



INPI
INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0917196-7

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0917196-7

(22) Data do Depósito: 21/08/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 10/11/2015

(51) Classificação Internacional: C07D 309/10; C07D 309/08; A61K 31/353; A61P 3/10; A61P 3/00.

(30) Prioridade Unionista: US 61/091,248 de 22/08/2008.

(54) Título: FORMA CRISTALINA DE UM COMPOSTO SENDO COMPLEXO DE (2S,3R,4R,5S,6R)- 2- (4-COLORO- 3- (4- (2- CICLOPROPOXIETÓXI) BENZIL)FENIL)- 6- (HIDROXIMETIL) TETRAIDRO- 2H-PIRAN- 3,4,5- TRIOL, BIS(L-PROLINA)

(73) Titular: THERACOS SUB, LLC, Pessoa Jurídica. Endereço: 225 CEDAR HILL STREET, SUITE 200, MARLBOROUGH, MASSACHUSETTS 01752, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US), Norte Americana

(72) Inventor: JASON LIOU; YUELIN WU; SHENGBIN LI; GE XU.

(87) Publicação PCT: WO 2010/022313 de 25/02/2010

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 12/11/2019, observadas as condições legais

Expedida em: 12/11/2019

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

“FORMA CRISTALINA DE UM COMPOSTO SENDO COMPLEXO DE (2S,3R,4R,5S,6R)- 2- (4- CLORO- 3- (4- (2- CICLOPROPOXIETÓXI) BENZIL)FENIL)- 6- (HIDROXIMETIL) TETRAIDRO- 2H- PIRAN- 3,4,5- TRIOL, BIS(L-PROLINA)”

5 REFERÊNCIAS CRUZADAS A PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício do nº de série US 61/091.248 depositado em 22 de agosto de 2008, o conteúdo é incorporado aqui por referência.

10 DECLARAÇÃO AOS DIREITOS DE INVENÇÕES FEITA
SOB PESQUISA E DESENVOLVIMENTO COM PATROCÍNIO FEDERAL
NÃO APLICÁVEL

Fundamentos da invenção

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, aproximadamente 150 milhões de pessoas em todo o mundo apresentam diabetes melito. As duas formas principais de diabetes são diabetes do tipo 1, em que o pâncreas falha em produzir insulina, e diabetes do tipo 2, em que o corpo falha em responder adequadamente à insulina produzida (resistência à insulina). Contribuindo por cerca de 90 % de todos os casos de diabetes, o diabetes do tipo 2 é de longe o mais comum. Em ambos os tipos de diabetes, a ausência de ação da insulina ou resposta apropriada à insulina resulta em níveis elevados de glicose no soro (hiperglicemia). Complicações sérias associadas com o diabetes incluem retinopatia (levando à deficiência visual ou cegueira), doença cardiovascular, nefropatia, neuropatia, úlceras e doença do pé diabético.

25 Correntemente indivíduos com diabetes do tipo 1 requerem terapia com insulina. Embora em muitos casos o diabetes do tipo 2 possa ser controlado com dieta e exercício, frequentemente requer-se também intervenção com drogas. Além da insulina, que é necessitada por cerca de um terço dos pacientes com diabetes do tipo 2, terapias antidiabéticas correntes

incluem biguanidas (que diminuem a produção de glicose no fígado e aumentam a sensibilidade à insulina), sulfoniluréias e meglitinidas (que estimulam a produção de insulina), inibidores de alfa-glucosidase (que desaceleram a absorção de amido e a produção de glicose), e tiazolidinadionas (que aumentam a sensibilidade à insulina). Estes medicamentos são frequentemente usados em combinação, e mesmo estes podem não proporcionar controle glicêmico adequado ou podem proporcionar efeitos secundários indesejáveis. Referidos efeitos secundários incluem acidose láctica (biguanidas), hipoglicemia (sulfoniluréias), e edema e ganho de peso (tiazolidinadionas). Portanto, são altamente desejados agentes antidiabéticos novos que proporcionam controle glicêmico aperfeiçoado e que não apresentem estes efeitos adversos.

Compostos que inibem SGLT, particularmente SGLT2, encontram-se correntemente sob avaliação clínica para uso como drogas antidiabéticas. Compostos previamente descritos como sendo úteis para inibir SGLT incluem derivados de C-glicosídeo (como aqueles descritos na US6414126, US20040138439, US20050209166, US20050233988, WO₂005085237, US7094763, US20060009400, US20060019948, US20060035841, US20060122126, US20060234953, WO₂006108842, US20070049537 e WO₂007136116), derivados de O-glicosídeos (como aqueles descritos na US6683056, US20050187168, US20060166899, US20060234954, US20060247179 e US20070185197), derivados de espiro-glicosídeos (descritos no WO₂006080421), derivados de cicloexano (como aqueles descritos no WO₂006011469), e derivados de tio-glucopiranosídeo (como aqueles descritos na US20050209309 e WO₂006073197). Adicionalmente aos agentes descritos nas referências indicadas, necessita-se de novos processos para a sua síntese que possam melhorar os rendimentos correntes e que proporcionem compostos em forma cristalina. Surpreendentemente, a presente invenção trata de referidas necessidades.

Breve resumo da invenção

A presente invenção proporciona métodos de preparar compostos apresentando um efeito inibitório sobre o cotransportador de glicose dependente de sódio SGLT. A invenção também proporciona formas cristalinas dos compostos e descreve adicionalmente composições farmacêuticas, intermediários sintéticos, e métodos de usar os compostos, independentemente ou em combinação com outros agentes terapêuticos, para tratar doenças e condições que são afetadas pela inibição do SGLT.

Breve descrição dos desenhos

10 A FIG. 1 é o método de síntese geral do Esquema I para a preparação de compostos da invenção.

A FIG. 2 é o padrão de difração de raios-X em pó para o complexo do Exemplo 5F da invenção.

15 A FIG. 3 é o espectro de calorimetria diferencial de varredura para o complexo do Exemplo 6 da invenção.

Descrição detalhada da invenção

Definições

20 Como usado aqui, o termo “halo” significa um radical de halogênio monovalente ou átomo selecionado dentre flúor, cloro, bromo e iodo. Grupos halo preferidos são flúor, cloro e bromo.

25 Como usado aqui, o termo “substituinte vantajoso” significa um grupo quimicamente e farmaceuticamente aceitável, i.e., uma porção que não interfere significativamente com a preparação, ou que nega a eficácia dos compostos inventivos. Referidos substituintes vantajosos podem ser selecionados rotineiramente por aqueles versados na arte. Substituintes vantajosos podem ser selecionados do grupo que consiste de halo, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₁-C₆ haloalquila, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ haloalcóxi, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₈ cicloalquenila, (C₃-C₈ cicloalquil)C₁-C₆ alquila, (C₃-C₈ cicloalquil)C₂-C₆ alquenila, (C₃-C₈ cicloalquil)C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₇

heterocicloalquila, (C₃-C₇ heterocicloalquil)C₁-C₆ alquila, (C₃-C₇ heterocicloalquil)C₂-C₆ alquenila, (C₃-C₇ heterocicloalquil)C₁-C₆ alcóxi, hidróxi, carbóxi, oxo, sulfanila, C₁-C₆ alquilsulfanila, arila, heteroarila, arilóxi, heteroarilóxi, aralquila, heteroaralquila, aralcóxi, heteroaralcóxi, nitro, ciano, amino, C₁-C₆ alquilamino, di-(C₁-C₆ alquil)amino, carbamoíla, (C₁-C₆ alquil)carbonila, (C₁-C₆ alcóxi)carbonila, (C₁-C₆ alquil)aminocarbonila, di-(C₁-C₆ alquil)aminocarbonila, arilcarbonila, ariloxicarbonila, (C₁-C₆ alquil)sulfonila, e arilsulfonila. Os grupos listados acima como substituintes vantajosos são como definido a seguir exceto que um substituinte vantajoso pode não ser ainda opcionalmente substituído.

Como usado aqui, exceto se indicado de outra forma, o termo "alquila" apenas ou em combinação refere-se a um radical hidrocarboneto alifático saturado monovalente apresentando o número indicado de átomos de carbono. O radical pode ser uma cadeia linear ou ramificada e, onde especificado, opcionalmente substituído por de um a três substituintes vantajosos como definido acima. Exemplos ilustrativos de grupos alquila incluem, embora sem limitação, metila, etila, n-propila, n-butila, n-pentila, n-hexila, isopropila, isobutila, isopentila, amila, s-butila, t-butila, t-pentila, n-heptila, n-octila, n-nonila, n-decila, n-dodecila, n-tetradecila, n-hexadecila, n-octadecila, n-eicosila e análogos. Grupos alquila preferidos incluem metila, etila, n-propila e isopropila. Substituintes vantajosos opcionais vantajosos incluem halo, metóxi, etóxi, ciano, nitro e amino.

Como usado aqui, exceto se indicado de outra forma, o termo "alquenila" apenas ou em combinação refere-se a um radical hidrocarboneto alifático monovalente apresentando o número indicado de átomos de carbono e pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono. O radical pode ser uma cadeia linear ou ramificada, na forma E ou Z, e onde especificado, opcionalmente substituído por de um a três substituintes vantajosos como definido acima. Exemplos ilustrativos de grupos alquenila incluem, embora

sem limitação, vinila, 1-propenila, 2-propenila, isopropenila, 1-butenila, 2-butenila, isobutenila, 2-metil-1-propenila, 1-pentenila, 2-pentenila, 4-metil-2-pentenila, 1,3-pentadienila, 2,4-pentadienila, 1,3-butadienila e análogos. Grupos alquenila preferidos incluem vinila, 1-propenila e 2-propenila.

5 Substituintes vantajosos opcionais preferidos incluem halo, metóxi, etóxi, ciano, nitro e amino.

Como usado aqui, exceto se indicado de outra forma, o termo "alquinila" sozinho ou em combinação refere-se a um radical hidrocarboneto alifático monovalente apresentando o número indicado de átomos de carbono e pelo menos uma tripla ligação carbono-carbono. O radical pode ser uma
10 cadeia linear ou ramificada e, onde especificado, opcionalmente substituído por de um a três substituintes vantajosos como definido acima. Exemplos ilustrativos de grupos alquinila incluem, embora sem limitação, etinila, 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-metil-
15 1-pentinila, 3-pentinila, 1-hexinila, 2-hexinila, 3-hexinila e análogos. Grupos alquinila preferidos incluem etinila, 1-propinila e 2-propinila. Substituintes vantajosos opcionais preferidos incluem halo, metóxi, etóxi, ciano, nitro e amino.

Como usado aqui, exceto se indicado de outra forma, o termo
20 "cicloalquila" sozinho ou em combinação refere-se a um radical hidrocarboneto saturado alicíclico monovalente apresentando três ou mais carbonos formando um anel carbocíclico e, onde especificado, opcionalmente substituído por de um a três substituintes vantajosos como definido acima. Exemplos ilustrativos de grupos cicloalquila incluem, embora sem limitação,
25 ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, ciclono-nila e análogos. Substituintes vantajosos opcionais preferidos incluem halo, metila, etila, metóxi, etóxi, ciano, nitro e amino.

Como usado aqui, exceto se indicado de outra forma, o termo "cicloalquenila" sozinho ou em combinação refere-se a um radical

hidrocarboneto alicíclico monovalente apresentando três ou mais carbonos formando um anel carbocíclico e pelo menos uma dupla ligação carbono-carbono e, onde especificado, opcionalmente substituído por de um a três substituintes vantajosos como definido acima.

5 Exemplos ilustrativos de grupos cicloalquenila incluem, embora sem limitação, ciclopentenila, cicloexenila e análogos. Substituintes vantajosos opcionais preferidos incluem halo, metila, etila, metóxi, etóxi, ciano, nitro e amino.

10 Como usado aqui, exceto se indicado de outra forma, os termos “alquileno”, “alquenileno”, “cicloalquileno” e “cicloalquenileno” referem-se a um radical hidrocarboneto divalente que é formado pela remoção de um átomo de hidrogênio de um radical alquila, alquenila, cicloalquila ou cicloalquenila, respectivamente, como estes termos são definidos acima.

15 Como usado aqui, o termo “(C₃-C₁₀ cicloalquileno)(C₁-C₆ alquileno)” refere-se a um radical hidrocarboneto divalente que é formado pela ligação de um radical C₃-C₁₀ cicloalquileno com radical C₁-C₆ alquileno, como estes termos são definidos acima.

20 Como usado aqui, exceto se indicado de outra forma, o termo “arila” sozinho ou em combinação refere-se a um radical hidrocarboneto aromático monovalente apresentando de seis a dez átomos de carbono formando um anel carbocíclico e, onde especificado, opcionalmente substituído por de um a três substituintes vantajosos como definido acima. Exemplos ilustrativos de grupos arila incluem, embora sem limitação, fenila, naftila, tetraidronaftila, indanila e análogos. Grupos arila preferidos são fenila e naftila, opcionalmente mono- ou dissustituídos por substituintes vantajosos
25 idênticos ou diferentes selecionados dentre halo, ciano, C₁-C₃ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, difluorometila, trifluorometila, C₁-C₃ alcóxi, difluorometóxi e trifluorometóxi.

Como usado aqui, exceto se indicado de outra forma, o termo

“heterocicloalquila” sozinho ou em combinação refere-se a um grupo cicloalquila como definido acima em que um ou mais carbonos no anel é/são substituídos por um heteroátomo selecionado dentre N, S e O. Exemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquila incluem, embora sem limitação,

5 pirrolidinila, tetraidrofurânila, piperazinila, tetraidropirânila, e análogos.

Como usado aqui, exceto se indicado de outra forma, o termo “heteroarila” sozinho ou em combinação refere-se a um radical heterocíclico aromático monovalente apresentando de dois a nove carbonos e de um a

10 quatro heteroátomos selecionados dentre N, S e O formando um anel bicíclico fundido ou monocíclico com de cinco a dez membros e, onde especificado, opcionalmente substituído por de um a três substituintes vantajosos como definido acima. Exemplos ilustrativos de grupos heteroarila incluem, embora sem limitação, piridila, piridazinila, pirazinila, pirimidinila, triazinila, quinolinila, isoquinolinila, quinoxalinila, quinazolinila, benzotriazinila,

15 benzimidazolila, benzopirazolila, benzotriazolila, benzisoxazolila, isobenzofurila, isoindolila, indolizinila, tienopiridinila, tienopirimidinila, pirazolopirimidinila, imidazopiridinas, benzotiaxolila, benzofuranila, benzotienila, indolila, isotiazolila, pirazolila, indazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirrolila, tiazolila,

20 furila, tienila e análogos. Anéis heteroarila monocíclicos com cinco ou seis membros incluem: piridila, piridazinila, pirazinila, pirimidinila, triazinila, isotiazolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirrolila, tiazolila, furila, tienila e análogos. Grupos heteroarila bicíclicos com de oito a dez membros

25 apresentando de um a quatro heteroátomos incluem: quinolinila, isoquinolinila, quinoxalinila, quinazolinila, benzotriazinila, benzimidazolila, benzopirazolila, benzotriazolila, benzisoxazolila, isobenzofurila, isoindolila, indolizinila, tienopiridinila, tienopirimidinila, pirazolopirimidinila, imidazopiridinila, benzotiaxolila, benzofuranila, benzotienila, indolila,

indazolila, e análogos. Substituições vantajosas opcionais preferidas incluem um ou dois substituintes idênticos ou diferentes selecionados dentre halo, ciano, C₁-C₃ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, difluorometila, trifluorometila, C₁-C₃ alcóxi, difluorometóxi e trifluorometóxi.

5 Como usado aqui, exceto se indicado de outra forma, os termos “alcóxi” e “alquilóxi” sozinho ou em combinação referem-se a um radical alifático da forma alquila-O—, sendo que alquila é como definido acima. Exemplos ilustrativos de grupos alcóxi incluem, embora sem limitação, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, butóxi
10 terciário, pentóxi, isopentóxi, neopentóxi, pentóxi terciário, hexóxi, isohexóxi, heptóxi, octóxi e análogos. Grupos alcóxi preferidos incluem metóxi e etóxi.

 Como usado aqui, exceto se indicado de outra forma, o termo “haloalquila” refere-se a um radical alquila como descrito acima substituído por um ou mais halogênios. Exemplos ilustrativos de grupos haloalquila
15 incluem, embora sem limitação, clorometila, diclorometila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, 2,2,2-tricloroetila e análogos.

 Como usado aqui, exceto se indicado de outra forma, o termo “haloalcóxi” refere-se a um radical alcóxi como descrito acima substituído por um ou mais halogênios. Exemplos ilustrativos de grupos haloalcóxi
20 incluem, embora sem limitação, trifluorometóxi, difluorometóxi e análogos.

 Como usado aqui, exceto se indicado de outra forma, o termo “aralquila” refere-se a um radical alquila de um a seis carbonos como descrito acima substituído por um grupo arila como descrito acima.

 Como usado aqui, exceto se indicado de outra forma, o termo
25 “heteroaralquila” refere-se a um radical alquila de um a seis carbonos como descrito acima substituído por um grupo heteroarila como descrito acima.

