- d_6) δ : 8,99 (2,m, dd, $J = 10,6, 2,1$ Hz), 8,48 - 8,45 (1,0H,
m), 8,42 (1,0H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,28 (1,0H, br s), 8,11 (1,0H, d, $J = 2,4$ Hz),
15 8,06 (1,0H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,81 (1,0H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,64 (1,0H, br s),
7,38 (1,0H, s), 7,29 (1,0H, d, $J = 8,5$ Hz), 5,06 (1,0H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,39 -
4,30 (3,0H, m), 3,90 - 3,81 (2,0H, m), 3,80 - 3,70 (1,0H, m), 3,58 - 3,39
(2,0H, m), 3,37 - 3,27 (1,0H, m), 2,98 (2,0H, s), 2,17 - 2,06 (1,0H, m), 2,02 -
1,80 (3,0H, m), 1,19 - 1,02 (4,0H, m). MS $[M+H]^+ = 594$.

20

EXEMPLO 11

Sal de sódio do ácido 5-{1'-[(1-ciclopropil-5-metoxiisquinolin-7-il)-carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico

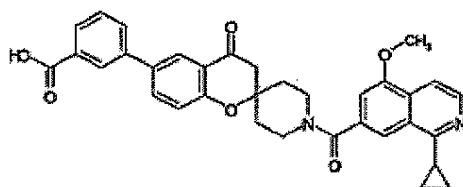


O éster etílico do ácido -{1'-[(1-ciclopropil-5-metóxi-

isoquinolin-7-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-nicotínico (1,80 g, 3,11 mmoles) foi colocado em suspensão em MeOH (18 ml) e THF (9 ml) e NaOH 1N (9,34 ml) foram adicionados a este. Depois agitados em temperatura ambiente por 5 h, HCl aq. 1N (6,23 ml) foi adicionado à mistura de reação e os solventes foram removidos a vácuo. O resíduo foi purificado pela cromatografia de coluna ODS (H₂O/MeOH = 100/0 a 60/40) para obter o sal de sódio do ácido 5-{1'-[(1-ciclopropil-5-metoxiisoquinolin-7-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico como um sólido incolor. ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8,92 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,76 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,36 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,31 - 8,28 (1H, m), 8,08 (1H, s), 8,00 - 7,96 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,19 (1H, s), 4,41 - 4,26 (1H, br m), 4,01 (3H, s), 3,60 - 3,46 (1H, br m), 3,39 - 3,27 (2H, br m), 2,97 - 2,87 (1H, m), 2,95 (2H, s), 2,19 - 2,02 (1H, br m), 2,02 - 1,72 (3H, m), 1,15 - 1,04 (4H, m); ESI-MS [M+Na]⁺ = 586. Ácido livre: ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ: 9,03 - 8,99 (2H, m), 8,40 - 8,37 (1H, m), 8,36 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,08 - 8,02 (3H, m), 7,73 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,25 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,19 (1H, s), 4,40 - 4,28 (1H, br m), 4,01 (3H, s), 3,64 - 3,18 (3H, m), 3,00 - 2,86 (1H, m), 2,96 (2H, s), 2,17 - 2,03 (1H, br m), 1,99 - 1,79 (3H, m), 1,16 - 1,01 (4H, m); MS [M+H]⁺ = 564.

EXEMPLO 12

Ácido 3-{1'-[(1-ciclopropil-5-metoxiisoquinolin-7-il) carbonil]-4-oxoespiro-[croman-2,4'-piperidin]-6-il}benzóico



O éster metílico do ácido 3-{1'-[(1-ciclopropil-5-metóxi-isoquinolin-7-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-benzóico (2,00 g, 3,47 mmoles) foi dissolvido em MeOH (20 ml), THF (10 ml) e NaOH aq. 1N (6 ml) foram adicionados a este. Depois agitados em

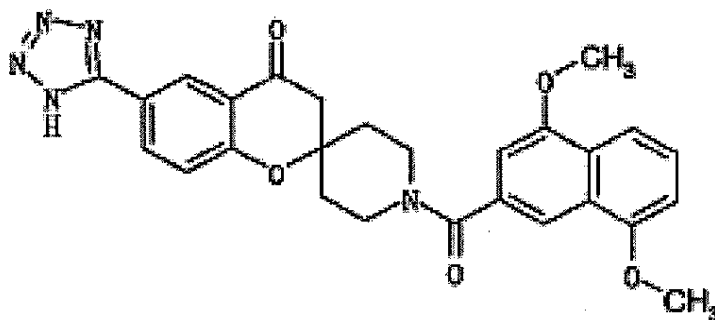
temperatura ambiente por 3 dias, a mistura de reação foi diluída com CHCl_3 , MeOH e HCl aq. 1N (6 ml). A camada aquosa foi extraída com CHCl_3 e a camada orgânica combinada foi secada em MgSO_4 . O dissecante foi removido através de filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão

5 reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (hexano/EtOAc = 5/5 a 0/10, depois CHCl_3 /MeOH = 10/0 a 88/12) para obter o composto pretendido como um sólido incolor. ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8,36 (1,0H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,13 (1,0H, s), 8,07 (1,0H, s), 7,99 - 7,94 (2,0H, m), 7,93 - 7,85 (2,0H, m), 7,74 (1,0H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,60 - 7,53

10 (1,0H, m), 7,23 (1,0H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,19 (1,0H, s), 4,43 - 4,25 (1,0H, br m), 4,01 (3,0H, s), 3,67 - 7,13 (3,0H, m), 2,98 - 2,87 (1,0H, m), 2,95 (2,0H, s), 2,18 - 2,05 (1,0H, br m), 2,00 - 1,78 (3,0H, m), 1,16 - 1,01 (4,0H, m). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 563$.

EXEMPLO 13

15 1'-(4,8-dimetóxi-2-naftoil)-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona

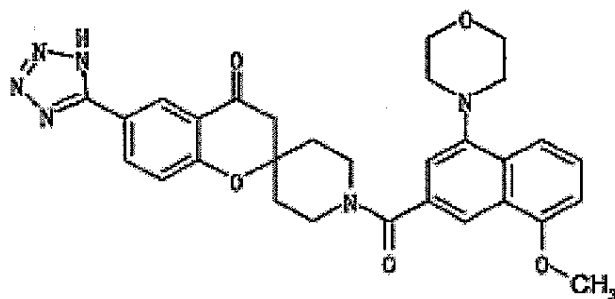


O composto foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7, usando-se ácido 4,8-dimetóxi-2-naftóico no lugar do ácido 8-ciclopropil-4-etóxi-1,7-naftiridino-2-carboxílico. ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8,41 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,23 (1H, dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 7,71 (1H, br s), 7,70 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,46 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,96 (1H, br s), 4,39 - 4,19 (1H, m), 3,98 (3H, s), 3,96 (3H, s), 3,63 - 3,20 (3H, m), 2,99 (2H, s), 2,13 - 1,73 (4H, m). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 500$.

20

EXEMPLO 14

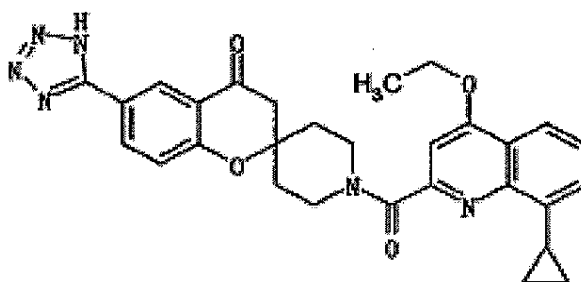
1'-(8-metóxi-4-morfolin-4-il-2-naftoil)-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona



O composto foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7, usando-se o ácido 4-morfolino-8-metóxi-2-naftóico no lugar de ácido 8-ciclopropil-4-etóxi-1,7-naftiridino-2-carboxílico. ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8,42 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,24 (1H, dd, J = 8,7Hz, 2,4Hz), 7,89 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,49 (1H, t, J = 8,3Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,11 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,3Hz), 4,33 - 4,31 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,85 (4H, s), 3,47 - 3,37 (4H, m), 3,03 - 2,99 (6H, m), 2,01 - 1,81 (4H, m). MS [M-H]⁻ = 553.

EXEMPLO 15

1'-[(4-etóxi-8-etilquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro-[croman-2,4'-piperidin]-4-ona

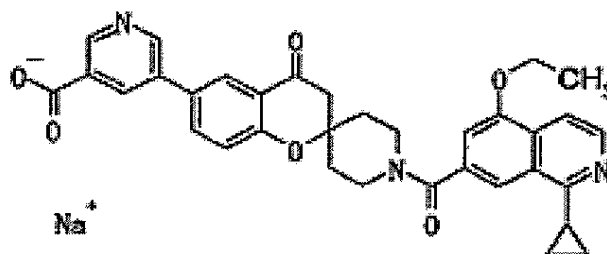


O composto foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 7, usando-se o ácido 8-ciclopropil-4-etoxiquinolono-2-carboxílico no lugar do ácido 8-ciclopropil-4-etóxi-1,7-naftiridino-2-carboxílico. ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8,42 (1H, d, J = 2,1Hz), 8,23 (1H, dd, J = 8,4Hz, 2,1Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8,4Hz, 2,6Hz), 7,48 (1H, t, J =

8,3Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,3Hz), 7,17 (1H, s), 4,35 - 4,33 (3H, m), 3,89 - 3,85 (1H, m), 3,52 - 3,49 (1H, m), 3,32 - 3,30 (1H, m), 3,09 - 3,05 (1H, m), 2,12 - 2,09 (1H, m), 1,98 - 1,87 (3H, m), 1,48 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,07 (2H, dd, J = 8,0Hz, 2,7Hz), 0,85 - 0,76 (2H, m). MS [M-H]⁻ = 523.

EXEMPLO 16

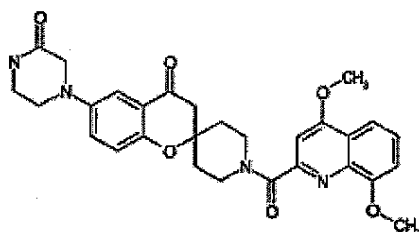
5-{1'-[(1-ciclopropil-5-etoxisoquinolin-7-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin-6-il]nicotinato de sódio



O composto foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo de referência 16 e Exemplo 11. O ácido 1-ciclopropil-5-etóxi-isoquinolino-7-carboxílico foi usado no lugar de ácido 1-ciclopropil-5-metóxi-isoquinolino-7-carboxílico. ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8,90 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,29 - 8,27 (1H, m), 8,05 (1H, br s), 7,99 - 7,95 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,23 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,17 (1H, br s), 4,32 (1H, br s), 4,26 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,59 - 3,44 (1H, m), 3,35 - 3,23 (2H, m), 2,95 - 2,86 (1H, m), 2,95 (2H, s), 2,16 - 1,78 (4H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,15 - 1,02 (4H, m). MS [M+H]⁺ = 578, [M+Na]⁺ = 600.

EXEMPLO 17

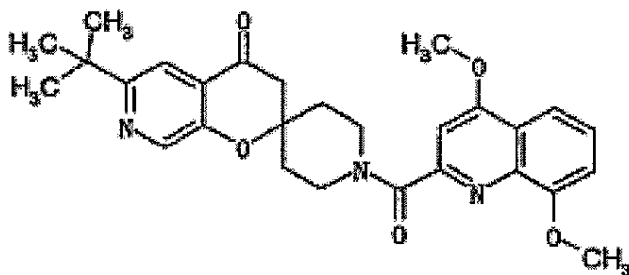
1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-(3-oxopiperazin-1-il)espiro-[croman-2,4'-piperidin]-4-ona



1'-[(4,8-Dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-[(4-hidroximetil)-3-oxopiperazin-1-ilespiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona (220 mg, 0,393 mmol) foi dissolvida em MeOH (10 ml) e NH₃ aq. a 28 % (5 ml) foi adicionado a este. Depois agitada for 11 h, os solventes foram removidos a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de camada fina em gel de sílica (apenas EtOAc, depois CHCl₃/MeOH = 9/1) para obter o composto pretendido como uma espuma amarela. ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ: 7,77 (1H, dd, J = 8,8, 1,2Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,8, 8,0Hz), 7,36 (1H, d, J = 3,2Hz), 7,19 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 8,8, 3,2Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,0, 1,2Hz), 6,99 (1H, d, 8,8Hz), 6,14 (1H, br s), 4,50 - 4,65 (1H, m), 4,10 - 4,20 (1H, m), 4,08 (3H, s), 4,03 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,50 - 3,60 (1H, m), 3,45 - 3,50 (2H, m), 3,30 - 3,45 (3H, m), 2,79 (1H, d, J = 16,8Hz), 2,74 (1H, d, J = 16,8Hz), 2,10 - 2,20 (1H, m), 2,00 - 2,10 (1H, m), 1,80 - 1,95 (2H, m). MS [M+H]⁺ = 531.

EXEMPLO 18

6'-terc-butil-1-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]espiro [piperidino-4,2'-pirano[2,3-c]piridin]-4'(3'H)-ona

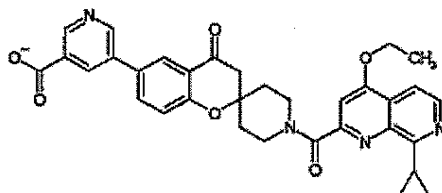


O composto foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 1, usando-se 6'-terc-butilespiro[piperidino-4,2'-pirano[2,3-c]piridin]-4'(3'H)-ona no lugar de N-(4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il)acetamida. ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ: 8,49 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8,0, 1,1 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,47 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,19 (1H, s), 7,08 (1H, dd, J = 8,0, 1,1 Hz), 4,65 - 4,57 (1H, m), 4,23 - 4,15 (1H, m), 4,08 (3H, s), 4,03 (3H, s), 3,66 - 3,33 (2H, m), 2,90 - 2,76

(2H, m), 2,24 - 1,83 (4H, m), 1,36 (9H, s). MS (M+H)⁺ = 490.

EXEMPLO 19

5-{1'-[8-ciclopropil-4-etóxi-1,7-naftiridin-2-il]carbonil}-4-oxoespiro
[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotinato de sódio



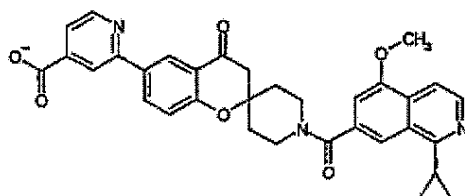
Na⁺

5 O composto foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo de referência 16 e Exemplo 1. O ácido 8-ciclopropil-4-etóxi-1,7-naftiridino-2-carboxílico foi usado no lugar do ácido 1-ciclopropil-5-metóxi-isoquinolino-7-carboxílico. ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8,91 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,41 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,30 - 8,28 (1H, m), 8,00 - 7,96 (2H, m), 7,71 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,36 (1H, s), 7,25 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,41 - 4,31 (1H, m), 4,37 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,79 - 3,71 (1H, m), 3,58 - 3,40 (2H, m), 3,39 - 3,27 (1H, m), 2,97 (2H, s), 2,16 - 2,09 (1H, m), 2,03 - 1,79 (3H, m), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,14 - 1,07 (4H, m). MS [M+Na]⁺ = 601.