 Como usado aqui, exceto se indicado de outra forma, o termo “aralcóxi” refere-se a um radical alcóxi de um a seis carbonos como descrito acima substituído por um grupo arila como descrito acima.

Como usado aqui, exceto se indicado de outra forma, o termo “heteroaralcóxi” refere-se a um radical alcóxi de um a seis carbonos como descrito acima substituído por um grupo heteroarila como descrito acima.

5 Como usado aqui, exceto se indicado de outra forma, o termo “carbamoíla” refere-se a um radical monovalente da forma $-C(O)NH(R)$, sendo que R é hidrogênio, C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_3-C_6 cicloalquila, ou arila como estes termos são definidos acima.

10 Como usado aqui, exceto se indicado de outra forma, os termos “di- (C_1-C_3) alquilamino” e “di- (C_1-C_6) alquilamino” sozinho ou em combinação referem-se a um grupo amino que é substituído por dois grupos selecionados independentemente dentre C_1-C_3 alquila ou C_1-C_6 alquila, respectivamente.

15 Como usado aqui, os termos “tratar” e “tratamento” referem-se a retardar o início de, retardar ou reverter o progresso de, ou aliviar ou prevenir a doença ou condição a que o termo se aplica, ou um ou mais sintomas de referida doença ou condição.

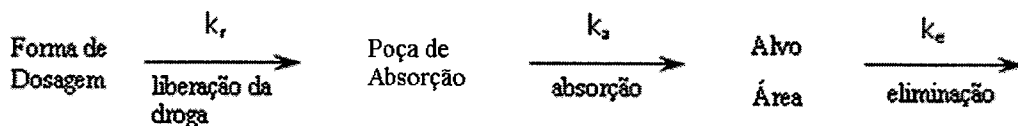
20 Como usado aqui, o termo “administrar” significa administração oral, administração como um supositório, contato tópico, administração intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intranasal ou subcutânea, ou a implantação de um dispositivo de liberação lenta, p. ex., uma bomba mini-osmótica, a um sujeito. A administração é por qualquer via incluindo a parenteral, e transmucosal (p. ex., oral, nasal, vaginal, retal, ou transdérmica). A administração parenteral inclui, p. ex., intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, subcutânea, 25 intraperitoneal, intraventricular, e intracraniana. Outros modos de fornecimento incluem, embora sem limitação, o uso de formulações liposômicas, infusão intravenosa, adesivos transdérmicos, e análogos.

Como usado aqui, o termo “pró-droga” refere-se a um composto precursor que, após a administração, libera o composto

biologicamente ativo in vivo via algum processo químico ou fisiológico (p. ex., uma pró-droga que, ao atingir o pH fisiológico ou através de ação enzimática, é convertida ao composto biologicamente ativo). Uma pró-droga propriamente dita pode não apresentar, ou possui, a atividade biológica desejada.

Como usado aqui, o termo “composto” refere-se a uma molécula produzida por qualquer meio incluindo, sem limitação, síntese in vitro ou geração in situ ou in vivo.

Os termos “liberação controlada”, “liberação prolongada”, “liberação estendida”, e “liberação temporizada” destinam-se a referir intercambiavelmente qualquer formulação contendo droga em que a liberação da droga não é imediata, i.e., com uma formulação de “liberação controlada”, administração oral não resulta em liberação imediata da droga na poça de absorção. Os termos são usados intercambiavelmente com “liberação não-imediata” como definido em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21a ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003). Como discutido aqui, liberação imediata e não-imediata pode ser definida cineticamente com referência à seguinte equação:



A “poça de absorção” representa uma solução da droga administrada em um sítio de absorção particular, e k_r , k_a e k_e são constantes de primeira ordem para (1) liberação da droga da formulação, (2) absorção, e (3) eliminação, respectivamente. Para formas de dosagem de liberação imediata, a constante de taxa para liberação de droga k_r é muito maior do que a constante de taxa de absorção k_a . Para formulações de liberação controlada, o oposto é verdadeiro, i.e., $k_r \ll k_a$, de tal forma que a taxa de liberação da droga da forma de dosagem é a etapa limitadora de taxa no fornecimento da droga à área-alvo.

Os termos “liberação prolongada” e “liberação estendida” são usados em seu sentido convencional com referência a uma formulação de droga que proporciona liberação gradual de uma droga ao longo de um período de tempo prolongado, por exemplo, 12 horas ou mais, e que, de preferência, embora não necessariamente, resulta em níveis sanguíneos substancialmente constantes de uma droga ao longo de um período prolongado.

Como usado aqui, o termo “liberação prolongada” refere-se a uma preparação farmacêutica que passa intacta através do estômago e dissolve-se no intestino delgado.

Geral

A presente invenção proporciona processos para a preparação de complexos intermediários que podem ser facilmente convertidos a compostos apresentando um efeito inibitório sobre o cotransportador de glicose dependente de sódio SGLT, de preferência, SGLT2. Em alguns casos, os complexos propriamente ditos apresentam atividade como inibidores de SGLT2. Alguns compostos de acordo com a presente invenção também apresentam um efeito inibitório sobre o cotransportador de glicose dependente de sódio SGLT1. Em virtude de sua capacidade de inibir SGLT, os compostos da presente invenção são vantajosos para o tratamento e/ou prevenção de qualquer uma e de todas as condições e doenças que são afetadas pela inibição da atividade de SGLT, particularmente atividade de SGLT2. Portanto, os complexos intermediários e compostos preparados por meio dos métodos aqui indicados são vantajosos para a prevenção e tratamento de doenças e condições, particularmente desordens metabólicas, incluindo mas sem limitação diabetes melito de tipo 1 e de tipo 2, hiperglicemia, complicações diabéticas (como retinopatia, nefropatia [p. ex., doença renal progressiva], neuropatia, úlceras, micro- e macroangiopatias, e doença do pé diabético), resistência à insulina, síndrome metabólica (Síndrome X),

hiperinsulinemia, hipertensão, hiperuricemia, obesidade, edema, dislipidemia, falha cardíaca crônica, aterosclerose e doenças relacionadas.

Os métodos da presente invenção são particularmente úteis porque representam um processo eficiente para a preparação de inibidores de SGLT2. Em contraste aos métodos descritos na US 2004/0138439, os métodos da presente invenção envolvem a redução de um intermediário seguido de formação de complexo com um aminoácido, sendo que o complexo é sólido, tipicamente cristalino, e pode ser formado em grande escala sem etapas intervenientes de proteção e desproteção. Removendo-se as etapas de proteção e desproteção, o produto final pode ser produzido com rendimento maior e na ausência de impurezas de solvente (p. ex., piridina) que são difíceis de remover com os processos conhecidos. Adicionalmente, evita-se contaminantes resultantes de desproteção incompleta (por exemplo, um intermediário mono-acetilado) que podem ser difíceis de remover. De uma maneira global, os presentes métodos proporcionam benefícios de rendimento incrementado, velocidade e custo reduzido (em virtude de um número reduzido de etapas) e consumo diminuído de solvente; e minimiza adicionalmente impurezas de solventes e intermediários aprisionados. Adicionalmente, a formação do complexo de Fórmula I pode ser realizada sem purificação do composto de Fórmula II.

A presente invenção também proporciona formas cristalinas de complexos de aminoácidos dos inibidores de SGLT2 parentais.

A presente invenção proporciona adicionalmente composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz de um composto ou mistura de compostos de acordo com a presente invenção, ou um sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável dos mesmos, em um veículo farmacêuticamente aceitável.

A presente invenção proporciona adicionalmente intermediários sintéticos e processos para a preparação dos compostos da

presente invenção.

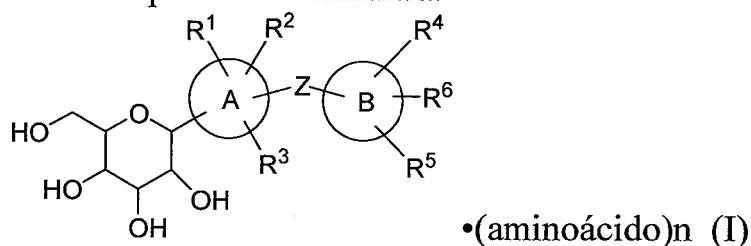
A presente invenção também proporciona métodos de uso dos compostos de acordo com a presente invenção, independentemente ou em combinação com outros agentes terapêuticos, para tratar doenças e condições que podem ser afetadas pela inibição de SGLT.

A presente invenção também proporciona métodos de uso dos compostos de acordo com a presente invenção para a preparação de um medicamento para tratar doenças e condições que podem ser afetadas pela inibição de SGLT.

Concretizações detalhadas

Compostos e Métodos preparativos

Em um aspecto, a presente invenção proporciona métodos para a preparação de um complexo de Fórmula I:



sendo que o subscrito n é 1 ou 2;

os anéis designados por A e B são, cada um, independentemente um sistema de anel aromático ou heteroaromático ou anel fundido, selecionado do grupo que consiste de benzeno, naftaleno, pirazol, oxazol, oxadiazol, imidazol, tiazol, tiadiazol, triazol, tiofeno, furano, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, benzotriazol, benzimidazol, indol, indazol, triazolopiridina, triazolopirimidina, purina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,5-naftiridina, 1,6-naftiridina, benzotiofeno, benzofurano e benzotiazol;

R^1 , R^2 e R^3 são, cada um, membros selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, halo, hidróxi, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquenila, C_2 - C_6 alquinila, C_3 - C_{10} cicloalquila, C_5 - C_{10}

cicloalquenila, C₁-C₆ alquilóxi, C₃-C₁₀ cicloalquilóxi, ciano e nitro, sendo que grupos ou porções alquila e cicloalquila são opcionalmente mono- ou polissubstituídos por flúor, ou quando R¹ e R² são ligados a dois átomos de C adjacentes, R¹ e R² são ligados opcionalmente entre si para formar uma ponte

5 C₃-C₅ alquilenio, C₃-C₅ alquenileno ou butadienileno, que opcionalmente é parcialmente ou completamente fluorada e é opcionalmente mono- ou dissubstituída por substituintes idênticos ou diferentes selecionados dentre cloro, hidróxi, C₁-C₃ alcóxi e C₁-C₃ alquila, e sendo que um ou dois grupos metileno são opcionalmente substituídos independentemente um do outro por

10 O, S, CO, SO, SO₂ ou NR^b, e sendo que um ou dois grupo metino são opcionalmente substituídos por N; ou opcionalmente, um ou mais de R¹, R² e R³ estão ausentes;

R⁴, R⁵ e R⁶ são, cada um, membros selecionados independentemente do grupo que consiste de hidrogênio, halo, ciano, nitro,

15 hidróxi, C₁-C₆ alquila, C₃-C₁₀ cicloalquila, C₁-C₃ alquilóxi e C₃-C₁₀ cicloalquilóxi, sendo que grupos ou porções alquila e cicloalquila são opcionalmente mono- ou polissubstituídos por flúor, ou quando R⁴ e R⁵ são ligados a dois átomos de C adjacentes, R⁴ e R⁵ são opcionalmente conjugados entre si para formar uma ponte C₃-C₅ alquilenio, C₃-C₅ alquenileno ou

20 butadienileno, que opcionalmente é parcialmente ou completamente fluorada e é opcionalmente mono- ou dissubstituída por substituintes idênticos ou diferentes selecionados dentre cloro, hidróxi, C₁-C₃ alcóxi e C₁-C₃ alquila, e sendo que um ou dois grupos metileno são opcionalmente substituídos independentemente um do outro por O, S, CO, SO, SO₂ ou NR^b, e sendo que

25 um ou dois grupo metino são opcionalmente substituídos por N; ou opcionalmente, um ou mais de R⁴, R⁵ e R⁶ estão ausentes;

opcionalmente, um de R³ e R⁶ é V W X Y, sendo que

V é um membro selecionado do grupo que consiste de oxigênio; enxofre; SO; SO₂; e uma ligação simples;

W é um membro selecionado do grupo que consiste de C₁-C₆ alquilenos, C₂-C₆ alquenilenos, C₂-C₆ alquinilenos, C₃-C₁₀ cicloalquilenos, C₅-C₁₀ cicloalquenilenos e (C₃-C₁₀ cicloalquilenos)(C₁-C₆ alquilenos) sendo que a porção C₃-C₁₀ cicloalquilenos liga-se a V e as porções C₁-C₆ alquilenos ligam-se a X, e sendo que grupos ou porções alquilenos, alquenilenos, alquinilenos, cicloalquilenos e cicloalquenilenos opcionalmente são parcialmente ou completamente fluorados e são opcionalmente mono- ou dissubstituídos por substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de cloro, hidróxi, C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ alcóxi, C₃-C₆ cicloalquila, C₃-C₆ cicloalquilóxi, C₅-C₁₀ cicloalquênila e C₅-C₁₀ cicloalquênilóxi, e em grupos ou porções cicloalquilenos e cicloalquenilenos um ou dois grupos metileno são opcionalmente substituídos independentemente um do outro por O, S, CO, SO, SO₂ ou NR^b, e um ou dois grupos metino são opcionalmente substituídos por N;

15 X é um membro selecionado do grupo que consiste de uma ligação simples; oxigênio; enxofre; NR^a, SO; e SO₂;

Y é um membro selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ haloalquila, C₁-C₆ hidroxialquila, C₂-C₆ alquênila, C₂-C₆ alquênila, C₃-C₁₀ cicloalquila, C₅-C₁₀ cicloalquênila, (C₃-C₁₀ cicloalquil)C₁-C₄ alquila, (C₅-C₁₀ cicloalquênil)C₁-C₃ alquila, (C₃-C₁₀ cicloalquil)C₂-C₄ alquênila, C₃-C₆ cicloalquilidenometila, (C₅-C₁₀ cicloalquênil)C₂-C₄ alquênila, (C₁-C₄ alquilóxi)C₁-C₃ alquila, (C₂-C₄ alquênilóxi)C₁-C₃ alquila, (C₃-C₁₀ cicloalquilóxi)C₁-C₃ alquila, (C₅-C₁₀ cicloalquênilóxi)C₁-C₃ alquila, (amino)C₁-C₃ alquila, (C₁-C₄ alquilamino)C₁-C₃ alquila, di-(C₁-C₃ alquilamino)C₁-C₃ alquila, (C₁-C₆ alquil)carbonil(C₁-C₃)alquila, (C₂-C₆ alquênil)carbonil(C₁-C₃)alquila, (C₂-C₆ alquênil)carbonil(C₁-C₃)alquila, (arilcarbonil)C₁-C₃ alquila, (heteroarilcarbonil)C₁-C₃ alquila, (C₁-C₆ alquilsulfonil)C₁-C₃ alquila, (C₂-C₆ alquênilsulfonil)C₁-C₃ alquila, (C₂-C₆ alquênilsulfonil)C₁-C₃ alquila,

(arilsulfonil)C₁-C₃ alquila, (heteroarilsulfonil)C₁-C₃ alquila, (C₁-C₆ alquil)aminocarbonil(C₁-C₃)alquila, (C₂-C₆ alquenil)aminocarbonil(C₁-C₃)alquila, (C₂-C₆ alquinil)aminocarbonil(C₁-C₃)alquila, (arilaminocarbonil)C₁-C₃ alquila, (heteroarilaminocarbonil)C₁-C₃ alquila, (C₁-C₆ alquil)carbonila, (C₂-C₆ alquenil)carbonila, (C₂-C₆ alquinil)carbonila, arilcarbonila, heteroarilcarbonila, (C₁-C₆ alquil)sulfonila, (C₂-C₆ alquenil)sulfonila, (C₂-C₆ alquinil)sulfonila, arilsulfonila, heteroarilsulfonila, C₁-C₆ alquilsulfinila, arilsulfinila, heteroarilsulfinila, (C₁-C₆ alquil)aminocarbonila, (C₂-C₆ alquenil)aminocarbonila, (C₂-C₆ alquinil)aminocarbonila, arilaminocarbonila, heteroarilaminocarbonila, (C₁-C₆ alquilsulfinil)C₁-C₃ alquila, (arilsulfinil)C₁-C₃ alquila, (heteroarilsulfinil)C₁-C₃ alquila, sendo que grupos ou porções alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila e cicloalquenila são opcionalmente parcialmente ou completamente fluoradas e são opcionalmente mono- ou dissubstituídas por substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de cloro, hidróxi, C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ alcóxi, C₃-C₆ cicloalquila, C₃-C₆ cicloalquilóxi, C₅-C₁₀ cicloalquenila, C₅-C₁₀ cicloalquenilóxi, e NR^bR^c, e em grupos ou porções cicloalquila e cicloalquenila um ou dois grupos metileno são opcionalmente substituídos independentemente um do outro por O, S, CO, SO, SO₂ ou NR^b, e um ou dois grupos metino são opcionalmente substituídos por N, sendo que o heterociclo formado por referida substituição opcional é diferente de heteroarila;

Z é um membro selecionado do grupo que consiste de oxigênio; enxofre; SO; SO₂; 1,1-ciclopropileno; carbonila; e metileno opcionalmente substituído por de um a dois substituintes selecionados independentemente dentre halo, hidróxi, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₆ cicloalquila e C₃-C₆ cicloalquilóxi;

R^a é um membro selecionado independentemente do grupo que consiste de H, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila e (C₁-C₄ alquil)carbonila,

sendo que grupos ou porções alquila e cicloalquila are opcionalmente parcialmente ou completamente fluoradas;

cada R^b é um membro selecionado independentemente do grupo que consiste de H, C_1 - C_4 alquila e (C_1 - C_4 alquil)carbonila, sendo que grupos ou porções alquila são opcionalmente parcialmente ou completamente fluoradas;

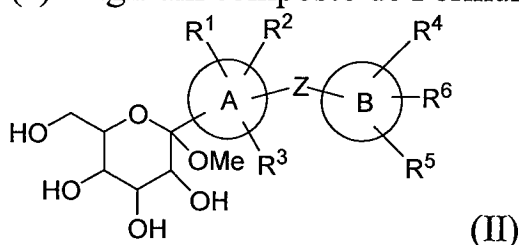
cada R^c é um membro selecionado independentemente do grupo que consiste de H, C_1 - C_4 alquila, C_3 - C_6 cicloalquila, CHR^dR^e , SO_2R^d , $C(O)OR^d$ e $C(O)NR^dR^e$, sendo que grupos alquila e cicloalquila opcionalmente são parcialmente ou completamente fluoradas; e

R^d e R^e cada um, representam independentemente H ou C_1 - C_6 alquila, sendo que grupos alquila opcionalmente são parcialmente ou completamente fluorados;

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos;

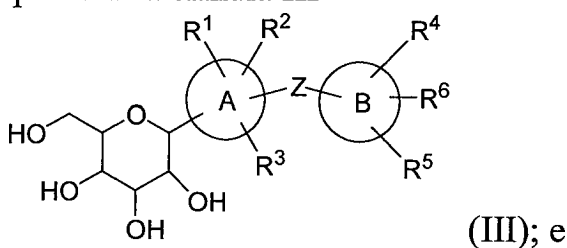
compreendendo:

(a) reagir um composto de Fórmula II



(II)

com um agente redutor na presença de um grupo ativador para formar um composto de Fórmula III



(III); e

(b) contactar referido composto de Fórmula III com um aminoácido para formar referido complexo de Fórmula I;

sendo que etapas (a) e (b) são realizadas sem purificação de

referido composto de Fórmula III e sendo que etapas (a) e (b) são realizadas sequencialmente sem uma etapa interveniente de proteção ou desproteção.