15

EXEMPLO 20

2-{1'-[(1-Ciclopropil-5-metoxiisoquinolin-7-il)carbonil]-4-oxoespiro-
[croman-2,4'-piperidin]-6-il}isonicotinato de sódio



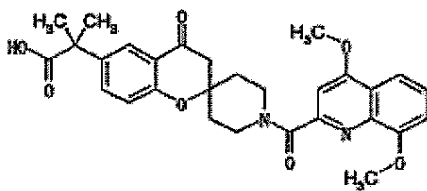
Na⁺

O composto foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo de referência 16 e Exemplo 11. O 2-[4-oxo-

espiro(cromano-2,4'-piperidin)-6-il]isonicotinato de metila foi usado no lugar de 5-[4-oxo-espiro(cromano-2,4'-piperidin)-6-il]nicotinato de metila. ^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6) δ : 8,54 (1H, dd, J = 4,9, 0,7 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,35 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,31 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,15 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,73 (1H, dd, J = 5,9, 0,7 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 4,9, 1,2 Hz), 7,22 - 7,18 (2H, m), 4,42 - 4,23 (1H, br m), 4,01 (3H, s), 3,64 - 3,43 (1H, br m), 3,38 - 3,23 (2H, m), 2,95 - 2,87 (1H, br m), 2,95 (2H, s), 2,16 - 2,04 (1H, br m), 2,01 - 1,80 (3H, m), 1,15 - 1,04 (4H, m). MS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 586$.

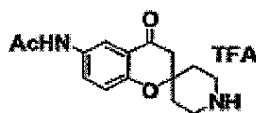
EXEMPLO 21

- 10 Ácido 2-{1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro [croman-2,4'-piperidin]-6-il}-2-metilpropanóico



- 15 Éster benzílico do ácido 2-{1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)-carbonil]-4-oxoespiro[cromano-2,4'-piperidin]-6-il}-2-metilpropanóico (830 mg) foi dissolvido em 25 ml de MeOH e hidrogenado a 1,5 atm em 100 mg de Pd/C a 10 % por 5 horas. A mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado e purificado em PTC de SiO₂ preparativa ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 10:1$) para dar o composto pretendido como um sólido amorfo incolor.

Exemplo de Referência 1: sal de TFA de N-{4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}acetamida.



- 20 Uma mistura de 24,8 g de 4-metoxiacetanilida, 37,3 ml de cloreto de acetila e 250 ml de CH_2Cl_2 foi submetida ao refluxo até que o sólido insolúvel foi dissolvido e depois esfriado a 0°C. 70,0 g de AlCl_3 foram adicionados, gradualmente, a este e depois a mistura foi aquecida sob refluxo por 5 horas. A mistura de reação foi vertida em 500 ml de água com gelo e

agitada por 30 minutos. O precipitado resultante foi coletado através de filtração, lavado com água e secado sob vácuo para obter 23,5 g de 5-acetilamino-2-hidroxiacetofenona. 9,96 g de N-Boc-piperidin-4-ona, 4,17 ml de pirrolidina e 75 ml de MeOH foram adicionados a 9,66 g do produto e aquecido sob refluxo por 13 horas. A mistura de reação foi concentrada, MeOH gelado foi adicionado ao resíduo e o sólido insolúvel foi removido através de filtração e secado sob vácuo para obter 16,3 g de N-{1¹-[(terc-butóxi)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}acetamida. O TFA (43 ml) esfriado a 0°C foi gradualmente adicionado a 16,1 g do produto e agitado em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e o TFA que ainda permaneceu neste, foi removido através de co-destilação com tolueno adicionado a este e 50 ml de Et₂O foram adicionados ao resíduo. O sólido insolúvel resultante foi removido através de filtração, lavado com Et₂O/EtOAc (1/2) e secado sob vácuo para obter o sal de TFA de N-{4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}acetamida.

Exemplo de Referência 2: Ácido 4,8-dimetoxiquinolino-2-carboxílico.

145,6 g de acetilenodicarboxilato de dimetila foram adicionados às gotas a uma solução de 123,15 g de 2-metoxianilina em MeOH (600 ml) a 0°C durante 30 minutos. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e a solução resultante foi adicionada a 700 ml de Ph₂O aquecido a 235°C (temperatura interna) durante 30 minutos. Isto foi então aquecida por um adicional de 30 minutos. Depois de esfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com 700 ml de tolueno e 700 ml de n-hexano e agitada a 0°C por 3 horas. O precipitado resultante foi removido através de filtração, lavado com MeOH e 134 g de éster metílico do ácido 4-hidróxi-8-metoxiquinolino-2-carboxílico foram obtidos como um sólido branco amarelado.

19,76 g de carbonato de potássio e 100 ml de DMF foram adicionados a 22,2 g do produto e depois 8,90 ml de iodeto de metila foram

adicionados a este e agitados durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com 200 ml de água e agitada a 0°C por 1 hora. O precipitado resultante foi removido através de filtração e secado a vácuo a 70°C para obter o éster metílico do ácido 4,8-dimetoxiquinolino-2-carboxílico. 15,3 g do produto foram dissolvidos em 400 ml de MeOH e 24,7 ml de NaOH 5 N aq foram adicionadas, às gotas, a este a 0°C e a mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Este foi esfriado a 0°C e 20,7 ml de NaOH 6 N aq foram adicionados, às gotas, a este e a solução de reação foi concentrada. Água e clorofórmio/MeOH misturados foram adicionados ao resíduo e agitados e a camada orgânica foi separada e secada em sulfato de sódio. Depois de concentrados, MeOH e n-hexano foram adicionados ao resíduo e o sólido insolúvel foi removido através de filtração para obter o composto pretendido como um sólido amarelo claro.

Exemplo de Referência 3: 6-bromo-1'-(terc-butoxicarbonil) espiro-[croman-2,4'-piperidin]-4-ona.

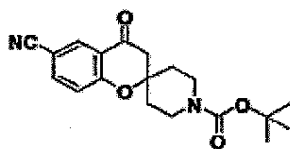
60 ml de MeOH, 7,97 g de N-Boc-piperidin-4-ona e 3,34 ml de pirrolidina foram adicionado a 8,60 g de 5-bromo-2-hidróxi-acetofenona colocada em um frasco de 200 ml equipado com um condensador e a mistura foi aquecida durante a noite sob refluxo. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em gel de sílica (eluído com n-hexano/EtOAc = 6/1) para obter o composto pretendido como um sólido amarelo claro.

Exemplo de Referência 4: Cloridreto de 6-bromoespiro [croman-2,4'-piperidin]-4-ona.

Uma mistura de 25,0 g de 5-bromo-2-hidroxiacetofenona, 25,0 g de N-Boc-piperidin-4-ona, 9,68 ml de pirrolidina e 250 ml de MeOH foi aquecida sob refluxo durante a noite. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi colocado em 300 ml de 1,4-dioxano e 100 ml de ácido clorídrico concentrado foram adicionados a

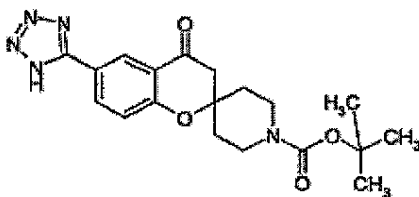
este e agitados em temperatura ambiente por 4 hora. A solução de reação foi vertida em água e agitada durante a noite. O precipitado resultante foi removido através de filtração, lavado com água e n-hexano e secado sob pressão reduzida para obter o composto pretendido como um sólido amarelo.

- 5 Exemplo de Referência 5: 6-ciano-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidino]-1'-carboxilato de terc-butila.



- Uma mistura de 6-bromo-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidino]-1'-carboxilato de terc-butila (143 g, 0,36 mol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (84,7 g, 0,72 mol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 g, 17 mmoles) e DMF seca (1 litro) foi agitada sob uma atmosfera de argônio a 90°C por 6 horas. A mistura resultante foi então esfriada, diluída com acetato de etila (1 litro) e lavada com amônia aquosa a 12 %, água e salmoura saturada na ordem. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e concentrada e o resíduo foi tratado com metanol e o sólido insolúvel resultante foi removido através de filtração e secado sob uma pressão reduzida para obter 6-ciano-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidino]-1'-carboxilato de terc-butila como um sólido incolor.
- 15

Exemplo de Referência 6: 4-oxo-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidino]-1'-carboxilato de terc-butila



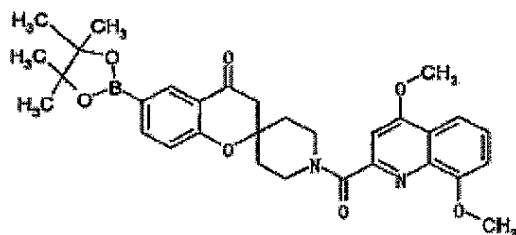
- 67,5 g de azida de sódio, 143 g de cloridreto de trietilamina e 1,2 litros de DMF seca foram adicionados ao composto de ciano (119 g) produzidos no Exemplo de Referência 5 e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 100°C por 12 horas. Depois de esfriada, a mistura de reação foi dividida entre ácido clorídrico 1 N (200 ml), água e acetato de
- 20

etila. A camada aquosa foi ainda extraída três vezes com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas em sulfato de sódio e concentradas. O resíduo foi triturado com metanol e o sólido insolúvel foi coletado através de filtração e secada sob pressão
 5 reduzida para obter 4-oxo-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidino]-1'-carboxilato de terc-butila como um sólido incolor.

Exemplo de Referência 7: 6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidino]-4-ona.

HCl 4 N-1,4-dioxano (200 ml) foi adicionado a 40,6 g de 4-
 10 oxo-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidino]-1'carboxilato de terc-butila produzidos no Exemplo de Referência 6 e agitados em temperatura ambiente por 5 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi triturado com metanol. O sólido insolúvel foi coletado através de filtração e
 15 secado sob pressão reduzida para obter 35,2 g de 6-(1H-tetrazol-5-il)-espiro[croman-2,4'-piperidino]-4-ona como um sólido incolor.

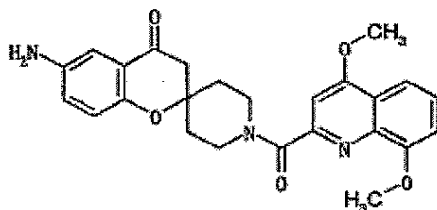
Exemplo de Referência 8: 1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona.



1,09 g de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano, 319 mg de PdCl₂(dppf), 433 mg de DPPF e 418 mg de KOAc
 20 foram adicionados à 6-bromo-1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)-carbonil]-espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona (2,00 g) obtidos no Exemplo 9 e aquecidos em 1,4-dioxano a 100°C. Depois de esfriada, a solução de reação foi concentrada e dividida entre CHCl₃ e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada e secada em sulfato de magnésio e o solvente foi
 25 evaporado. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de

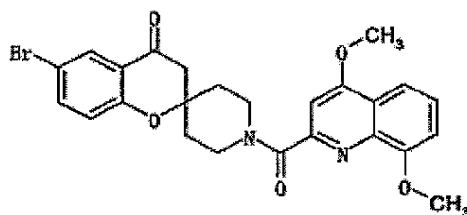
coluna em gel de sílica (n-hexano/AcOEt = 8/2, 1/1) para obter 1,12 g do composto pretendido.

Exemplo de Referência 9: 6-amino-1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)-carbonil]espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona



5 3,78 g de {1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il} carbamato de benzila foram dissolvidos em 20 ml de THF e 40 ml de MeOH e hidrogenado em 10 % Pd/C em temperatura ambiente. Pd/C foi removido através de filtração e o filtrado foi concentrado para obter o composto pretendido. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,77 (1H, dd, J = 8,5, 1,2 Hz), 7,47 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,17 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 7,8, 1,0 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,56 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,16 - 4,08 (1H, m), 4,08 (3H, s), 4,03 (3H, s), 3,63 - 3,53 (3H, m), 3,34 (1H, td, J = 12,8, 3,3 Hz), 2,76 (1H, d, J = 16,5 Hz), 2,70 (1H, d, J = 16,5 Hz), 2,20 (1H, dd, J = 13,9, 2,7 Hz), 2,05 (1H, dd, J = 13,9, 2,7 Hz), 1,88 - 1,78 (2H, m). MS [M+H]⁺ = 448.

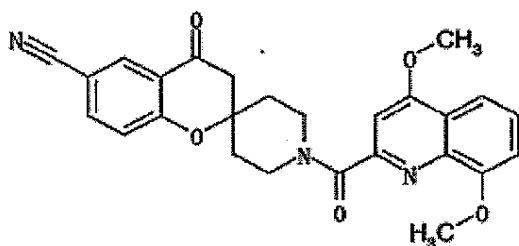
Exemplo de Referência 10: 6-bromo-1'-[4,8-dimetoxiquinolin-2-il)-carbonil]espiro[croman-2,4'-piperidin]-ona



O composto pretendido foi produzido de acordo com o método do Exemplo 1, mas usando-se, como material de partida, sal de HCl de 6-bromoespiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona no lugar de sal de TFA de 4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-ilacetamida. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)

δ : 8,00 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 8,4, 7,8$ Hz), 7,20 (1H, s), 7,09 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 4,55 - 4,65 (1H, m), 4,10 - 4,25 (1H, m), 4,09 (3H, s), 4,04 (3H, s), 3,50 - 3,70 (1H, m), 3,30 - 3,45 (1H, m), 2,83 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,75 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,15 - 2,30 (1H, m), 2,00 - 2,15 (1H, m), 1,80 - 2,00 (2H, m). MS $[M]^+ = 510$.

Exemplo de Referência 11: 1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidino]-6-carbonitrila.



118 mg de cianeto de zinco, 69,3 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e 3 ml de DMF foram adicionado a 511 mg do composto bromo obtido no Exemplo 9 e aquecidos sob uma atmosfera de nitrogênio a 80°C e a mistura de reação foi agitada por 39 horas. Depois de esfriada, a mistura de reação foi diluída com 30 ml de acetato de etila, lavada sucessivamente com amônia aquosa diluída, água e salmoura saturada, depois secada em sulfato de sódio e concentrada. Éter etílico foi adicionado ao resíduo resultante e o sólido insolúvel assim formado foi removido através de filtração. Este foi lavado com éter etílico e secado sob pressão reduzida para obter o composto pretendido como um sólido marrom-amarelado claro. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 8,20 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,74 (1H, dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz), 7,42 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 7,19 (1H, s), 7,13 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 4,63 - 4,54 (1H, m), 4,26 - 4,17 (1H, m), 4,08 (3H, s), 4,03 (3H, s), 3,64 - 3,52 (1H, m), 3,42 - 3,29 (1H, m), 2,88 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,81 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,23 - 2,13 (1H, m), 2,09 - 1,85 (3H, m). MS $[M+H]^+ = 458$.

Exemplo de Referência 12: Éster terc-butílico do ácido 5-bromo-nicotínico.