O estilo usado acima e a seguir, em que uma ligação de um substituinte em um grupo fenila é mostrada terminando próximo do centro do
5 anel fenila, indica, exceto se indicado de outra forma, que este substituinte pode ser ligado em qualquer posição livre do grupo fenila portando um átomo de hidrogênio.

A presente invenção inclui todos os tautômeros e estereoisômeros de compostos de Fórmula I, II e III, seja em mistura ou em
10 forma pura ou substancialmente pura. Os compostos da presente invenção podem apresentar centros assimétricos nos átomos de carbono, e portanto os compostos de Fórmula I podem existir em formas diaestereoméricas ou enantioméricas ou misturas das mesmas. Todos os isômeros conformacionais (p. ex., isômeros cis e trans) e todos os isômeros ópticos (p. ex., enantiômeros
15 e diaesterômeros), racêmicos, diastereoméricos e outras misturas de referidos isômeros, e também solvatos, hidratos, isomórficos, polimórficos e tautômeros encontram-se dentro do escopo da presente invenção. Compostos preparados de acordo com a presente invenção podem ser preparados usando diaestereômeros, enantiômeros ou misturas racêmicas como materiais de
20 partida. Adicionalmente, produtos diaestereoméricos e enantioméricos podem ser separados por meio de cromatografia, cristalização fracionada ou outros métodos conhecidos por aqueles com prática na arte.

A presente invenção também proporciona métodos para preparar pró-drogas de compostos de Fórmula I. Pró-drogas de compostos da
25 invenção incluem, embora sem limitação, ésteres carboxilato, ésteres carbonato, hemi-ésteres, ésteres de fósforo, nitro ésteres, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, compostos azo, fosfamidas, glicosídeos, éteres, acetais, e cetais. Ésteres de pró-drogas e carbonatos podem ser formados, por exemplo, reagindo-se um ou mais grupos hidroxila de

compostos de Fórmula I com reagentes de acilação substituídos por alquila, alcóxi ou arila usando-se métodos conhecidos por aqueles com prática na arte para produzir metil carbonatos, acetatos, benzoatos, pivalatos e análogos. Exemplos ilustrativos de ésteres de pró-drogas dos compostos da presente

5 invenção incluem, embora sem limitação, compostos de Fórmula I apresentando uma porção carboxila sendo que o hidrogênio livre é substituído por C₁-C₄ alquila, C₁-C₇ alcanoiloximetila, 1-((C₁-C₅)alcanoilóxi)etila, 1-metil-1-((C₁-C₅)alcanoilóxi)-etila, C₁-C₅ alcoxycarboniloximetila, 1-((C₁-C₅)alcoxycarbonilóxi)etila, 1-metil-1-((C₁-C₅)alcoxycarbonilóxi)etila, N-((C₁-C₅)alcoxycarbonil)aminometila, 1-(N-((C₁-C₅)alcoxycarbonil)amino)etila, 3-ftalidila, 4-crotonolactonila, gama-butirolacton-4-ila, di-N,N-(C₁-C₂)alquilamino(C₂-C₃)alquila (p. ex., beta-dimetilaminoetila), carbamoil-(C₁-C₂)alquila, N,N-di(C₁-C₂)alquilcarbamoil-(C₁-C₂)alquila e piperidino-, pirrolidino- ou morfolino(C₂-C₃)alquila. Modificações de oligopeptídios e

10 derivados de polímeros biodegradáveis (como descrito, por exemplo, em Int. J. Pharm. 115, 61-67, 1995) encontram-se dentro do escopo da invenção. Métodos para selecionar e preparar pró-drogas vantajosas são proporcionados, por exemplo, nas seguintes obras: T. Higuchi e V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", vol. 14, ACS Symposium Series, 1975; H. Bundgaard,

20 "Design of Prodrugs", Elsevier, 1985; e "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward Roche, American Pharmaceutical Association e Pergamon Press, 1987.

O método da presente invenção deriva-se da verificação surpreendente de que complexos de aminoácidos de Fórmula I podem ser

25 preparados e isolados, tipicamente como sólidos cristalinos sem etapas de proteção e desproteção após a redução de um composto de Fórmula II a um composto de Fórmula III. Adicionalmente, o método pode ser aplicado a misturas de reação brutas, sendo que compostos de Fórmula III são tratados com um aminoácido para formar o complexo desejado, sem purificação do

composto de Fórmula III.

Referindo agora aos métodos inventivos, compostos de Fórmula II podem servir como materiais de partida e podem ser obtidos por meio de métodos conhecidos por aqueles com prática na arte (ver, por exemplo, US 2008/0004336, WO 2008/002824, US 2006/0258749, US 2005/0209166, US 2004/0138439, US 2003/0064935, USSN 12/060,767, e US 2009/0118201 e como proporcionado nos Exemplos abaixo. De preferência, os compostos de Fórmula II são proporcionados como sólidos, embora óleos e soluções dos compostos também sejam vantajosos.

Na etapa (a), os compostos de Fórmula II são reagidos com um agente redutor na presença de um grupo ativador para formar um composto de Fórmula III. De uma maneira geral, o agente redutor é um agente redutor de silano, mais particularmente um hidreto de alquilsilila, como trietilsilano ou triisopropilsilano. A reação é realizada tipicamente na presença de um agente ativador, como um ácido de Lewis, preferindo-se $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (eterato de trifluoreto de boro).

Um versado na técnica será capaz de perceber que é possível usar uma variedade de condições para a redução de compostos de Fórmula II a compostos de Fórmula III. De uma maneira geral, as reações são realizadas em solventes apróticos compatíveis, como diclorometano, acetonitrila, dicloroetano, clorofórmio e tolueno, e também como misturas de solventes. Em determinadas concretizações preferidas, o material de partida (compostos de Fórmula II) em solvente é resfriado a 0°C ou menos e o agente redutor e agente ativador são adicionados gradualmente ao material de partida. O agente redutor e agente ativador são adicionados em excesso (de 1,1 equivalentes a cerca de 6 equivalentes baseado na quantidade do composto de Fórmula II), tipicamente um excesso de 20 %, 40 %, 80 %, 100 %, 200 %, 300 % ou 400 %, ou mais. A reação pode ser agitada com resfriar ou pode ser aquecida gradualmente (geralmente à temperatura ambiente) e monitorada até

não se observar perda adicional de material de partida.

Quando a reação está suficientemente completa, o excesso de agente redutor é extinto com uma adição cuidadosa de, por exemplo, bicarbonato de sódio. O agente de extinção pode ser adicionado como um sólido, embora geralmente se use uma solução aquosa do agente (bicarbonato de sódio). Usa-se comumente métodos de tratamento (evaporação de solvente, extração/particionamento com solvente orgânico, lavagem, secagem) para proporcionar o produto bruto de Fórmula III que pode ser convertido ao complexo de Fórmula I sem métodos adicionais de purificação (p. ex., cromatografia, recristalização).

Voltando agora à etapa (b), o composto de Fórmula III é contactada com um aminoácido numa quantidade suficiente para formar o complexo de Fórmula I. Uma variedade de aminoácidos é útil na presente invenção, incluindo por exemplo, os aminoácidos naturais, de preferência, formas quirais de aminoácidos naturais. Em determinadas concretizações preferidas, o aminoácido é selecionado dentre D-prolina, L-prolina, D-fenilalanina, L-fenilalanina, D-aspartamina, e L-aspartamina. A quantidade de aminoácido usada para formação de complexo dependerá da relação de aminoácido para composto no complexo desejado. De uma maneira geral usa-se um ligeiro excesso de aminoácidos. Por exemplo, para preparar complexos de Fórmula I em que n é 2, usa-se cerca de 2,0 a 3,0 equivalentes de aminoácido (relativamente ao composto de Fórmula III). De preferência, usa-se cerca de 2,0 a 2,5 equivalentes de aminoácido. A Etapa (b) é realizada geralmente em um solvente ou uma mistura de solventes. Uma mistura vantajosa de solventes inclui etanol e água, com adição de hexano ou heptano.

A presente invenção também proporciona sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos de Fórmula I e pró-drogas dos mesmos. Os ácidos que podem ser usados como reagentes para preparar os sais de adição farmaceuticamente aceitáveis dos compostos básicos desta

invenção são aqueles que formam sais de adição de ácido não-tóxicos, i.e., sais contendo ânions farmacologicamente aceitáveis (como os sais de cloridrato, bromidrato, iodidrato, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartarato, bitartarato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato e pamoato (1,1'-metileno-bis-2-hidróxi-3-naftoato)). As bases que podem ser usadas como reagentes para preparar os sais de base farmacologicamente aceitáveis dos compostos ácidos da presente invenção são aquelas que formam sais de bases não-tóxicos com referidos compostos, incluindo, embora sem limitação, aqueles derivados de cátions farmacologicamente aceitáveis, como cátions de metal alcalino (p. ex., potássio, lítio e sódio) e cátions de metal alcalino-terroso (p. ex., cálcio e magnésio), amônio ou sais de adição de amina solúveis em água, como N-metilglucamina (meglumina), e o alcanolamônio inferior e outros sais de base de aminas orgânicas farmacologicamente aceitáveis (p. ex., metilamina, etilamina, propilamina, dimetilamina, trietanolamina, dietilamina, t-butilamina, t-octilamina, trimetilamina, trietilamina, etilenodiamina, hidroxietilamina, morfolina, piperazina, desidroabietilamina, lisina e guanidina).

A presente invenção também inclui compostos marcados isotopicamente de Fórmula I, sendo que um ou mais átomos são substituídos por um ou mais átomos apresentando massa atômica específica ou números de massa específicos. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados em compostos da invenção incluem, embora sem limitação, isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, flúor, enxofre, e cloro (como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , ^{35}S e ^{36}Cl). Compostos de Fórmula I marcados isotopicamente e pró-drogas dos mesmos, e também sais de compostos de Fórmula I farmacologicamente aceitáveis marcados isotopicamente e pró-drogas dos mesmos, encontram-se dentro do escopo da presente invenção.

Compostos marcados isotopicamente da presente invenção são úteis em ensaios de distribuição nos tecidos dos compostos e suas pró-drogas e metabólitos; isótopos preferidos para referidos ensaios incluem ^3H e ^{14}C . Adicionalmente, em determinados casos a substituição por isótopos mais pesados, como deutério (^2H), pode proporcionar estabilidade metabólica incrementada, que oferece vantagens terapêuticas, como meia-vida incrementada in vivo ou exigências reduzidas de dosagem. Compostos marcados isotopicamente desta invenção e pró-drogas dos mesmos podem ser preparados geralmente de acordo com os métodos descritos aqui por meio de substituição de um reagente marcado isotopicamente por um agente não-marcado isotopicamente.

Em concretizações preferidas, um de R^3 e R^6 é V W X Y, sendo que V representa oxigênio, enxofre, ou uma ligação simples. Em concretizações particularmente preferidas, um de R^3 e R^6 é V W X Y, sendo que V representa oxigênio ou uma ligação simples.

Em concretizações preferidas, um de R^3 e R^6 é V W X Y, sendo que W representa $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilenos, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenilenos, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinilenos, $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilenos, ou $(\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilenos)($\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilenos). Em concretizações particularmente preferidas, um de R^3 e R^6 é V W X Y, sendo que W representa $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilenos, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenilenos, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinilenos, ou $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ cicloalquilenos. Em cada um destes grupos de concretizações, grupos ou porções alquilenos, alquenilenos, alquinilenos, cicloalquilenos e cicloalquenilenos, opcionalmente, são parcialmente ou completamente fluoradas e são opcionalmente mono- ou dissubstituídas por substituintes selecionados independentemente do grupo que consiste de cloro, hidróxi, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcóxi, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquila, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilóxi, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ cicloalquenila e $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ cicloalquenilóxi, e em grupos ou porções cicloalquilenos e cicloalquenilenos um ou dois grupos metileno são opcionalmente substituídos independentemente um do outro por O, S, CO,

SO, SO₂ ou NR^b, e um ou dois grupos metino são opcionalmente substituídos por N;

Em concretizações preferidas, um de R³ e R⁶ é V W X Y, sendo que X representa oxigênio, enxofre, uma ligação simples, ou NR_a.

5 Em concretizações preferidas, um de R³ e R⁶ é V W X Y, sendo que Y representa hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ haloalquila, C₁-C₆ hidroxialquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₁₀ cicloalquila, (C₃-C₁₀ cicloalquil)C₁-C₄ alquila, (C₁-C₄ alquilóxi)C₁-C₃ alquila, (C₃-C₁₀ cicloalquilóxi)C₁-C₃ alquila, (amino)C₁-C₃ alquila, (C₁-C₄ alquilamino)C₁-C₃ alquila, (C₁-C₆ alquil)carbonila, (C₂-C₆ alquenil)carbonila, (C₂-C₆ alquinil)carbonila, (C₁-C₆ alquil)sulfonila, (C₂-C₆ alquenil)sulfonila, ou (C₂-C₆ alquinil)sulfonila, sendo que grupos ou porções alquila, alquenila, alquinila e cicloalquila opcionalmente podem ser parcialmente ou completamente fluoradas e podem ser mono- ou dissubstituídas por substituintes idênticos ou
15 diferentes selecionados dentre cloro, hidróxi, C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ alcóxi, e C₃-C₆ cicloalquila, e em grupos ou porções cicloalquila um ou dois grupos metileno são opcionalmente substituídos independentemente um do outro por O, S, CO, SO, SO₂ ou NR^b, e um ou dois grupos metino são opcionalmente substituídos por N. Em concretizações particularmente preferidas, um de R³ e
20 R⁶ é V W X Y, sendo que Y representa hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ haloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₁₀ cicloalquila, ou (C₁-C₄ alquilóxi)C₁-C₃ alquila.

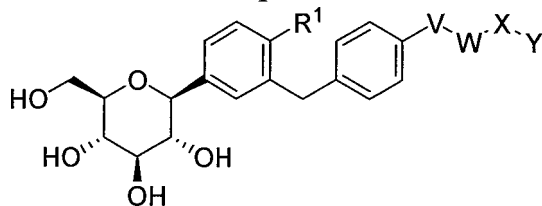
Em concretizações preferidas, um de R³ e R⁶ é V W X Y, e Z representa oxigênio, enxofre, ou metileno opcionalmente substituído por de
25 um a dois substituintes selecionados independentemente dentre halo, hidróxi, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₆ cicloalquila e C₃-C₆ cicloalquilóxi. Em concretizações particularmente preferidas, Z representa metileno.