O ácido 5-bromo-nicotínico (20,2 g, 100 mmoles) foi

dissolvido em CHCl_3 (200 ml) e terc-BuOH (40 ml); e WSC (21,1 g, 110 mmoles) e DMAP (21,1 g, 110 mmoles) foram adicionados a este na ordem e agitados em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com clorofórmio, lavada com HCl 0,5N aq. (220 ml), HCl 0,5N aq. (100 ml), salmoura e secada em MgSO_4 e gel de sílica. Depois da filtração, os solventes foram removidos a vácuo para produzir éster terc-butílico do ácido 5-bromo-nicotínico como um sólido incolor. Este sólido foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Exemplo de Referência 13: éster terc-butílico do ácido 5-{1'- $\text{terc-butoxi-carbonil}$]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin-1-6-il]nicotínico.

$\text{terc-butil-6-bromo-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidino]-1'}$ -carboxilato (19,8 g, 50,0 mmoles), bis(pinacolato)diborano (14,0 g, 55,0 mmoles), Pd(OAc)_2 (560 mg, 2,50 mmoles), DPPF (2,77 g, 5,00 mmoles) e AcOK (5,82 g, 60,0 mmoles) foram colocados em suspensão em dioxano (250 ml) e aquecidos a 100°C por 10 horas. Depois do esfriamento até a temperatura ambiente, éster terc-butílico do ácido 5-bromo-nicotínico (14,2 g, 55,0 mmoles), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (5,78 g, 5,0 mmoles) e Na_2CO_3 2M aq. (125 ml, 250 mmoles) foram adicionado à mistura de reação; e depois aquecida a 100°C por 15 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e H_2O , a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada em MgSO_4 . Depois da filtração, os solventes foram removidos a vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica ($\text{hexano/EtOAc} = 10/0$ a $6/4$) e o sólido marrom obtido foi cristalizado a partir de EtOAc/hexano (1/1) para produzir o éster terc-butílico do ácido 5-{1'- $\text{terc-butoxicarbonil}$]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico como um sólido amarelo claro.

Exemplo de Referência 14: Di-cloridreto do ácido 5-{4-oxoespiro-[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico.

Éster terc-butílico do ácido 5-{1'- $\text{terc-butoxicarbonil}$]-4-

oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico (14,0 g, 28,3 mmoles) foi dissolvido em CHCl_3 (70 ml) e HCl 4N em dioxano (210 ml) foi adicionado a este e agitado em temperatura ambiente por 20 h. O precipitado resultante foi filtrado e lavado com CHCl_3 e Et_2O para produzir di-cloridreto do ácido 5-{4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico como um sólido incolor.

Exemplo de Referência 15: (8-Ciclopropil-4-metóxi-quinolin-2-il)-imidazol-1-il-metanona.

O ácido 8-ciclopropil-4-metóxi-quinolino-2-carboxílico (2,70 g, 11,1 mmoles) foi dissolvido em DMF (27 ml) e carbonil-diimidazol (2,33 g, 14,4 mmoles) foi adicionado a este, às porções. Depois, a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 h, H_2O (135 ml) foi adicionado, às gotas, a este a 0°C por 1 hora. O precipitado resultante foi filtrada e lavado com H_2O para produzir (8-ciclopropil-4-metóxi-quinolin-2-il)-imidazol-1-il-metanona como um sólido incolor.

Exemplo de Referência 16: Éster metílico do ácido 5''-{1'-[(1-ciclo-propil-5-metóxi-isoquinolin-7-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico

Ácido 1-ciclopropil-5-metóxi-isoquinolino-7-carboxílico (900 mg, 3,70 mmoles), di-cloridreto do éster metílico do ácido 5''-{4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico (1,89 g, 4,44 mmoles), EDCI (852 mg, 4,44 mmoles), HOBt (675 mg, 4,44 mmoles) e TEA (2,06 ml, 14,8 mmoles) foram colocados em suspensão em DMF (500 ml) e agitados em temperatura ambiente por 16 horas. Depois da remoção do solvente, o resíduo foi diluído com CHCl_3 e H_2O . A camada aquosa foi extraída com CHCl_3 e a camada orgânica combinada foi lavada com NaHCO_3 saturado aq. e salmoura, secada em MgSO_4 . O dissecante foi removido através de filtração e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (hexano/ EtOAc = 10/0 a 0/10) para obter o composto pretendido como uma

espuma amarela clara.

Exemplo de Referência 17: 8-Bromo-4-hidroxiquinolino-2-carboxilato de metila.

27 ml de acetilenodicarboxilato de dimetila foi adicionado a
5 uma solução de 34,4 g de 2-bromoanilina em 200 ml de MeOH colocada em
um frasco de 1 L em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante a
noite em temperatura ambiente. A mistura foi concentrada a vácuo para
produzir um óleo amarelo. O produto bruto foi adicionado a 200 ml de Ph₂O
colocado em um frasco de 1 L aquecido a 250°C. A mistura foi agitada por 15
10 minutos na mesma temperatura e depois esfriada até a temperatura ambiente.
200 ml de tolueno e 200 ml de hexano foram adicionados à mistura. A pasta
foi agitada por 1 hora com esfriamento a 0 grau C. O sólido resultante foi
filtrado, lavado com hexano e secada sob vácuo para produzir 8-bromo-4-
hidroxiquinolino-2-carboxilato de metila como um sólido branco amarelado.

15 Exemplo de Referência 18: 8-Bromo-4-metoxiquinolono-2-carboxilato de metila.

400 ml de DMF e 46,9 g de K₂CO₃ foram adicionados a 48,3 g
de 8-bromo-4-hidróxi-2-carboxilato de metila colocados em um frasco de 1 L
em temperatura ambiente e depois 21,6 ml de MeI foram adicionados a este.
20 A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi
diluída com 800 ml de água; a pasta foi esfriada em um banho de gelo e
agitada por 1 h. O precipitado foi filtrado, lavado com água e secado sob
vácuo para produzir 8-bromo-4-metoxiquinolono-2-carboxilato de metila
como um sólido branco amarelado.

25 Exemplo de Referência 19: Sal de potássio do ácido 4,8-dimetóxi-quinolino-2-carboxílico.

A uma solução de 250 ml de metanol e o-anisidina (30,0 g, 0.238 mol), esfriada de 3 a 6°C, foi adicionado, às gotas, acetileno dicarboxilato de dimetila (40,9 g, 0,288 mol) mantendo a temperatura a

menos do que cerca de 10 a 12°C. A pasta resultante foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, depois 170 ml de H₂O foram adicionados as gotas. A pasta resultante foi envelhecida de 2 a 2½ h, depois filtrada e lavada com 120 ml de metanol/H₂O (1:1). O sólido foi secado para dar o diéster, que
5 foi usado na etapa seguinte. Uma solução de 80 ml de reagente de Eaton (pentóxido de fósforo, solução a 7,7 % em peso em ácido metanossulfônico) foi aquecida a 50°C, depois 20 g do diéster (75,4 mmoles) foram adicionados em 4-5 porções durante 2 - 3½ h, mantendo a temperatura de reação entre 49 - 53°C. A reação foi envelhecida a 50°C de cerca de 3 a 4 h, depois esfriada
10 durante a noite. A mistura resultante foi adicionada a uma solução de 130 g de NaHCO₃ em 1 L de H₂O durante 1 h, mantendo a temperatura entre 17-22°C. A pasta resultante foi envelhecida por 1½ hora, depois filtrada, lavada com 170 ml de H₂O, e secada para dar a quinolinona. A solução de quinolinona (25,0 g, 0,107 mol) e iodeto de metila (10 ml, 0,161 mol) em 250 ml de DMF
15 foi aquecida a aproximadamente 37°C e K₂CO₃ pulverizado (22,2 g, 0,161 mol) foi adicionado. A reação foi envelhecida por 1 hora, depois 125 ml de H₂O foram adicionados e a mistura foi aquecida a 80°C por 10 a 12 h. A pasta resultante foi esfriada, filtrada, lavada com 150 ml de DMF e secada para dar o composto pretendido.

20 Exemplo de Referência 20: sal cloridreto de 6-(1H-tetrazol-5-il)espiro-[croman-2,4'-piperidino]-4-ona.

Uma mistura de 5-bromo-2-hidroxiacetofenona (104,35 g, 485,26 mmoles), N-Boc-piperidin-4-ona (98,62 g, 494,96 mmoles), 20 ml de pirrolidina (17,26 g, 242,63 mmoles) e 261 ml de MeOH foram aquecidos sob
25 refluxo até a reação se completar. A mistura foi esfriada, depois 87 ml de H₂O foram adicionados e a mistura foi filtrada e secada para dar 6-bromo-4-oxoespiro-[croman-2,4'-piperidino]-1'-carboxilato de terc-butila. Alternativamente, 10 ml de pirrolidina (121,31 mmoles) podem ser usados neste procedimento. A uma solução de 6 bromo-4-oxoespiro[croman-2,4'-

piperidino]-1'-carboxilato de terc-butila (6593 g, 16,6 moles) e DMF (33 L) foi adicionado $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1947 g, 16,6 moles) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (192 g, .17 mol). A pasta foi aquecida a 90°C por 3 horas, depois esfriada até a temperatura ambiente e filtrada. Água (16 L) foi adicionada ao filtrado. A pasta resultante
5 foi esfriada a 5°C, agitada por 1 hora e filtrada. O sólido foi lavado com DMF/água (2:1) e secado sob vácuo para dar 6-ciano-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidino]-1'-carboxilato de terc-butila. Uma solução de 23 g de 6-ciano-4-oxoespiro-[croman-2,4'-piperidino]-1'-carboxilato de terc-butila (67,17 mmoles), 13,10 g de azida de sódio (201,52 mmoles), 27,74 g de
10 cloridreto de trietilamina (201,52 mmoles) e 460 ml de DMF seca foi agitada sob uma atmosfera de nitrogênio a 100 °C por 12 horas. Depois do esfriamento até a temperatura ambiente, 506 ml de EtOAc foram adicionados, seguidos por 322 ml de HCl 1M (322 mmoles). Alternativamente, HCl 0,5M pode ser adicionado até pH = 3. As camadas resultantes foram separadas, a
15 camada orgânica foi lavada com água/metanol (115 ml/46 ml) e depois concentradas para dar 4-oxo-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidino]-1'-carboxilato de terc-butila. Uma solução de 5,08 g de 4-oxo-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro-[croman-2,4'-piperidino]-1'-carboxilato de terc-butila (13,18 mmoles), 8,8 ml de HCl 12 M (105,44 mmoles) e 8 ml de metanol foi
20 aquecida a 50°C até a reação se completar. A pasta resultante foi filtrada, lavada com 25 ml de metanol em temperatura ambiente e secada para dar o sal de cloridreto de 6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidino]-4-ona.
Exemplo de Referência 21: 8-Ciclopropil-4-metoxiquinolono-2-carboxilato de metila.

25 43,3 g de 8-bromo-4-metoxiquinolono-2-carboxilato de metila, 18,8 g de ácido ciclopropilborônico, 46,6 g de K_3PO_4 , 1,63 g de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 4,09 g de triciclo-hexilfosfina e 660 ml de tolueno foram colocados em um frasco de 2 L e purgados com gás nitrogênio. A mistura foi agitada por 30 minutos a 100°C, esfriada em um banho de gelo e filtrada por almofada de

celite. O filtrado foi concentrado a vácuo para produzir óleo marrom bruto e purificado por Biotage Si 75M para produzir sólido amarelo. O sólido foi lavado com hexano 200 ml e filtrado para produzir 8-ciclopropil-4-metoxiquinolino-2-carboxilato de metila como um sólido amarelo claro.

5 Exemplo de Referência 22: Ácido 8-ciclopropil-4-metoxiquinolino-2-carboxílico.

30,0 g de 8-ciclopropil-4-metoxiquinolino-2-carboxilato de metila, 250 ml de THF e 400 ml de MeOH foi colocado em frasco de 2 L e 46 ml de NaOH 5N aq. foram adicionados e agitados por 1 h. A mistura foi concentrada a vácuo e diluída com água. 46 ml de HCl 5N aq. foram adicionados com esfriamento em banho de gelo, extraídos com 500 ml de CHCl₃-MeOH (4-1), secados em Na₂SO₄ e filtrados. O filtrado foi concentrado para produzir um sólido amarelo. O sólido foi lavado com hexano-CHCl₃, filtrado e secado sob vácuo para produzir ácido 8- ciclopropil-4-metoxiquinolino-2-carboxílico.

A utilidade dos compostos da invenção como medicamentos é demonstrada, por exemplo, pelo seguinte exemplo de teste farmacológico.

ENSAIOS BIOLÓGICOS

20 A. Exemplo de Teste Farmacológico (teste de inibição de atividade de acetil CoA carboxilase (ACC))

Um composto de teste é dissolvido em sulfóxido de dimetila (DMSO) a uma concentração de 10 mM e depois diluída com DMSO para dar uma solução concentrada 100 vezes do composto comparado com concentração de ensaio alvo. O teste de inibição de atividade de enzima ACC é realizado de acordo com uma modificação de método Thampy & Wakil's (J. Biol. Chem., Vol. 260, pp. 6318-6323 (1985)). Concretamente, 0,8 µl do composto de teste diluído é adicionado a cada reservatório de placa de ensaio de 96 reservatórios (Perkin Elmer Opti Plate), depois 40 µl de uma solução de substrato (50 mM de *Hepes* sódico (pH 7,5), 2 mM de DTT, 10 mM de ATP,

500 μM de acetil CoA, 0,17 mM de $\text{NaH}[^{14}\text{C}]\text{O}_3$ (58 mCi/mmol, por Amersham), 8 mM de NaHCO_3) é adicionado a cada reservatório e 40 μl de uma solução de enzima (1 a 2 nM de ACC1 humano ou ACC2 humano, 50 mM *Hepes* sódico (pH 7,5), 2 mM de DTT, 40 mM de MgCl_2 , 40 mM de citrato de tripotássio, 1 mg/ml de albumina de soro fetal bovino) são adicionados a este. Depois, o lado superior da placa é lacrada e a placa é incubada com agitação moderada a 37°C por 40 minutos. Em seguida, 20 μl de HCl 1 N é adicionado a cada reservatório para interromper a reação de enzima e a placa de ensaio é agitada durante a noite para remover o $\text{NaH}[^{14}\text{C}]\text{O}_3$ não reagido. Em seguida, 100 μl de um cintilador (Perkin Elmer's Microscinti 40) são adicionados a cada reservatório e a placa é agitada, depois, a radioatividade do $[^{14}\text{C}]$ fixo é contada usando-se um contador de cintilação de microplaca (Perkin Elmer's Topcount), a radioatividade da qual representa a atividade de enzima em cada reservatório. As atividades de inibição de enzima ACC1 humana e ACC2 humana dos compostos de teste são calculadas, com base na radioatividade do reservatório adicionado pelo DMSO sem composto de teste como um controle.

Os compostos da invenção foram testados de acordo com este método e os compostos testados, todos inibiram tanto ACC1 quanto ACC2. Os resultados são mostrados na seguinte Tabela.