Em concretizações preferidas, R¹, R² e R³ cada um, representam independentemente hidrogênio, halo, hidróxi, C₁-C₆ alquila, C₂-

C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₁₀ cicloalquila, C₁-C₆ alquilóxi, ou ciano. Em concretizações particularmente preferidas, R¹, R² e R³ cada um, representam independentemente hidrogênio, halo ou C₁-C₆ alquila. Em concretizações mais particularmente preferidas, R¹ representa hidrogênio, halo ou C₁-C₆ alquila e R² e R³ ambos representam hidrogênio.

Em concretizações preferidas, R⁴ e R⁵ cada um, representam independentemente hidrogênio, halo, hidróxi, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₁₀ cicloalquila, C₁-C₆ alquilóxi, ou ciano. Em concretizações particularmente preferidas, R⁴ e R⁵ cada um, representam independentemente hidrogênio, halo ou C₁-C₆ alquila. Em concretizações mais particularmente preferidas, R⁴ e R⁵ ambos representam hidrogênio.

A Fórmula IA representa outras concretizações preferidas:



(aminoácido)_n (IA)

sendo que R¹ representa hidrogênio, halo ou C₁-C₆ alquila; V representa oxigênio ou uma ligação simples; W representa C₁-C₆ alquilenos, C₂-C₆ alquenileno, C₂-C₆ alquinileno, C₃-C₁₀ cicloalquilenos, ou (C₃-C₁₀ cicloalquilenos)(C₁-C₆ alquilenos); X representa oxigênio, uma ligação simples, ou NRA; e Y representa hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ haloalquila, C₁-C₆ hidroxialquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₁₀ cicloalquila, (C₃-C₁₀ cicloalquil)C₁-C₄ alquila, (C₁-C₄ alquilóxi)C₁-C₃ alquila, (C₃-C₁₀ cicloalquilóxi)C₁-C₃ alquila, (amino)C₁-C₃ alquila, (C₁-C₄ alquilamino)C₁-C₃ alquila, (C₁-C₆ alquil)carbonila, (C₂-C₆ alquenil)carbonila, (C₂-C₆ alquinil)carbonila, (C₁-C₆ alquil)sulfonila, (C₂-C₆ alquenil)sulfonila, ou (C₂-C₆ alquinil)sulfonila, sendo que grupos ou porções alquila, alquenila, alquinila e cicloalquila opcionalmente podem ser parcialmente ou completamente fluoradas e podem ser mono- ou dissubstituídas por substituintes idênticos ou

diferentes selecionados dentre cloro, hidróxi, C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ alcóxi, e C₃-C₆ cicloalquila, e em grupos ou porções cicloalquila um ou dois grupos metileno são opcionalmente substituídos independentemente um do outro por O, S, CO, SO, SO₂ ou NR^b, e um ou dois grupos metino são opcionalmente substituídos por N.

Em outro aspecto, a presente invenção inclui os compostos de Fórmula I e sais farmaceuticamente aceitáveis, pró-drogas e/ou compostos marcados isotopicamente dos mesmos, sendo que grupos ou porções alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídas por de um a três substituintes vantajosos como

Adicionalmente aos processos e métodos acima, exemplos particulares mais detalhados são apresentados abaixo na seção experimental que descreve os exemplos de trabalho. Seguindo os métodos preparativos gerais, ou usando variações, os compostos de Fórmula I podem ser facilmente preparados por aqueles com prática na arte.

Aqueles versados na arte perceberão que compostos da invenção com cada grupo funcional descrito são preparados geralmente usando-se variações ligeiras dos métodos gerais listados abaixo. No escopo de cada método usa-se grupo funcionais que são vantajosos para as condições de reação. Grupos funcionais que poderiam interferir com determinadas reações são apresentados em formas protegidas onde necessário, e a remoção de referidos grupos protetores é completada em estágios apropriados por meio de métodos bem conhecidos daqueles versados na arte.

Em determinados casos compostos da invenção podem ser preparados a partir de outros compostos da invenção por meio de elaboração, transformação, troca e análogos dos grupos funcionais presentes. Referidas elaboração inclui, embora sem limitação, hidrólise, redução, oxidação, alquilação, acilação, esterificação, amidação e desidratação. Referidas

transformações podem, em alguns casos, requerer o uso de grupos protetores por meio dos métodos revelados por T. W. Greene e P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York, (1999), e são incorporadas aqui por referência. Referidos métodos poderiam ser iniciados após a síntese do composto desejado ou em outro local na via sintética que poderia ser facilmente perceptível por alguém com prática na arte.

Em outro aspecto, a presente invenção proporciona intermediários sintéticos úteis para preparar os compostos de Fórmula I, e sais farmaceuticamente aceitáveis e pró-drogas dos mesmos, de acordo com os métodos preparativos gerais discutidos abaixo e outros processos conhecidos por aqueles versados na arte.

Quando as abreviaturas e acrônimos a seguir forem usados em toda esta revelação, eles possuirão os seguintes significados: Ac₂O, anidrido acético; AcOEt, acetato de etila; AcOH, ácido acético; AIBN, azobis(isobutironitrila); AlBr₃, brometo de alumínio; AlCl₃, cloreto de alumínio; BBr₃, tribrometo de boro; BF₃•Et₂O, eterato de trifluoreto de boro; BTEAC, cloreto de benziltriethylamônio; n-BuLi, n butil lítio; s-BuLi, s-butil lítio; t-BuLi, t-butil lítio; t-BuOK, t-butóxido de potássio; CaCl₂, cloreto de cálcio; calc., calculado; CCl₄, tetracloreto de carbono; CD₃OD, metanol-d₄; CDCl₃, clorofórmio-d; CF₃SO₃H, ácido trifluorometanossulfônico; CH₂Cl₂, cloreto de metileno; CH₂I₂, iodeto de metileno; CH₃CN, acetonitrila; (COCl)₂, cloreto de oxalila; Cs₂CO₃, carbonato de cézio; DAST, trifluoreto de (dietilamino)enxofre; DCM, diclorometano; DMAP, 4-dimetilaminopiridina; DMEM, Meio Eagle Modificado da Dulbecco [Dulbecco's Modified Eagle Medium]; DMF, N,N-dimetilformamida; DMP, periodinano de Dess-Martin [Dess-Martin periodinane]; DMSO, sulfóxido de dimetila; EA, acetato de etila; EDCI, cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; eq, equivalentes; Et, etila; Et₃N, trietilamina; Et₃SiH, trietilsilano; Et₃SiO, trietilsililóxi; EtOAc, acetato de etila; EtOH, etanol; FBS, soro bovino fetal;

FSO₂CF₂CO₂H, ácido 2,2-difluoro-2-(fluorossulfonil)acético; h, hora; H₂, gás hidrogênio; H₂SO₄, ácido sulfúrico; Hepes, ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanossulfônico; RMN 1H, ressonância magnética nuclear do próton; HOBt, 1-hidroxibenzotriazol; HPLC, cromatografia líquida de alto desempenho; K₂CO₃, carbonato de potássio; K₂CrO₇, dicromato de potássio; KN(TMS)₂, bis(trimetilsilil)amida de potássio; KOH, hidróxido de potássio; LC-ESI-MS, cromatografia líquida - ionização de eletropulverização - espectrometria de massa; LC-MS, cromatografia líquida - espectrometria de massa; Lg, grupo de saída; LiOH•H₂O, monohidrato de hidróxido de lítio; Me, metila; MeCN, acetonitrila; MeOH, metanol; MeSO₃H, ácido metanossulfônico; Mg, magnésio; MgCl₂, cloreto de magnésio; min, minuto; MS ESI, espectroscopia de massa com ionização de eletropulverização; MsOH, ácido metanossulfônico; NaBH₃CN, cianoboroidreto de sódio; NaH, hidreto de sódio; NaHCO₃, bicarbonato de sódio; NaHSO₃, bissulfito de sódio; NaOAc, acetato de sódio; NaOH, hidróxido de sódio; Na₂SO₄, sulfato de sódio; NBS, N bromossuccinimida; NCS, N clorossuccinimida; NH₄Cl, cloreto de amônio; NIS, N-iodossuccinimida; O₃, ozônio; Pd/C, paládio sobre carbono; PdCl₂, cloreto de paládio (II); PE, éter de petróleo; Ph, fenila; Ph₃PCH₃I (ou Ph₃PMeI), iodeto de metiltrifenilfosfônio; POCl₃, oxicloreto de fósforo; PPh₃, trifenilfosfina; Rf, fator de retenção; SnBu₃, tributil estanho; SOCl₂, cloreto de tionila; TBAI, iodeto de tetrabutylamônio; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetraidrofurano; TLC, cromatografia de camada fina; TMS, trimetilsilila; TMSCN, cianeto de trimetilsilila; Tris, tris-hidroximetilaminometano (ou 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol); TsCl, cloreto de toluenossulfonila; TsOH, ácido toluenossulfônico; ZnEt₂, dietil zinco.

O elemento deutério é representado pela letra "D" em estruturas químicas e fórmulas, e é indicado com uma letra minúscula "d" em nomes químicos, de acordo com o sistema Boughton.

Método de síntese geral do esquema I

Compostos inventivos de fórmula 12 podem ser preparados vantajosamente de acordo com as sequências de reação como mostrado no Esquema I (FIG. 1). Ácido 1, que pode ser comercialmente obtenível ou
 5 preparado de acordo com métodos convencionais conhecidos por aqueles com prática na arte, é convertida a cloreto de ácido 2 por meio de um agente, como cloreto de oxalila, SOCl_2 , POCl_3 ou análogos. O intermediário 2 é reagido com alcoxibenzeno 3 em condições auxiliadas com ácido de Lewis, como AlCl_3 ou AlBr_3 , proporcionando cetona 4. O grupo cetona do intermediário 4
 10 é reduzido a metileno com um agente redutor, como Et_3SiH na presença de um ácido de Lewis, como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou TFA, e tratamento com ácido de Lewis, como BBR_3 dando fenol 5. O intermediário 6 pode ser obtido por meio de acoplamento com o reagente eletrofílico Lg-W-X-Y, em que Lg indica um grupo de saída vantajoso, na presença de base, como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOH
 15 ou análogos.

Alternativamente, o ácido 1 pode ser convertida à amida de Weinreb 7 ou outras amidas equivalentes por meio de acoplamento com NHMe(OMe) ou outras aminas equivalentes. O intermediário 4 pode então ser obtido por meio de tratamento da amida resultante 7 com o intermediário
 20 8, portando um reagente de acoplamento de metal, como reagente de Grignard.

Alternativamente, o intermediário 6 também pode ser obtido por meio de acoplamento da amida 7 com reagente de Grignard 9, seguido de redução do grupo cetona do produto 10 com Et_3SiH na presença de um ácido
 25 de Lewis, como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou TFA.

O Intermediário 6 é condensado com cetona 11 (sendo que R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são -OTMS) após tratamento com reagente ativador, como $n\text{-BuLi}$ ou $t\text{-BuOK}$, proporcionando compostos de Fórmula Geral II que podem então ser reduzidos com alquilsilano ou outro redutor na presença de ácido, como

TFA, MeSO₃H ou BF₃•Et₂O, para gerar compostos de Fórmula III (p. ex., 12 sendo que R⁶, R⁷, R⁸ e R⁹ são -OH).

Composições Farmacêuticas e Métodos de Uso

5 A presente invenção proporciona adicionalmente uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto ou mistura de compostos de Fórmula I, ou um sal ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, em um veículo farmaceuticamente aceitável.

10 Um composto desta invenção pode ser incorporado em uma variedade de formulações para administração terapêutica. Mais particularmente, um composto da presente invenção pode ser formulado em composições farmacêuticas, juntamente ou separadamente, por meio de formulação com veículos ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis apropriados, e podem ser formulados em preparações em formas sólidas, 15 semi-sólidas, líquidas ou gasosas, como tabletes, cápsulas, pílulas, pós, grânulos, drágeas, géis, caldas, unguentos, soluções, supositórios, injeções, inalantes e aerossóis. Assim, a administração de um composto da presente invenção pode ser obtida de várias maneiras, incluindo administração oral, bucal, parenteral, intravenosa, intradérmica (p. ex., subcutânea, 20 intramuscular), transdérmica, etc. Além disso, o composto pode ser administrado de uma maneira local ao invés de sistêmica, por exemplo, em uma formulação de depósito ou formulação de liberação prolongada.

25 Formulações vantajosas para uso na presente invenção são encontradas em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21a ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003), que é incorporada aqui por referência. As composições farmacêuticas descritas aqui podem ser fabricadas de uma maneira que é conhecida por aqueles com prática na arte, i.e., por meio de misturação convencional, dissolução, granulação, fabricação de drágeas, levigação, emulsificação, encapsulação, processos de

embutimento ou liofilização. Os métodos e excipientes a seguir são meramente exemplares e de forma alguma são limitantes.

Em uma concretização preferida, um composto da presente invenção é preparado para fornecimento em uma formulação de liberação prolongada, liberação controlada, liberação estendida, liberação distribuída em intervalos cronometrados ou liberação retardada, por exemplo, em matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo o agente terapêutico. Vários tipos de materiais de liberação prolongada foram estabelecidos são bem conhecidos por aqueles com prática na arte.

10 Formulações correntes de liberação estendida incluem tabletes revestidos com película, sistemas multiparticulados ou de pellets, tecnologias de matriz usando materiais hidrofílicos ou lipofílicos e tabletes à base de cera com excipientes formadores de poros (ver, por exemplo, Huang, et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 29:79 (2003); Pearnchob, et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 29:925

15 (2003); Maggi, et al. Eur. J. Pharm. Biopharm. 55:99 (2003); Khanvilkar, et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 228:601 (2002); e Schmidt, et al., Int. J. Pharm. 216:9 (2001)). Dependendo de seu projeto, sistemas de fornecimento de liberação prolongada podem liberar os compostos ao longo do curso de horas ou dias, por exemplo, ao longo de 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 horas ou mais.

20 Usualmente, formulações de liberação prolongada podem ser preparadas usando polímeros naturalmente ocorrentes ou sintéticos, por exemplo, vinil pirrolidonas poliméricas, como polivinil pirrolidona (PVP); polímeros hidrofílicos de carboxivinila; hidrocolóides hidrofóbicos e/ou hidrofílicos, como metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, e

25 hidroxipropilmetilcelulose; e carboxipolimetileno.

As formulações de liberação prolongada ou estendida também podem ser preparadas usando-se ingredientes naturais, como minerais, incluindo dióxido de titânio, dióxido de silício, óxido de zinco, e argila (ver, Patente US nº 6.638.521, incorporada aqui por referência). Formulações de

liberação estendida exemplificadas que podem ser usadas no fornecimento de um composto da presente invenção incluem aquelas descritas nas Patentes US nums. 6.635.680; 6.624.200; 6.613.361; 6.613.358. 6.596.308; 6.589.563; 6.562.375; 6.548.084; 6.541.020; 6.537.579; 6.528.080 e 6.524.621, cada uma incorporada aqui por referência. Formulações de liberação controlada de interesse particular incluem aquelas descritas nas Patentes US nums. 6.607.751; 6.599.529; 6.569.463; 6.565.883; 6.482.440; 6.403.597; 6.319.919; 6.150.354; 6.080.736; 5.672.356; 5.472.704; 5.445.829; 5.312.817 e 5.296.483, cada uma incorporada aqui por referência. Aqueles versados na arte reconhecerão facilmente outras formulações aplicáveis de liberação prolongada.

Para administração oral, um composto da presente invenção pode ser formulado facilmente combinando-se com veículos farmacologicamente aceitáveis que são bem conhecidos na arte. Referidos veículos permitem que os compostos sejam formulados como tabletes, pílulas, drágeas, cápsulas, emulsões, suspensões lipofílicas e hidrofílicas, líquidos, géis, xaropes, caldas, suspensões e análogos, para ingestão oral por um paciente a ser tratado. Preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas misturando-se os compostos com um excipiente sólido, opcionalmente moendo uma mistura resultante, e processando a mistura de grânulos, após adição de auxiliares vantajosos, se desejado, para se obter tabletes ou núcleos de drágeas. Excipientes vantajosos são, em particular, cargas, como açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol, ou sorbitol; preparações de celulose, como, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanto, metil celulose, hidroxipropilmetil-celulose, carboximetilcelulose de sódio, e/ou polivinilpirrolidona (PVP). Se desejado é possível adicionar agentes desintegrantes, como uma polivinil pirrolidona reticulada, agar, ou ácido alginico ou um sal do mesmo, como alginato de sódio.

Preparações farmacêuticas que podem ser usadas oralmente incluem cápsulas de encaixe por pressão preparadas de gelatina, e também cápsulas moles, lacradas preparadas de gelatina e um plastificante, como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de encaixe por pressão podem conter os

5 ingredientes ativos em mistura com carga, como lactose, ligantes, como amidos, e/ou lubrificantes, como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Em cápsulas moles, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos vantajosos, como óleos graxos, parafina líquida, ou polietileno glicóis líquidos. Adicionalmente, é

10 possível adicionar estabilizantes. Todas as formulações para administração oral deveriam ser em dosagens vantajosas para referida administração.

Proporciona-se núcleos de drágeas com revestimentos vantajosos. Para este fim, é possível usar soluções concentradas de açúcar, que podem conter opcionalmente goma arábica, talco, polivinil pirrolidona,

15 gel carbopol, polietileno glicol, e/ou dióxido de titânio, soluções de laca, e solventes orgânicos vantajosos ou misturas de solventes. É possível adicionar corantes ou pigmentos aos revestimentos de drágeas ou tabletes para identificação ou para caracterizar diferentes combinações de doses de composto ativo.

20 Os compostos podem ser formulados para administração parenteral por meio de injeção, p. ex., por meio de injeção de bolus ou infusão contínua. Para injeção, o composto pode ser formulado em preparações por meio de dissolução, suspensão ou emulsificação dos mesmos em um solvente aquoso ou não-aquoso, como óleos vegetais ou outros óleos similares,

25 glicerídeos de ácidos alifáticos sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores ou propileno glicol; e se desejado, com aditivos convencionais, como solubilizantes, agentes isotônicos, agentes de suspensão, agentes emulsificantes, estabilizantes e conservantes. De preferência, um composto da invenção pode ser formulado em soluções aquosas, de preferência, em

tamponadores fisiologicamente compatíveis, como solução de Hanks, solução de Ringer, ou tamponador de solução salina fisiológica. Formulações para injeção podem ser apresentadas em forma de dosagem unitária, p. ex., em ampolas ou em recipientes de doses múltiplas, com um conservante adicionado. As composições podem apresentar formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, e podem conter agentes de formulação, como agentes de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes.

Formulações farmacêuticas para administração parenteral incluem soluções aquosas dos compostos ativos em forma solúvel em água. Adicionalmente, é possível preparar suspensões dos compostos ativos como suspensões para injeção oleosa apropriadas. Veículos ou solventes lipofílicos vantajosos incluem óleos graxos, como óleo de gergelim, ou ésteres de ácido graxo sintéticos, como oleato de etila ou triglicerídeos, ou lipossomas. Suspensões aquosas para injeção podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, como carboximetil celulose de sódio, sorbitol, ou dextrano. Opcionalmente, a suspensão também pode conter estabilizantes ou agentes vantajosos que aumentam a solubilidade dos compostos para permitir a preparação de soluções altamente concentradas. Alternativamente, o ingrediente ativo pode encontrar-se em forma de pó para constituição com um veículo vantajoso, p. ex., água estéril isenta de pirógenos, antes do uso.

A administração sistêmica também pode ser por meios transmucosais ou transdérmicos. Para administração transmucosal ou transdérmica, usa-se na formulação penetrantes apropriados para a barreira a ser permeada. Para administração tópica, os agentes são formulados em unguentos, cremes, pomadas, pós e géis. Em uma concretização, o agente de fornecimento transdérmico pode ser DMSO. Sistemas de fornecimento transdérmico podem incluir, p. ex., adesivos. Para administração transmucosal, usa-se na formulação penetrantes apropriados para a barreira a

ser permeada. Referidos penetrantes são geralmente conhecidos na arte. Formulações de fornecimento transdérmico exemplificadas que podem ser usadas na presente invenção incluem aquelas descritas nas Patentes US nums. 6.589.549; 6.544.548; 6.517.864; 6.512.010; 6.465.006; 6.379.696; 6.312.717 e 6.310.177, cada uma incorporada aqui por referência .

Para administração bucal, as composições podem apresentar a forma de tabletes ou losangos formulado de maneira convencional.

Adicionalmente às formulações descritas previamente, um composto da presente invenção também pode ser formulado como uma preparação de depósito. Referidas formulações de ação prolongada podem ser administradas por meio de implantação (por exemplo, subcutaneamente ou intramuscularmente) ou por meio de injeção intramuscular. Assim, por exemplo, os compostos podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos vantajosos (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca de íon, ou como derivados parcialmente solúveis, por exemplo, como um sal parcialmente solúvel.

As composições farmacêuticas também podem compreender excipientes ou veículos de fase sólida ou gel vantajosos. Exemplos de referidos veículos ou excipientes incluem embora sem limitação carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares, amidos, derivados de celulose, gelatina, e polímeros, como polietileno glicóis.

Composições farmacêuticas vantajosas para uso na presente invenção incluem composições em que os ingredientes ativos estão contidos numa quantidade terapeuticamente eficaz. A presente invenção também considera composições farmacêuticas compreendendo os compostos de Fórmula I em mistura com uma quantidade eficaz de outros agentes terapêuticos como parceiros de combinação, particularmente aqueles usados para tratar doenças e condições que podem ser afetadas pela inibição de SGLT, como agentes antidiabéticos, agentes diminuidores de

lipídeos/moduladores de lipídeos, agentes para tratar complicações diabéticas, agentes antiobesidade, agentes anti-hipertensivos, agentes anti-hiperuricêmicos, e agentes para tratar falha cardíaca crônica, aterosclerose ou desordens relacionadas. Uma quantidade eficaz do composto e/ou parceiro de
5 combinação dependerá, evidentemente, do sujeito que está sendo tratado, da gravidade do padecimento e da maneira de administração. A determinação de uma quantidade eficaz encontra-se bem dentro da capacidade daqueles versados na arte, particularmente à luz da revelação detalhada aqui proporcionada. De uma maneira geral, uma quantidade eficaz ou eficaz de um
10 composto é determinada administrando-se primeiramente uma dose baixa ou pequena quantidade, e então aumentar gradualmente a dose ou dosagens administradas até que se observe um efeito terapêutico no sujeito tratado, sem efeitos secundários ou com efeitos secundários mínimos. Métodos aplicáveis para determinar uma dose apropriada ou programa de dosagem apropriado
15 para administração da presente invenção encontram-se descritos, por exemplo, em Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11a Ed., Brunton, Lazo e Parker, Eds., McGraw-Hill (2006), e em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21a Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003), ambas incorporadas aqui por
20 referência.

A presente invenção proporciona adicionalmente métodos de usar os compostos de Fórmula I para a prevenção e tratamento de doença. Em uma concretização a invenção proporciona um método de tratar diabetes melito de tipo 1 e de tipo 2, hiperglicemia, complicações diabéticas (como
25 retinopatia, nefropatia, neuropatia, úlceras, micro- e macroangiopatias, gota e doença do pé diabético), resistência à insulina, síndrome metabólica (Síndrome X), hiperinsulinemia, hipertensão, hiperuricemia, obesidade, edema, dislipidemia, falha cardíaca crônica, aterosclerose e doenças relacionadas, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um

composto ou mistura de compostos de Fórmula I, ou um sal ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um sujeito que disto necessita. Em outra concretização a invenção proporciona um método de usar um composto ou mistura de compostos de Fórmula I, ou um sal ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, para a preparação de um medicamento para tratar diabetes melito de tipo 1 e de tipo 2, hiperglicemia, complicações diabéticas, resistência à insulina, síndrome metabólica, hiperinsulinemia, hipertensão, hiperuricemia, obesidade, edema, dislipidemia, falha cardíaca crônica, aterosclerose e doenças relacionadas.

10 A presente invenção também considera o uso dos compostos de Fórmula I, ou sais ou pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, em combinação com outros agentes terapêuticos, particularmente aqueles usados para tratar as condições e doenças mencionadas acima, como agentes antidiabéticos, agentes diminuidores de lipídeos/moduladores de lipídeos, agentes para tratar complicações diabéticas, agentes anti-obesidade, 15 agentes anti-hipertensivos, agentes anti-hiperuricêmicos, e agentes para tratar falha cardíaca crônica, aterosclerose ou desordens relacionadas. Aqueles versados na arte perceberão que outros agentes terapêuticos discutidos abaixo podem apresentar múltiplos usos terapêuticos, e a listagem de um agente em 20 uma categoria particular não deveria ser interpretada como limitando de qualquer forma sua utilidade em terapia de combinação com compostos da presente invenção.

Exemplos de agentes antidiabéticos vantajosos para uso em combinação com compostos da presente invenção incluem insulina e 25 miméticos de insulina, sulfoniluréias (como acetoexamida, carbutamida, cloropropamida, glibenclamida, glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisoxepida, gliburida, gliclopiramida, tolazamida, tolclclamida, tolbutamida e análogos), acentuadores de secreção de insulina (como JTT -608, glibuzol e análogos), biguanidas (como metformina,

buformina, fenformina e análogos), combinações de sulfoniluréia/biguanida (como gliburida/metformina e análogos), meglitinidas (como repaglinida, nateglinida, mitiglinida e análogos), tiazolidinadionas (como rosiglitazona, pioglitazona, isaglitazona, netoglitazona, rivoglitazona, balaglitazona, darglitazona, CLX-0921 e análogos), combinações de tiazolidinadona/biguanida (como pioglitazona/metformina e análogos), oxadiazolidinadionas (como YM440 e análogos), agonistas de receptor ativado com proliferador de peroxisoma PPAR-gama (como farglitazar, metaglidaseño, MBX-2044, GI 262570, GW1929, GW7845 e análogos),
 5 agonistas duais de PPAR-alfa/gama (como muraglitazar, naveglitazar, tesaglitazar, peliglitazar, JTT-501, GW-409544, GW-501516 e análogos), pan agonistas de PPAR-alfa/gama/delta (como PLX204, GlaxoSmithKline 625019, GlaxoSmithKline 677954 e análogos), agonistas de receptor de retinóide X (como ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-
 10 100754, bexaroteno e análogos), inibidores de alfa-glucosidase (como acarbose, miglitol e análogos), estimulantes de tirosina quinase receptora de insulina (como TER-17411, L-783281, KRX-613 e análogos), inibidores de tripeptidil peptidase II (como UCL-1397 e análogos), inibidores de dipeptidil peptidase IV (como esitagliptina, vildagliptina, denagliptina, saxagliptina,
 20 NVP-DPP728, P93/01, P32/98, FE 99901, TS-021, TSL-225, GRC8200, compostos descritos nas Patentes US nums. 6.869.947; 6.727.261; 6.710.040; 6.432.969; 6.172.081; 6.011.155 e análogos), inibidores de proteína tirosina fosfatase-1B (como KR⁶1639, IDD-3, PTP-3848, PTP-112, OC-86839, PNU-177496, compostos descritos por Vats, R.K., et al., Current Science, vol. 88,
 25 nº 2, 25 de janeiro de 2005, pp. 241-249, e análogos), inibidores de glicogênio fosforilase (como NN-4201, CP-368296 e análogos), inibidores de glicose-6-fosfatase, inibidores de frutose 1,6-bisfosfatase (como CS-917, MB05032 e análogos), inibidores de piruvato desidrogenase (como AZD-7545 e análogos), derivados de imidazolina (como BL11282 e análogos), inibidores

de gluconeogênese hepática (como FR-225659 e análogos), D-quiroinositol, inibidores de glicogênio sintase quinase-3 (como compostos descritos por Vats, R.K., et al., Current Science, vol. 88, nº 2, 25 de janeiro de 2005, pp. 241-249, e análogos), miméticos de incretina (como exenatida e análogos), antagonistas de receptor de glucagônio (como BAY-27-9955, NN-2501, NNC-92-1687 e análogos), peptídio-1 similar a glucagônio (GLP-1), análogos de GLP-1 (como liraglutida, CJC-1131, AVE-0100 e análogos), agonistas de receptor de GLP-1 (como AZM-134, LY-315902, GlaxoSmithKline 716155 e análogos), amilina, agonistas de análogos de amilina (como pramlintida e análogos), inibidores de proteína de ligação de ácido graxo (aP2) (como compostos descritos nas Patentes US nums. 6.984.645; 6.919.323; 6.670.380; 6.649.622; 6.548.529 e análogos), agonistas de receptor beta-3 adrenérgico (como solabegrom, CL-316243, L-771047, FR-149175 e análogos), e outros acentuadores de sensibilidade à insulina (como reglixane, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020, GW-501516 e análogos).

Exemplos de agentes para tratar complicações diabéticas vantajosos para uso em combinação com compostos da presente invenção incluem inibidores de aldose redutase (como epalrestato, imirestato, tolrestato, minalrestato, ponarestato, zopolrestato, fidarestato, ascorbil gamolenato, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, risarestato, zenarestato, metosorbinila, AL-1567, M-16209, TAT, AD-5467, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, lindolrestato, sorbinila e análogos), formação de inibidores de produtos finais da glicação avançada (AGE) (como piridoxamina, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, pimagedina e análogos), quebradores de AGE (como ALT-711 e análogos), sulodexida, 5-hidróxi-1-metilidantoína, fator de crescimento I semelhante à insulina, fator de crescimento derivado de plaquetas, análogos de fator de crescimento derivado

de plaquetas, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento de nervos, uridina, inibidores de proteína quinase C (como ruboxistaurina, midostaurina e análogos), antagonistas de canal de sódio (como mexiletina, oxcarbazepina e análogos), inibidores de fator nuclear-kappaB (NF-kappaB) (como dexlipotam e análogos), inibidores de peroxidase lipídica (como mesilato de tirilazade e análogos), inibidores de dipeptidase ácida ligada a alfa N-acetilado (como GPI-5232, GPI-5693 e análogos), e derivados de carnitina (como carnitina, levacecamina, levocarnitina, ST-261 e análogos).

Exemplos de agentes anti-hiperuricêmicos vantajosos para uso em combinação com compostos da presente invenção incluem inibidores de síntese de ácido úrico (como alopurinol, oxipurinol e análogos), agentes uricosúricos (como probenecida, sulfinpirazona, benzbromarona e análogos) e alcalinizadores urinários (como hidrogeniocarbonato de sódio, citrato de potássio, citrato de sódio e análogos).

Exemplos de agentes diminuidores de lipídeos/moduladores de lipídeos vantajosos para uso em combinação com compostos da presente invenção incluem inibidores de hidroximetilglutaril coenzima A redutase (como acitemato, atorvastatina, bervastatina, carvastatina, cerivastatina, colestolone, crilvastatina, dalvastatina, fluvastatina, glenvastatina, lovastatina, mevastatina, nisvastatina, pitavastatina, pravastatina, ritonavir, rosuvastatina, saquinavir, simvastatina, visastatina, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BMS-180431, BMY-21950, compostos descritos nas Patentes dos Estados Unidos nums. 5.753.675; 5.691.322; 5.506.219; 4.686.237; 4.647.576; 4.613.610; 4.499.289 e análogos), derivados de ácido fibríco (como gemfibrozil, fenofibrato, bezafibrato, beclobrate, binifibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, etofibrato, nicofibrato, pirifibrato, ronifibrato, simfibrato, theofibrato, AHL-157 e análogos), agonistas de PPAR-alfa (como GlaxoSmithKline 590735 e análogos), agonistas de PPAR-delta (como GlaxoSmithKline 501516 e

análogos), inibidores de acil-coenzima A:colesterol aciltransferase (como avasimibe, eflucimibe, eldacimibe, lecimibide, NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, C1-1011, DUP-129, U-73482, U-76807, TS-962, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-27677, FCE-28654, YIC-C8-434, CI-976, RP-64477, F-1394, CS-505, CL-283546, YM-17E, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004 e análogos), probucol, agonistas de receptor do hormônio da tireóide (como liotironina, levotiroxina, KB-2611, GC-1 e análogos), inibidores de absorção de colesterol (como ezetimibe, SCH48461 e análogos), inibidores de fosfolipase A2 associada com lipoproteína (como rilapladibe, darapladibe e análogos), inibidores de proteína de transferência de triglicerídeo microssomal (como CP-346086, BMS-201038, compostos descritos nas Patentes US nums. 5.595.872; 5.739.135; 5.712.279; 5.760.246; 5.827.875; 5.885.983; 5.962.440; 6.197.798; 6.617.325; 6.821.967; 6.878.707 e análogos), ativadores de receptor de lipoproteína de baixa densidade (como LY295427, MD-700 e análogos), inibidores de lipoxigenase (como compostos descritos nos WO 97/12615, WO 97/12613, WO 96/38144 e análogos), inibidores de carnitina palmitoil-transferase (como etomoxir e análogos), inibidores de esqualeno sintase (como YM-53601, TAK-475, SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856, compostos descritos nas Patentes US nums. 5.712.396; 4.924.024; 4.871.721 e análogos), derivados de ácido nicotínico (como acipimox, ácido nicotínico, ricotinamida, nicomol, niceritrol, nicorandil e análogos), sequestrantes de ácido biliar (como colestipol, colestiramina, colestilano, colesevelam, GT-102-279 e análogos), inibidores do cotransportador de sódio/ácido biliar (como 264W94, S-8921, SD-5613 e análogos), e inibidores de proteína de transferência de éster de colesterol (como torcetrapib, JTT-705, PNU-107368E, SC-795, CP-529414 e análogos).