Inibição (%) por 1 μmol /litro de Produto Químico

Composto	ACC1 humano	ACC2 humano
Exemplo 3	100 %	99 %
Exemplo 5	97 %	99 %
Exemplo 7	99 %	97 %
Exemplo 8	101 %	100 %

Os compostos representativos da presente invenção, que incluem os compostos dos Exemplos 1-21 foram testados no ensaio acima e observados ter uma inibição percentual de mais do que ou igual a 50 % para



ACC1 e uma inibição percentual de mais do que ou igual a 50 % para ACC2 no teste de inibição de atividade de acetil CoA carboxilase (ACC) acima.

B. Efeito de inibidor de ACC1/2 duplo em peso corporal, massa de gordura, fígado gorduroso e níveis de glicose no plasma

5 O efeito de inibidor de ACC1/2 no peso corporal, massa de gordura, fígado gorduroso e nível de glicose no plasma pode ser determinado nos camundongos obesos induzidos por dieta de gordura alta ou KKAY diabético.

10 Os camundongos C57black/6J machos em aproximadamente 6 semanas de idade são individualmente alojados e mantidos em dieta de ração por 2 semanas antes do estudo. Depois, os camundongos são alimentados com uma dieta de 60 % de gordura por 5 semanas antes da dosagem. Aos camundongos (n = 8) na dieta de gordura alta são administrados doses por via oral com controle de veículo (0,5 % de solução de metilcelulose) ou um
15 inibidor de ACC1/2 (várias doses) por 6 semanas. O peso corporal é determinado em uma base diária e massa de gordura é medida por RMN semana sim, semana não. O teor de triglicerídeo hepático é determinado na semana 6. Os inibidores ACC1/2 eficazes resultam ganho de peso corporal reduzido, ganho de massa de gordura reduzido e teor de triglicerídeo hepático
20 reduzido nos camundongos C57black/6J machos tratados com inibidor de ACC1/2 em contraste ao grupo de controle de veículo.

Os camundongos KKAY machos em aproximadamente 8 semanas de idade são individualmente alojados e mantidos por 2 semanas antes do estudo. Aos camundongos (n = 10) são administradas doses por via
25 oral com controle de veículo (solução a 0,5 % de metilcelulose) ou um inibidor de ACC1/2 (várias doses) por 2 semanas. Na semana 2, sangue é coletado em 23 horas após a dose e concentração de glicose no plasma é determinada. Os inibidores ACC1/2 eficazes resultam em níveis de glicose no plasma reduzidos nos camundongos KKAY tratados com inibidor de ACC1/2

em contraste ao grupo de controle de veículo.

C. Estudo humano para efeito na absorção de alimento e níveis de glicose/insulina

800 pessoas com um BMI ≥ 30 que têm níveis de glicose no plasma no jejum prejudicados, tolerância a glicose prejudicada ou insulina sérica elevada, indicativo de um estado de resistência à insulina pré-diabético e que pode ter elevados níveis de glicose no soro, indicativo de diabetes tipo II, são advertidos para dieta e aumentar sua atividade física. Depois de um período de inserção de placebo de duas semanas, que inclui um programa padronizado de dieta, atividade física e mudanças no estilo de vida, os pacientes são randomizados em 2 grupos de tratamento: placebo; e uma dose eficaz de um composto da fórmula (1). O composto da fórmula (I) é dado uma vez ou mais por dia, como anteriormente determinado para se eficaz. Os pacientes são tratados por 6 meses, os pesos corporais são medidos quinzenalmente e o apetite, a fome, a saciedade são medidos semanalmente usando-se questionários padrão. Glicose de soro, níveis de insulina e peso corporal são determinados no dia 0, mensalmente e depois a dose final.

Os compostos eficazes resultam na perda de peso corporal ou em uma melhora nos níveis de insulina sérica, indicativo de sensibilidade à insulina melhorada ou níveis de glicose no sangue no jejum inferior.

Exemplo de Preparação de Formulação 1:

20,0 g do composto do Exemplo 1, 417 g de lactose, 80 g de celulose cristalina e 80 g de amido parcialmente alfatizado são misturados em um misturador na forma de V e 3,0 g de estearato de magnésio são adicionados a este e misturados. O pó de mistura é transformado em tablete de acordo com um método comum para obter 3000 tabletes cada um tendo um diâmetro de 7,0 mm e um peso de 150 mg.

Ingredientes do Tablete (150 mg)

	Composto do Exemplo 1	5,0 mg
	Lactose	104,25 mg
	Celulose cristalina	20,0 mg
5	Amido parcialmente alfatizado	20,0 mg
	Estearato de magnésio	0,75 mg

Exemplo de preparação de formulação 2:

10 10,8 g de hidroxipropil celulose 2910 e 2,1 g de polietileno glicol 6000 são dissolvidos em 172,5 g de água pura e 2,1 g de óxido de titânio é disperso neste, para preparar um revestimento líquido. Usando-se um revestidor mini alto, 2500 tabletes do Exemplo de Preparação 1 que é preparado separadamente é pulverizado com o revestimento líquido para obter tabletes revestidos de película cada um tendo um peso de 155 mg.

Ingredientes do Tablete (155 mg)

15	Tablete do Exemplo de Preparação 1	150 mg
	Hidroxipropil celulose 2910	3,6 mg
	Polietileno glicol 6000	0,7 mg
	Dióxido de titânio	0,7 mg

20 Embora a invenção seja descrita e ilustrada em referência a certas formas de realizações preferidas destas, aqueles habilitados na técnica avaliarão que várias mudanças, modificações e substituições podem ser feitas neste, sem divergir do espírito e do escopo da invenção. Por exemplo, as dosagens eficazes, outras que não as doses preferidas como apresentado aqui acima, podem ser aplicáveis como uma consequência das variações na

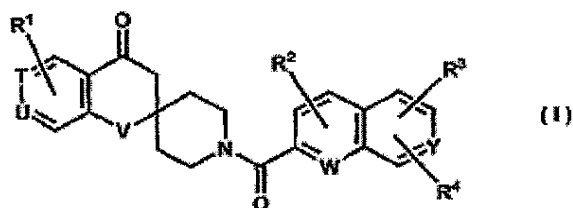
25 sensibilidade do paciente ou mamífero a ser tratado de obesidade, diabete, distúrbios relacionados à obesidade ou para outras indicações para os compostos da invenção indicados acima. Do mesmo modo, as respostas farmacológicas específicas observadas podem variar de acordo com, e dependendo do composto ativo particular selecionado ou se estão presentes

carregadores farmacêuticos, bem como o tipo de formulação e modo de administração utilizado e tais variações ou diferenças esperadas nos resultados são consideradas de acordo com os objetivos e formas de realização da presente invenção. Portanto, é pretendido que a invenção seja

5 limitada apenas pelo escopo das reivindicações que seguem e que tais reivindicações sejam interpretadas tão amplamente quanto for razoável.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou seu sal ou éster, caracterizado pelo fato de que é de uma fórmula (I):



em que:

5 R^1 representa um grupo de $-Q^1-N(R^a)-Q^2-R^b$, ou

alquila inferior opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de um grupo que consiste de um átomo halogênio, um hidróxi, alcóxi inferior e carboxila, ou

10 uma arila ou grupo heterocíclico opcionalmente substituído por um substituinte selecionado de um grupo que consiste de um átomo halogênio, hidroxila, oxo, alcanoilóxi inferior-alquila inferior, carboxila e um grupo de $-CO-N(R^c)R^d$;

15 R^2 , R^3 e R^4 , cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio, um átomo halogênio, hidroxila, ciclo-alquila inferior, alcóxi inferior, hidróxi-alcóxi inferior ou um grupo de $-N(R^e)R^f$;

Q^1 e Q^2 cada um, independentemente, representa uma ligação simples ou um grupo de $-CO-$;

20 R^a e R^b cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de $-N(R^1)R_j$, alquila inferior ou um grupo heteroaromático opcionalmente substituído por alquila inferior;

R^c , R^d , R^i e R_j cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio ou alquila inferior;

25 R^e e R^f cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio ou alquila inferior ou quando juntos, podem formar alquilenos inferior opcionalmente interrompido por um átomo de oxigênio;

T , U , W e Y cada um, independentemente, representa um

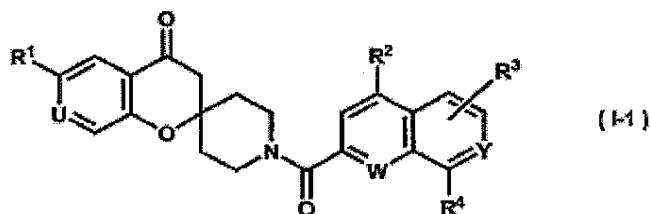
átomo de nitrogênio ou metina; e

V representa um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre.