Exemplos de agentes anti-obesidade vantajosos para uso em combinação com compostos da presente invenção incluem inibidores de reabsorção de serotonina-norepinefrina (como sibutramina, milnaciprano, mirtazapina, venlafaxina, duloxetine, desvenlafaxina e análogos), inibidores de reabsorção de norepinefrina-dopamina (como radafaxina, bupropiom, aminaptina e análogos), inibidores seletivos de reabsorção de serotonina (como citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamina, paroxetine, sertralina e análogos), inibidores seletivos de reabsorção de norepinefrina (como reboxetina, atomoxetine e análogos), estimuladores de liberação de norepinefrina (como rolipram, YM-992 e análogos), anorexiantes (como anfetamina, metanfetamina, dextroanfetamina, fentermina, benzfetamina, fendimetrazina, fenmetrazina, dietilpropiom, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fenilpropanolamina e análogos), agonistas de dopamina (como ER-230, doprexina, mesilato de bromocriptina e análogos), antagonistas de H3-histamina (como impentamina, tioperamida, ciproxifano, clobenpropit, GT-2331, GT-2394, A-331440, e análogos), agonistas de receptor de 5-HT_{2c} (como, 1-(m-clorofenil)piperazina (m-CPP), mirtazapina, APD-356 (lorcaserina), SCA-136 (vabicaserina), ORG-12962, ORG-37684, ORG-36262, ORG-8484, Ro-60-175, Ro-60-0332, VER-3323, VER-5593, VER-5384, VER-8775, LY-448100, WAY-161503, WAY-470, WAY-163909, MK-212, BVT.933, YM-348, IL-639, IK-264, ATH-88651, ATHX-105 e análogos (ver, p. ex., Nilsson BM, J. Med. Chem. 2006, 49:4023-4034)), agonistas de receptor beta-3 adrenérgico (como L-796568, CGP 12177, BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-331679, CP-331648, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696 e análogos), agonistas de colecistoquinina (como SR-146131, SSR-125180, BP-3.200, A-71623, A-71378, FPL-15849, GI-

248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, GW-5823, e análogos), combinações de inibidor de acetilcolinesterase/antidepressivo (como venlafaxina/rivastigmina, sertralina/galantamina e análogos), inibidores de lipase (como orlistato, ATL-962 e análogos), agentes antiepiléticos (como topiramato, zonisamida e análogos), leptina, análogos de leptina e agonistas de receptor de leptina (como LY-355101 e análogos), moduladores e antagonistas de receptor de neuropeptídio Y (NPY) (como SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 e análogos), fator neurotrófico ciliar (como Axokine e análogos), agonistas do receptor beta do hormônio da tireóide (como KB-141, GC-1, GC-24, GB98/284425 e análogos), antagonistas do receptor do canabinóide CB1 (como rimonabant e análogos), antagonistas do receptor de hormônio concentrador de melanina (como GlaxoSmithKline 856464, SNAP-7941, T-226296 e análogos), e antagonistas seletivos do receptor muscarínico M1 (como telenzepina, pirenzepina e análogos).

Exemplos de agentes anti-hipertensivos e agentes para tratar falha cardíaca crônica, aterosclerose ou doenças relacionadas vantajosos para uso em combinação com compostos da presente invenção incluem bimoclomol, inibidores de enzima convertidora de angiotensina (como captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril e análogos), inibidores de endopeptidase neutra (como tiorfano, omapatrilato, MDL-100240, fasidotril, sampatrilato, GW-660511, mixanpril, SA-7060, E-4030, SLV-306, ecadotril e análogos), antagonistas de receptor de angiotensina II (como candesartano cilexetil, eprosartano, irbesartano, losartano, olmesartano medoxomil, telmisartano, valsartano, tasosartano, enoltasosartano e análogos), inibidores de enzima convertidora de endotelina (como CGS 35066, CGS 26303, CGS-31447, SM-19712 e análogos), antagonistas de receptor de endotelina (como tracleer, sitaxsentano, ambrisentano, L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-

215355, PD-180988, BMS-193884, darusentano, TBC-3711, bosentano, tezosentano, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, enlasentano, BMS-207940 e análogos), agentes diuréticos (como hidroclorotiazida, bendroflumetiazida, triclorometiazida, indapamida, metolazona, furosemida, bumetanida, torsemida, clorotalidona, metolazona, ciclopentiazida, hidroflumetiazida, tripamida, mefrusida, benzilidroclorotiazida, penflutizida, meticlotiazida, azosemida, ácido etacrínico, torasemida, piretanida, meticrano, canrenoato de potássio, espironolactona, triamtereno, aminofilina, cicletanina, LLU-alfa, PNU-80873A, isossorbida, D-manitol, D-sorbitol, frutose, glicerina, acetazolamida, metazolamida, FR-179544, OPC-31260, lixivaptano, conivaptano e análogos), antagonistas de canal de cálcio (como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipeno, nimodipina, verapamil, S-verapamil, aranidipina, efonidipina, barnidipina, benidipina, manidipina, cilnidipina, nisoldipina, nitrendipina, nifedipina, nilvadipina, felodipina, pranidipina, lercanidipina, isradipina, elgodipina, azelnidipina, lacidipina, vatanidipina, lemildipina, diltiazem, clentiazem, fasudilo, bepridilo, galopamilo e análogos), agentes anti-hipertensivos vasodilatadores (como indapamida, todralazina, hidralazina, cadralazina, budralazina e análogos), beta-bloqueadores (como acebutolol, bisoprolol, esmolol, propanolol, atenolol, labetalol, carvedilol, metoprolol e análogos), agentes bloqueadores simpáticos (como amosulalol, terazosina, bunazosina, prazosina, doxazosina, propranolol, atenolol, metoprolol, carvedilol, nipradilol, celiprolol, nebivolol, betaxolol, pindolol, tertatolol, bevantolol, timolol, carteolol, bisoprolol, bopindolol, nipradilol, penbutolol, acebutolol, tilisolol, nadolol, urapidil, indoramina e análogos), agonistas de alfa-2-adrenoceptor (como clonidina, metildopa, CHF-1035, acetato de guanabenz, guanfacina, moxonidina, lofexidina, talipexol e análogos), agentes anti-hipertensivos de ação central (como reserpina e análogos), inibidores de agregação de trombócitos (como

warfarina, dicumarol, fenprocumom, acenocumarol, anisindiona, fenindiona, ximelagatrano e análogos), e agentes antiplaquetas (como aspirina, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol, cilostazol, icosapentato de etila, sarpogrelato, dilazep, trapidil, beraprost e análogos).

5 Adicionalmente, em outro aspecto, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo quantidades eficazes de um composto ou mistura de compostos de Fórmula I, ou um sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um membro selecionado do grupo de agentes terapêuticos listados acima como parceiros
10 de combinação, em um veículo farmacêuticamente aceitável.

 O tratamento da presente invenção pode ser administrado profilaticamente para prevenir ou retardar o início ou a progressão de uma doença ou condição (como hiperglicemia), ou terapeuticamente para se obter um efeito desejado (como um nível desejado de glicose no soro) durante um
15 período prolongado.

 Os compostos da presente invenção podem ser administrados a um sujeito, p. ex., um paciente humano, um animal doméstico, como um gato ou um cão, independentemente ou juntamente com um parceiro de combinação, em forma de seus sais ou pró-drogas farmacêuticamente
20 aceitáveis, ou em forma de uma composição farmacêutica em que os compostos e/ou parceiros de combinação são misturados com veículos ou excipiente(s) vantajosos em uma quantidade terapeuticamente eficaz. Consequentemente, um composto ou mistura de compostos de Fórmula I, ou um sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um agente
25 ativo adicional a ser combinado com o mesmo, pode estar presente em uma formulação simples, por exemplo, uma cápsula ou tablete, ou em duas formulações separadas, que podem ser iguais ou diferentes, por exemplo, em forma de um kit compreendendo números selecionados de doses de cada agente.

A dosagem apropriada do composto variará de acordo com a via selecionada de administração e formulação da composição, entre outros fatores, como resposta do paciente. A dosagem pode ser incrementada ou diminuída ao longo do tempo, conforme requerido por um paciente individual. Um paciente pode receber inicialmente uma dose baixa que, então, é incrementada a uma dosagem eficaz tolerável pelo paciente. Tipicamente, uma dosagem útil para adultos pode ser de 1 a 2000 mg, de preferência, de 1 a 200 mg, quando administrada pela via oral, e de 0,1 a 100 mg, de preferência, de 1 a 30 mg, quando administrada pela via intravenosa, em cada caso administrada de 1 a 4 vezes por dia. Quando um composto da invenção é administrado em combinação com outro agente terapêutico, uma dosagem útil do parceiro de combinação pode ser de 20 % a 100 % da dose normalmente recomendada.

A quantidade de dosagem e o intervalo podem ser ajustados individualmente para proporcionar níveis plasmáticos dos compostos ativos que são suficientes para manter o efeito terapêutico. De preferência, níveis séricos terapeuticamente efetivos serão alcançados por meio de administração de doses diárias individuais, mas programas eficazes de dosagens diárias múltiplas são incluídos na invenção. Em casos de administração local ou de absorção seletiva, a concentração local eficaz da droga pode não ser relacionada com a concentração plasmática. Alguém com prática na arte será capaz de otimizar dosagens locais terapeuticamente eficazes sem experimentação desnecessária.

Todas as publicações e pedidos de patentes citados nesta descrição são incorporados aqui por referência como se cada publicação individual ou pedido de patente individual fosse indicado especificamente e individualmente como incorporado por referência. Qualquer conflito entre qualquer referência citada aqui e o ensinamento desta descrição deve ser resolvido em favor deste último. De maneira análoga, qualquer conflito entre

uma definição reconhecida na arte e uma palavra ou expressão e uma definição da palavra ou expressão como proporcionado nesta descrição deve ser resolvido em favor desta última. Embora a invenção precedente tenha sido descrita com algum detalhe a título de ilustração e exemplo para fins de clareza e compreensão, aqueles com prática ordinária na arte compreenderão facilmente, à luz dos ensinamentos desta invenção, que é possível realizar na mesma determinadas alterações e modificações sem afastar-se do espírito ou escopo das reivindicações anexas. A invenção será descrita mais detalhadamente com os exemplos específicos.

10 Exemplos

Os exemplos a seguir são oferecidos para fins ilustrativos, e não devem limitar de qualquer forma a invenção. Aqueles com prática na arte perceberão facilmente uma variedade de parâmetros não-críticos que podem ser alterados ou modificados dando substancialmente os mesmos resultados.

15 Os nomes de compostos mostrados nos exemplos a seguir foram derivados das estruturas mostradas usando-se o algoritmo CambridgeSoft Struct=Name conforme implementado no ChemDraw Ultra versão 10.0. Exceto se indicado de outra forma, as estruturas de compostos sintetizados nos exemplos abaixo foram confirmadas usando-se os seguintes
20 procedimentos:

(1) Espectros de cromatografia a gás - massa com ionização por eletropulverização (MS ESI) foram obtidos com um espectrômetro de massa Agilent 5973N equipado com um cromatógrafo a gás Agilent 6890 com uma coluna HP-5 MS (revestimento de 0,25 μm ; 30 m x 0,25 mm). A
25 fonte de íons foi mantida a 230°C e espectros foram escaneados de 25-500 amu a 3,09 s por varredura.

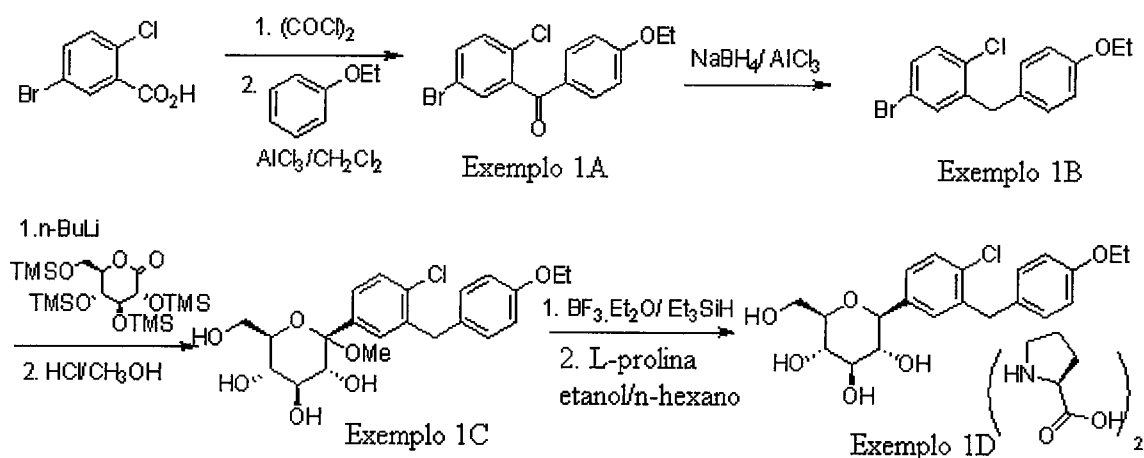
(2) Espectros de massa cromatografia líquida de alta pressão (LC-MS) foram obtidos usando-se Finnigan Surveyor HPLC equipado com uma bomba quaternária, um detector de comprimento de onda variável

ajustado em 254 nm, uma coluna XB-C18 (4,6 x 50 mm, 5 μ m), e um espectrômetro de massa de armadilha de íons Finnigan LCQ com ionização por eletropulverização. Os espectros foram escaneados de 80-2000 amu usando-se um tempo de íon variável de acordo com o número de íons na fonte. Os eluentes foram B: acetonitrila e D: água. Eluição de gradiente de 10 % B a 90 % em 8 min a uma taxa de fluxo de 1,0 ml/min é usada com uma retenção final a 90 % B de 7 min. O tempo total de operação é de 15 min.

(3) Espectroscopia de RMN mono-dimensional de rotina foi realizada em espectrômetros Varian Mercury-Plus 400 MHz ou 300 MHz. As amostras foram dissolvidas em solventes deuterados obtidos da Qingdao Tenglong Weibo Technology Co., Ltd., e transferidos para tubos de RMN com diâmetro interno de 5 mm. Os espectros foram adquiridos a 293 K. Os desvios químicos foram registrados na escala de ppm e foram referenciados aos sinais de solvente apropriados, como 2,49 ppm para DMSO-d₆, 1,93 ppm para CD₃CN, 3,30 ppm para CD₃OD, 5,32 ppm para CD₂Cl₂ e 7,26 ppm para CDCl₃ para espectros de ¹H.

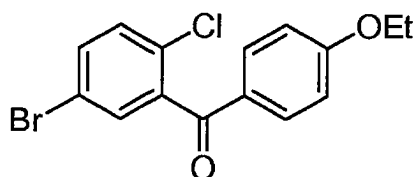
Exemplo 1

Preparação de complexo de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina) (1D)



Exemplos 1A

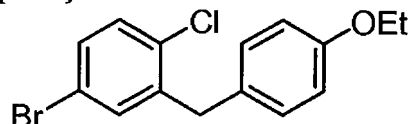
Preparação de (5-bromo-2-clorofenil)(4-etoxifenil)metanona



N,N-Dimetilforamida (9 ml) foi adicionada a uma suspensão de ácido 5-bromo-2-clorobenzóico (1500 g, 6,41 mol) e cloreto de oxalila (975 g, 7,69 mol) em um frasco de 4 bocas e volume de 5 litros contendo diclorometano (2,8 l) à temperatura ambiente. Uma vez que a evolução vigorosa de gás cessou, a reação foi agitada durante 10 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob vácuo dando um resíduo amarelo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (1,2 l) em um frasco de 4 bocas com volume de 5 litros equipado com um termômetro interno e um condensador de água. A mistura agitada foi resfriada a -3°C e adicionou-se fenotol (799 g, 6,54 mol). Adicionou-se cloreto de alumínio (III) (973 g, 6,54 mol) à solução acima via um funil de adição de sólidos ao longo de 1 h enquanto se mantinha a temperatura interna abaixo de 4°C. Após o completamento da adição, a mistura de reação foi agitada durante 2 h a 5~10°C. A reação foi despejada em gelo (10 kg). A mistura foi agitada adicionalmente a 4°C durante 1 h, diluída com água (3 l), transferida para um funil de extração de 50 l e extraída com diclorometano (10 l × 2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com HCl 1 N (7,5 l × 2), água (10 l), hidróxido de sódio 1 N (7,5 l × 2), salmoura (10 l × 2), secadas sobre sulfato de sódio (1000 g), e concentradas. O resíduo foi recristalizado em etanol absoluto (3,5 l) dando o composto título como um sólido branco (1,450 kg, rendimento de 67 %, pureza por HPLC > 99 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,77 (d, J=9 Hz, 2H), 7,49~7,53 (m, 1H), 7,47(d, J=2,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J=9 Hz, 1H), 6,90 (d, J=9 Hz, 2H), 4,10(q, J=7,2 Hz, 2H), 1,43 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Exemplo 1B

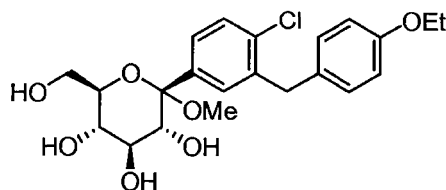
Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-etoxibenzil)benzeno