2. Composto ou seu sal ou éster de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o grupo heterocíclico para R^1 é pirazolila, 1,2,4-triazolila, tetrazolila, piridila ou piperazinila, que podem ter um substituinte selecionado de um grupo que consiste de um átomo halogênio, hidroxila, oxo, alcanoióxi inferior-alquila inferior, carboxila e um grupo de $-CO-N(R^e)R^d$.

3. Composto ou seu sal ou éster de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o grupo heteroaromático para R^a e R^b é um grupo pirrolila ou pirazolila opcionalmente substituído por alquila inferior.

4. Composto ou seu sal ou éster de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pela fórmula (I-1):



em que:

R^1 representa um grupo de $-Q^1-N(R^a)-Q^2-R^b$, ou

alquila inferior opcionalmente substituída por um substituinte selecionado de um grupo que consiste de um átomo halogênio, hidróxi, alcóxi inferior e carboxila, ou

uma arila ou grupo heterocíclico opcionalmente substituído por um substituinte selecionado de um grupo que consiste de um átomo halogênio, hidroxila, oxo e um grupo de $-CO-N(R^e)R^d$;

R^2 , R^3 e R^4 cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio, um átomo halogênio, hidroxila, ciclo-alquila inferior, alcóxi inferior, hidróxi-alcóxi inferior ou um grupo de $-N(R^e)R^f$;

Q^1 e Q^2 cada um, independentemente, representa uma ligação simples ou um grupo de $-CO-$;

R^a e R^b cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de $-N(R^i)R_j$, ou

5 alquila inferior ou um grupo heteroaromático opcionalmente substituído por alquila inferior;

R^c , R^d , R^i e R_j cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio ou alquila inferior;

10 R^e e R^f cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio ou alquila inferior ou quando juntos, podem formar alquilenos inferior opcionalmente interrompido por um átomo de oxigênio;

U , W e Y cada um, independentemente, representa um átomo de nitrogênio ou metina.

15 5. Composto ou seu sal ou éster de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R^1 é acetilamino, carbamoilamino, 2-metil-3-pirazolilamino, 1-carbóxi-1-metiletila, terc-butila, 5-tetrazolila, 2-pivaloiloilometil-5-tetrazolila, 4-carbóxi-2-piridila, 5-carbóxi-3-piridila, 5-carbamoil-3-piridila ou 3-oxo-1-piperazinila.

20 6. Composto ou seu sal ou éster de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R^1 é tetrazolila ou piridila substituída por carboxila.

25 7. Composto ou seu sal ou éster de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R^2 e R^4 cada um, independentemente, representa um átomo de hidrogênio, um átomo halogênio, ciclo-alquila inferior, alcóxi inferior, hidróxi-alcóxi inferior ou um grupo de $-N(R^e)R^f$.

8. Composto ou seu sal ou éster de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R^2 é metóxi, etóxi, morfolino ou 2-hidroxi-2-metóxi, R^3 é um átomo de hidrogênio e R^4 é um átomo de hidrogênio, metóxi ou ciclopropila.

9. Composto ou seu sal ou éster de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste de:

- (1) N-{1'-[(4-metoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro [croman-2,4'-piperidin]-6-il}acetamida,
- 5 (2) N-{1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro [croman-2,4'-piperidin]-6-il}uréia,
- (3) 1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-[(1-metil-1H-pirazol-5-il-amino)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona,
- (4) 1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro-[croman-2,4'-piperidin]-4-ona,
- 10 (5) sal de sódio de 1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona,
- (6) pivalato de 5-{1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro-[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-2H-tetrazol-2-il)-metila,
- 15 (7) 1'-[(8-ciclopropil-4-etóxi-1,7-naftiridin-2-il)-carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona,
- (8) 1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona,
- (9) ácido 5-{1'-[(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico,
- 20 (10) 5-(1'-{[8-ciclopropil-4-(2-hidroxietóxi)-1,7-naftiridin-2-il]carbonil}-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il)nicotinamida,
- (11) sal de sódio do ácido 5-{1'-[(1-ciclopropil-5-metoxiisoquinolin-7-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}
- 25 nicotínico,
- (12) ácido 3-{1'-[(1-ciclopropil-5-metoxiisoquinolin-7-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}benzóico,
- (13) 1'-(4,8-dimetóxi-2-naftoil)-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro [croman-2,4'-piperidin]-4-ona,

(14) 1'-(8-metóxi-4-morfolin-4-il-2-naftoil)-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro-[croman-2,4'-piperidin]-4-ona,

(15) 1'-[(4-etóxi-8-etilquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro-[croman-2,4'-piperidin]-4-ona,

5 (16) 5-{1'-[(1-ciclopropil-5-etoxiisoquinolin-7-il)carbonil]-4-oxoespiro-[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotinato de sódio,

(17) 1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-(3-oxopiperazin-1-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona,

(18) 6'-terc-butil-1-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]espiro
10 [piperidino-4,2'-pirano[2,3-c]piridin]-4'(3'H)-ona,

(19) 5-{1'-[(8-ciclopropil-4-etóxi-1,7-naftiridin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro [croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotinato de sódio,

(20) 2-{1'-[(1-ciclopropil-5-metoxiisoquinolin-7-il)carbonil]-4-oxoespiro [croman-2,4'-piperidin]-6-il}isonicotinato de sódio, e

15 (21) ácido 2-{1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro-[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-2-metilpropanóico.

10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto ou seu sal ou éster como definido na reivindicação 1 e um aditivo farmaceuticamente
20 aceitável.

11. Agente terapêutico para síndrome metabólica, fígado gorduroso, hiperlipemia, obesidade, diabetes, bulimia, neoplasma maligno ou doenças infecciosas, caracterizado pelo fato de que compreende a composição farmacêutica como definida na reivindicação 10.

25 12. Uso do composto ou seu sal ou éster como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de síndrome metabólica, fígado gorduroso, hiperlipemia, obesidade, diabetes, bulimia, neoplasma maligno ou doenças infecciosas.

13. Composto ou seu sal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é 1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona.

5 14. Composto ou seu sal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é pivalato de (5-{1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro-[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-2H-tetrazol-2-il)-metila.

15 15. Composto ou seu sal ou éster de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é ácido 5-{1'-[(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-il) carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico.

16. Composto ou seu sal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é 1'-(8-metóxi-4-morfolin-4-il-2-naftoil)-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro-[croman-2,4'-piperidin]-4-ona.

15 17. Composto ou seu sal de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é 1'-[(4-etóxi-8-etilquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro-[croman-2,4'-piperidin]-4-ona.

RESUMO