A uma solução agitada do Exemplo 1A (1,440 kg, 4,26 mol) em THF anidro (7,2 l) sob nitrogênio adicionou-se boroidreto de sódio (161 g, 4,26 mol) em uma porção a 10~15°C. Após agitação durante 30 min, a mistura foi resfriada a -5~0°C e adicionou-se cuidadosamente, de maneira fracionada, cloreto de alumínio(III) (1136 g, 8,52 mol) à mistura de reação ao longo de 2 h. A mistura de reação foi agitada a 0~5°C durante 3 h após a adição. A mistura de reação foi refluxada (65~70°C) durante 15 h. A reação foi concentrada e adicionou-se lentamente água (5 kg) por gotejamento em 3~4 h sob atmosfera de nitrogênio de forma que a temperatura interna não excedeu 40°C. A mistura de reação foi agitada durante 3 h a 0~5°C. O precipitado foi filtrado e lavado com água (1,5 l). O produto bruto foi então dissolvido em 7,2 l de etanol absoluto a 50~55°C. A solução foi lentamente resfriada a 25°C em 3 h e a 10~15°C durante 10 h, e 0~5°C durante 2 h. A calda foi filtrada e o sólido foi lavado com etanol resfriado (500 ml) e secado sob vácuo a 35°C dando o produto bruto. Este produto foi recristalizado mais uma vez de etanol absoluto (5 l) e secado sob vácuo a 35°C dando o produto desejado (1,310 kg, rendimento de 94 %; pureza por HPLC > 99 %). RMN 1H (CDCl3, 400 MHz): δ 7,21~7,29 (m, 3H), 7,11(d, J=8,8 Hz, 2H,), 6,85 (d, J=8,8 Hz, 2H,), 3,99~4,07 (m, 4H), 1,43(t, J=7,2 Hz, 3H),

Exemplo 1C

Preparação de (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6- (hidroximetil)-2-metoxitetraidro-2H-piran-3,4,5-triol



A uma solução do Exemplo 1B (200 g, 0,614 mol) em tolueno anidro/THF (1,2 l, 2:1 (v/v)) adicionou-se n-BuLi (2,5 M em hexano, 295 ml) por gotejamento a -65 °C. A reação foi agitada a -65 °C durante 30 min. Em seguida, a mistura foi transferida por meio de uma cânula a uma solução de

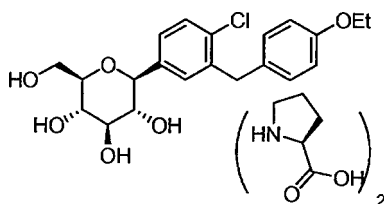
5 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililóxi)-6-((trimetilsililóxi)metil)tetraidro-2H-piran-2-ona) (373 g, 0,798 mol) em tolueno (1,2 l) a -65 °C. A mistura foi agitada a -65 °C até o material de partida ter sido consumido (2 h). A reação foi extinta com ácido clorídrico (36~38 %, 113 ml, 1,35 mol) em metanol (800 ml), e agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reação

10 foi neutralizada com bicarbonato de sódio saturado a pH 7,5 e a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 × 3,0 l). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 × 2,0 l), secadas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo foi dissolvido em tolueno quente (600 ml) e despejado em n-hexano (2,0 l) com agitação

15 vigorosa. Após agitação durante 1 h, a mistura foi filtrada e a torta de filtração foi secada sob vácuo dando o produto desejado como um sólido branco. Este sólido foi usado sem purificação adicional na etapa seguinte. MS ESI (m/z) 439[M+1]⁺.

Exemplo 1D

20 Preparação de complexo de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-etoxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina)



O Exemplo 1C (282 g, 0,643 mol) foi dissolvido em solução agitada de acetonitrila anidro/diclorometano (3,4 l, 1:1 (v/v)) a -45 °C de adicionou-se trietilsilano (299 g, 2,57 mol) seguido de adição de trifluoreto de eterato de boro (245 ml, 1,93 mol). Após a adição, a mistura foi agitada

25

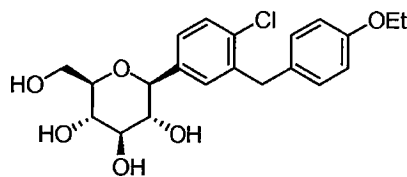
durante mais 2 h a -10°C . A reação foi extinta com bicarbonato aquoso saturado a pH 7,5. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e os resíduos foram extraídos com acetato de etila ($2 \times 3,0$ l). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura ($2 \times 2,0$ l), secadas sobre sulfato de sódio e concentradas dando o produto bruto como um sólido branco (250 g). Pureza (HPLC): 82,8 % (UV).

Um frasco de 4 bocas com volume de 5 litros foi carregado com o produto bruto acima (203 g, 82 % de pureza) e seguido de L-prolina (114 g, 0,995 mol), etanol (1,46 l) e água (162 ml). A mistura foi aquecida em refluxo durante 30 min com agitação mecânica rápida. Adicionou-se n-hexano (200 ml) por gotejamento à solução acima. Após o completamento da adição, a reação foi resfriada lentamente à temperatura ambiente e, então, adicionalmente a -5°C . Após agitação durante 3 h a -5°C , a mistura foi filtrada e a torta de filtração foi lavada com etanol frio/água (90:10 (v/v), 2×100 ml) e n-hexano (2×500 ml), e secada sob vácuo a 65°C dando o produto desejado como um sólido branco (186 g). Uma porção deste produto bruto (140 g) foi dissolvida em etanol/água (90:10 (v/v), 700 ml) a 75°C com agitação mecânica. Após a solução tornar-se transparente ela foi resfriada lentamente à temperatura ambiente e agitada durante mais 5 h. A mistura foi filtrada e a torta de filtração foi lavada com etanol frio (2×50 ml), n-hexano (2×100 ml), secada sob vácuo a 65°C para se obter o produto desejado como um sólido branco (130 g, rendimento de 66 %). Pureza (HPLC) 99,5 % (UV). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,34~7,25 (m, 3H), 7,08 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 4,10 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,06~3,95 (m, 6H), 3,88~3,85 (m, 1H), 3,72~3,68 (m, 1H), 3,47~3,37 (m, 5H), 3,32~3,20 (m, 3H), 2,33~2,26 (m, 2H), 2,16~2,08 (m, 2H), 2,01~1,95 (m, 4H), 1,35 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); MS ESI (m/z): 409 $[\text{M}+1]^+$.

Exemplo 2

Preparação de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-

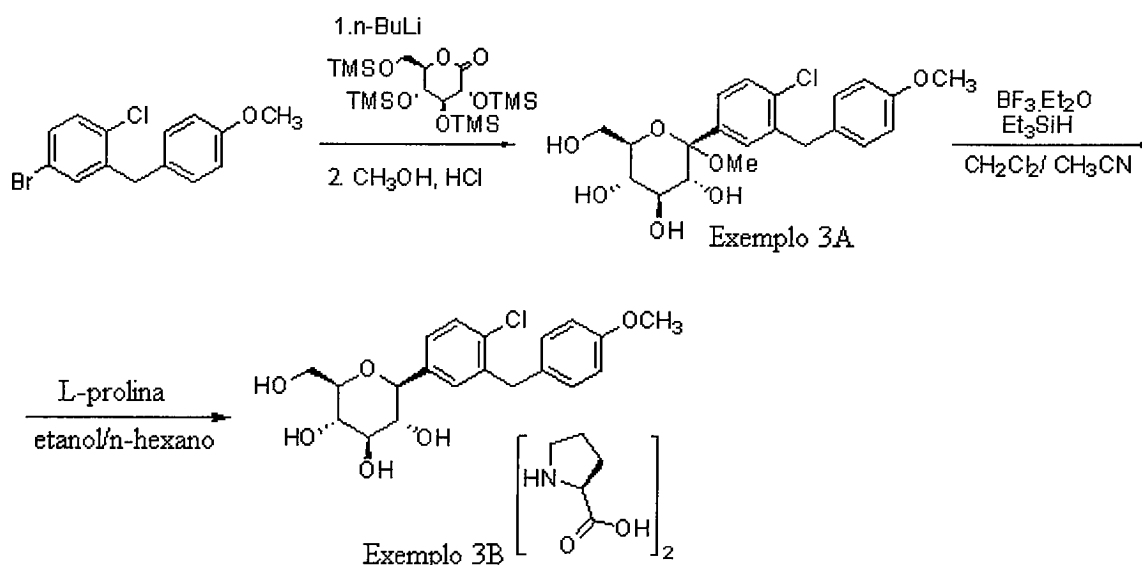
etoxibenil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol



Uma suspensão do Exemplo 1D (23,0 g, 45,6 mmol) em acetato de etila (230 ml) e água (230 ml) foi aquecida a 80°C até a solução tornar-se transparente. A solução foi transferida para um funil separador imediatamente. A camada de acetato de etila foi separada. A camada de água foi extraída com acetato de etila (100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, e concentradas dando o produto desejado como um sólido branco (14 g, rendimento de 95 %). Pureza (HPLC), 99,1 % (UV); RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,34~7,25 (m, 3H), 7,08 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,78 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,10 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,06~3,95 (m, 4H), 3,88~3,85 (m, 1H), 3,69~3,65 (m, 1H), 3,47~3,37 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 1,35 (t, J=7,2Hz, 3H); MS ESI (m/z): 409 [M+1]⁺.

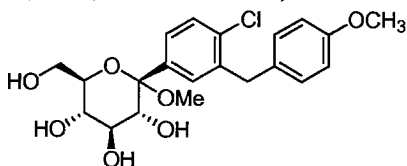
Exemplo 3

Preparação de complexo de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-metoxibenil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina) (3B)



Exemplo 3A

Preparação de (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-metoxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetraidro-2H-piran-3,4,5-triol



5 Uma solução fria (-78 °C) de n-BuLi (124 ml, 2,5 M em hexano, 0,310 mol) foi adicionada por gotejamento sob argônio a uma solução de 4-bromo-1-cloro-2-(4-metoxibenzil)benzeno (80 g, 0,258 mol) em THF seco/tolueno (1:2 (v/v), 480 ml) resfriada a -78 °C a uma tal taxa de forma a manter a temperatura da reação abaixo de -70 °C. Após a adição, a

10 mistura foi agitada durante 40 min antes de ser transferida por meio de uma cânula a uma solução agitada de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris(trimetilsililóxi)-6-((trimetilsililóxi)metil)tetraidro-2H-piran-2-ona (157 g, 0,335 mol) em tolueno (480 ml) previamente resfriada a -78 °C a uma tal taxa de forma a manter a temperatura interna abaixo de -70 °C. A mistura foi agitada durante

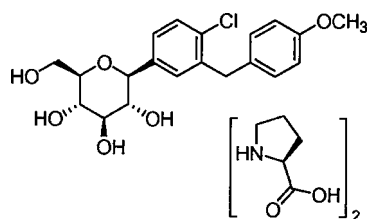
15 3 h a -78 °C até o material de partida ter sido consumido e foi extinta lentamente com ácido clorídrico (36~38 %, 47,3 ml, 0,567 mol) em metanol (320 ml), mantendo-se a temperatura interna abaixo de -45°C. A mistura de reação foi aquecida gradualmente à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura foi neutralizada com solução aquosa saturada de

20 bicarbonato de sódio a pH 7,5. A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 × 1,0 l). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 × 1,0 l), secadas sobre sulfato de sódio, e concentradas. O resíduo foi secado sob vácuo a 40°C dando o produto bruto como um sólido branco-sujo (111 g), que foi usado na etapa

25 seguinte sem purificação adicional. Pureza (HPLC) 66 % (UV); MS ESI (m/z) 425[M+1]⁺.

Exemplo 3B

Preparação de complexo de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-metoxibenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina)



5 A uma solução agitada do Exemplo 3A (111 g, 0,262 mol) em acetonitrila anidro/diclorometano (1:1 (v/v), 1,32 l) adicionou-se trietilsilano (122 g, 1,05 mol) a -45 °C e seguido de trifluoreto de eterato de boro (100 ml, 0,785 mol). A mistura foi agitada a -10 °C durante 2 h. A reação foi extinta com solução aquosa saturada de bicarbonato a pH 7,5. Os voláteis foram
10 removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com acetato de etila (2 × 1,0 l). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (2 × 1,0 l), secadas sobre sulfato de sódio, e concentradas dando o produto bruto como um sólido branco (110 g). Pureza (LC-MS) 2,6 min, 76,5 % (UV).

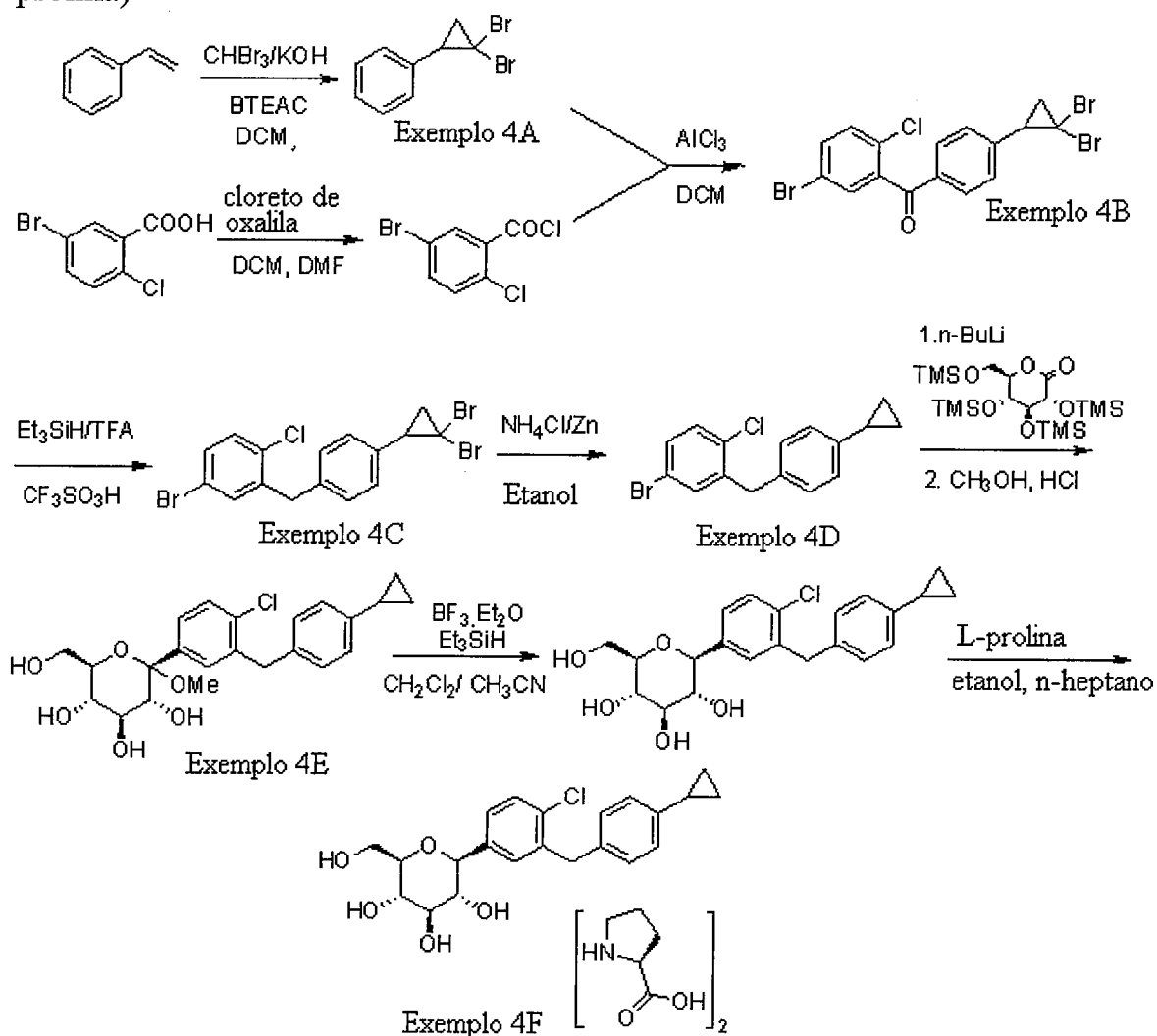
Uma suspensão do produto bruto acima (110 g, pureza de 76,5
15 %) e L-prolina (64,2 g, 0,558 mol) em etanol (836 ml) e água (44 ml) em um frasco de 4 bocas com volume de 5 litros foi refluxada durante 30 min com agitação mecânica rápida, a que se adicionou n-hexano (1,2 l) por gotejamento. Após a adição, a solução foi resfriada lentamente à temperatura ambiente e então resfriada a 5°C. Após agitação durante 3 h a 5°C, a mistura
20 foi filtrada e a torta de filtração foi lavada com n-hexano (2 × 300 ml), secada sob vácuo a 65°C dando o complexo como um sólido branco (110 g). O produto bruto foi novamente recristalizado em 95 % de etanol (330 ml) por meio do mesmo procedimento como descrito no Exemplo 1 dando o produto desejado (75 g, rendimento de 52,5 %). Pureza (HPLC) 99,5 % (UV); RMN
25 ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,34~7,25 (m, 3H), 7,08 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J=8,4 Hz, 2H), 4,10 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,05~3,97 (m, 4H), 3,88 (d, J=11,2

Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73~3,69 (m, 1H), 3,49~3,37 (m, 5H), 3,32~3,21 (m, 3H), 2,36~2,27 (m, 2H), 2,17~2,08 (m, 2H), 2,01~1,95 (m, 4H); MS ESI (m/z): 395 [M+1]⁺.

Exemplo 4

5

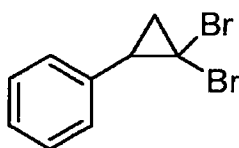
Preparação de complexo de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-ciclopropilbenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina)



Exemplo 4A

10

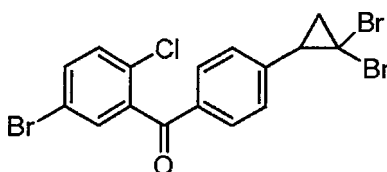
Preparação de (2,2-dibromociclopropil)benzeno



Em um frasco de 3 bocas com volume de 1 litro, adicionou-se bromofórmio (312 g, 1,23 mol) por gotejamento ao longo de 120 min à solução agitada de estireno (100 g, 0,96 mol), cloreto de benziltriethylamônio (7 g, 0,031 mol) e hidróxido de potássio em pó (80,6 g, 1,44 mol) em diclorometano (480 ml) a 40°C. A mistura foi agitada a 25°C durante 20 h. A mistura de reação foi filtrada através de um plugue curto de sílica e o filtrado foi concentrado. O resíduo escuro foi destilado a 80°C sob pressão reduzida (cerca de 50 Pa) dando o produto desejado como líquido amarelo claro (233 g, rendimento de 88 %, pureza de 98 % por meio de HPLC(UV)). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,38~7,42 (m, 3H), 7,29~7,31 (m, 2H), 2,98~3,03 (m, 1H), 2,15~2,20 (m, 1H), 2,04~2,08 (m, 1H).

Exemplo 4B

Preparação de (5-bromo-2-clorofenil)(4-(2,2-dibromociclopropil)fenil)metanona



15

Adicionou-se DMF (0,5 ml) a uma solução agitada de ácido 5-bromo-2-clorobenzóico (60 g, 0,255 mol) e cloreto de oxalila (38,7 g, 0,305 mol) em diclorometano (240 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 h antes de ser concentrada a um óleo amarelo claro. À mistura deste óleo e Exemplo 4A (63 g, 0,228 mol) em diclorometano (300 ml) resfriada a 0 °C adicionou-se tricloreto de alumínio (43,2 g, 0,324 mol) em porções ao longo de ~1 h. A mistura de reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante 3 h. Adicionou-se água (150 ml) para extinguir a reação. A fase orgânica foi separada e a fase água foi extraída com acetato de etila (600 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 300 ml), salmoura (300 ml), secadas sobre Na₂SO₄ anidro e concentradas dando o produto desejado como

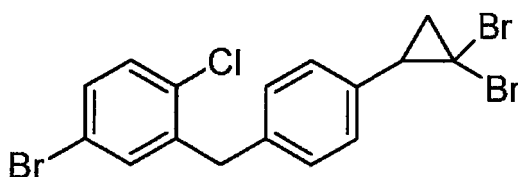
25

óleo amarelo (104 g, rendimento de 92,9 %), que foi usado diretamente na etapa seguinte. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,70~7,95 (m, 2H), 7,45~7,53 (m, 2H), 7,19~7,37 (m, 3H), 2,98~3,03 (m, 1H), 2,15~2,20 (m, 1H), 2,04~2,08 (m, 1H).

5

Exemplo 4C

Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2,2-dibromociclopropil)benzil)benzeno



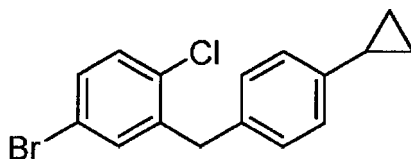
10

Adicionou-se lentamente ácido trifluorometanossulfônico (0,5 g, 0,0033 mol) a uma solução agitada de Exemplo 4B (104 g, 0,211 mol) e trietilsilano (66,8 g, 0,574 mol) em ácido trifluoroacético (300 ml) resfriado a 30°C em um banho de água. A reação foi refluxada. Após 0,5 h, o banho de água foi substituído por um banho de óleo. A mistura de reação foi aquecida em refluxo durante 3 h. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi deixada agitando durante mais 1 h. O sólido foi filtrado, lavado com hexano (100 ml) e secado sob vácuo a 30°C para se obter o produto desejado como um sólido cinza claro (86,4 g, rendimento de 85 %) RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,28~7,34 (m, 3H), 7,18~7,25 (m, 4H), 4,08 (s, 1H), 2,93~2,98 (m, 1H), 2,13~2,17 (m, 1H), 2,00~2,03 (m, 1H).

20

Exemplo 4D

Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-ciclopropilbenzil)benzeno

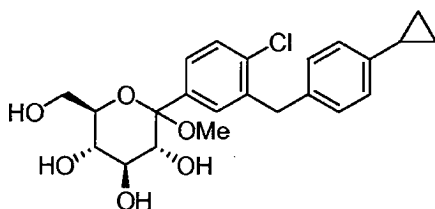


Adicionou-se pó de zinco (4,8 g, 0,073 mol) e cloreto de

amônio (5,3 g, 0,1 mol) a uma solução agitada de Exemplo 4C (4,79 g, 0,01 mol) em etanol (20 ml). A mistura foi aquecida a 70 °C durante 20 h. A mistura de reação foi filtrada, o sólido foi lavado com acetato de etila (30 ml). O filtrado foi concentrado dando óleo amarelo claro. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (30 ml), que foi lavado com água (15 ml), salmoura (15 ml) e concentrado dando um óleo amarelo claro (3,0 g). O óleo em metanol (50 ml) e hexano (5 ml) foi aquecido em refluxo durante 1 h. A mistura foi resfriada a -30 °C e os precipitados foram filtrados e o sólido foi secado sob pressão reduzida dando o produto desejado como um sólido branco (1,2 g, rendimento de 32,5 %, pureza de 92,0 % por LC-MS). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,44 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 1,99-1,92 (m, 1H), 1,04-1,00 (m, 2H), 0,78-0,74 (m, 2H).

Exemplo 4E

Preparação de (3R,4S,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-ciclopropilbenzil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetraidro-2H-piran-3,4,5-triol

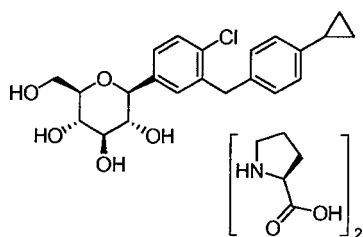


Uma solução fria de n-BuLi (2,5 M em hexano, 163 ml, 0,408 mol) previamente resfriada a -78 °C pode ser adicionada por gotejamento sob argônio a uma solução agitada de 4-bromo-1-cloro-2-((4-ciclopropilfenil)metil)benzeno (100 g, 0,340 mol) em THF anidro/tolueno (1:2 (v/v), 660 ml) a -78°C a uma tal taxa a manter a temperatura interna abaixo de -70 °C. A mistura é então agitada durante mais 40 min após a adição. A mistura de reação é transferida por meio de uma cânula a uma solução agitada de (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-tris-(trimetilsililóxi)-6-

((trimetilsililóxi)metil)-tetraidropiran-2-ona (206 g, 0,442 mol) em tolueno (660 ml) a -78°C a uma tal taxa de forma a manter a temperatura interna abaixo de -70°C . A mistura de reação é então agitada a -78°C durante 3 h até os materiais de partida terem sido consumidos antes de extinção lenta com uma solução de ácido clorídrico (36~38 %, 62,3 ml, 0,747 mol) em metanol (440 ml), de forma que a temperatura de reação não exceda -45°C . A mistura de reação é aquecida gradualmente à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura é neutralizada com solução aquosa de bicarbonato de sódio saturado a pH 7,5. A camada orgânica é separada e a fase aquosa é extraída com acetato de etila ($2 \times 1,2$ l). As camadas orgânicas combinadas podem ser lavadas com salmoura ($2 \times 1,0$ l), secadas sobre sulfato de sódio, e concentradas. O resíduo é então dissolvido em tolueno quente (200 ml), em que se despejou n-hexano (2,0 l) com agitação rápida. A mistura é agitada durante mais 1 h e filtrada. O sólido é secado sob vácuo dando o produto bruto, que pode ser usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

Exemplo 4F

Preparação de complexo de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-ciclopropilbenzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina)



20

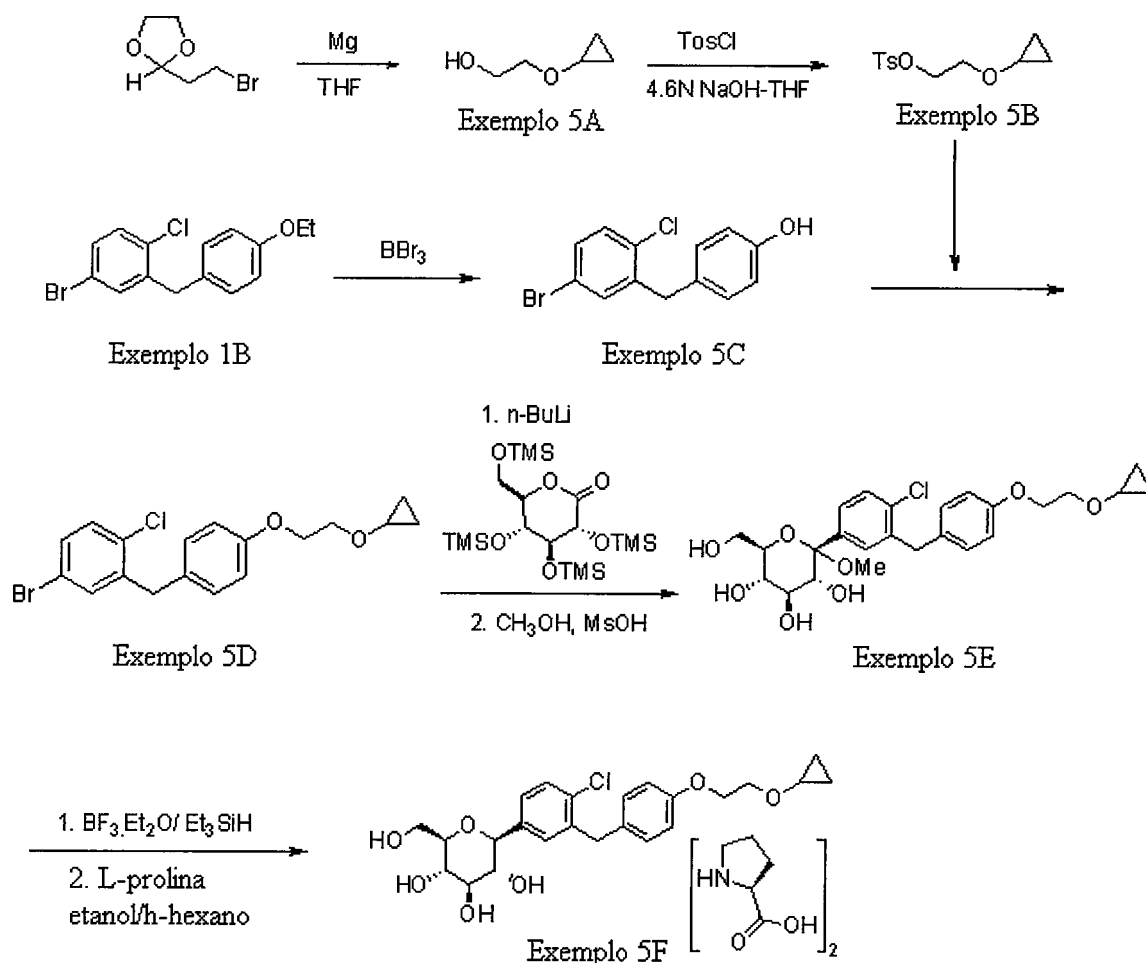
A uma solução agitada do Exemplo 4A (118 g, 0,270 mol) em acetonitrila anidro/diclorometano (1:1 (v/v), 1,42 l) adicionou-se trietilsilano (126 g, 1,08 mol) a 45°C , seguido de trifluoreto de eterato de boro (103 ml, 0,812 mol). A mistura é agitada a -10°C durante 2 h antes de se extinguir com solução aquosa de bicarbonato saturado a pH 7,5. Os voláteis são removidos sob pressão reduzida e o resíduo é extraído com acetato de etila ($2 \times 1,5$ l). As

25

camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura ($2 \times 1,0$ l), secadas sobre sulfato de sódio, e concentradas dando o produto bruto como um sólido branco. Uma suspensão do produto bruto acima (105 g) e L-prolina (59,5 g, 0,517 mol) em etanol (798 ml) e água (42 ml) em um frasco de quatro bocas com volume de 5 litros é refluxada durante 30 min com agitação mecânica rápida. Adicionou-se n-heptano (1,05 l) por gotejamento à solução quente acima. Após a adição, a mistura é resfriada lentamente à temperatura ambiente e agitada durante mais 5 h. A mistura de reação é então filtrada e a torta de filtração é lavada com n-heptano (2×300 ml), e secada sob vácuo a 55°C dando o complexo bruto como um sólido branco. Esta amostra é agitada em 95 % de etanol (354 ml) e aquecida a 75°C até formar-se uma solução transparente, a que se adicionou n-heptano (590 ml) por gotejamento. A mistura é resfriada lentamente à temperatura ambiente e prosseguiu-se agitando durante mais 5 h. A mistura de reação é filtrada e a torta de filtração é lavada com n-heptano (2×200 ml), e secada sob vácuo a 65°C dando o complexo como um sólido branco (105 g). Este sólido pode ser recristalizado em 95 % de etanol por meio do mesmo procedimento como descrito no Exemplo 1 dando o produto puro desejado.

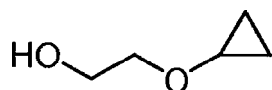
Exemplo 5

Preparação de complexo de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietóxi) benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina) (5F)



Exemplo 5A

Preparação de 2-ciclopoxietanol

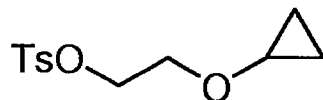


- 5 A uma suspensão de pó de Mg (86,7 g, 3,6 mol) e iodo (cat.) em THF anidro (0,7 l) adicionou-se lentamente 1,2-dibromoetano (460 g, 2,4 mol) em THF anidro (2 l) lentamente a uma taxa tal a manter a temperatura interna entre 40-55°C. Após a adição, adicionou-se uma solução de 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (100g, 0,56 mol) em THF anidro (750 ml) por gotejamento. A mistura de reação foi mantida a 40-55°C durante 16 h e foi
- 10 extinta por meio de adição de solução aquosa de cloreto de amônio. A mistura foi extraída com cloreto de metileno. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, e concentrada dando o produto titular (27 g) como óleo

amarelo, que foi usado diretamente sem purificação adicional.

Exemplo 5B

Preparação de 2-ciclopropoxietila 4-metilbenzenossulfonato

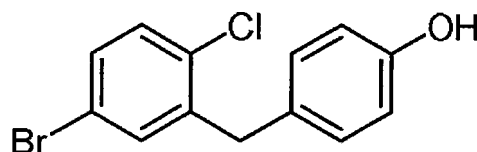


5 A uma solução agitada de hidróxido de sódio (32 g, 0,8 mol) em água (180 ml) e THF (180 ml) adicionou-se Exemplo 5A (27 g, 0,26 mol) a de -5 a 0°C. Em seguida, adicionou-se uma solução de cloreto de p-toluenossulfonila (52 g, 0,27 mol) em THF (360 ml) por gotejamento. A mistura de reação foi mantida a de -5 a 0°C durante 16 h. A mistura de reação
10 foi então mantida à temperatura ambiente durante 30 min. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 1,0 l). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas dando o produto bruto como óleo amarelo (53,3 g). Ele foi usado diretamente sem purificação adicional.

15

Exemplo 5C

Preparação de 4-(5-bromo-2-clorobenzil)fenol

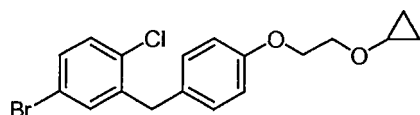


A uma solução agitada do Exemplo 1B (747 g, 2,31 mol) em diclorometano adicionou-se tribrometo de boro (1,15 kg, 4,62 mol)
20 lentamente a -78°C. A mistura de reação foi deixada elevar-se à temperatura ambiente. Quando a reação estava completa conforme medido por TLC, a reação foi extinta com água. A mistura foi extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio saturado, água, salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e concentrada. O resíduo foi
25 recristalizado em éter de petróleo dando o composto título como um sólido branco (460 g, rendimento de 68 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): □

7,23~7,29 (m, 3H), 7,08 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,79 (d, J=8,8 Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,00 (s, 2H).

Exemplo 5D

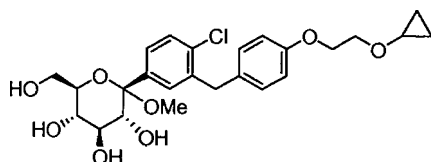
Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-(4-(2-ciclopropoxietóxi)benzil)benzeno



Uma mistura do Exemplo 5C (56,7 g, 210 mmol) e Cs₂CO₃ (135 g, 420 mmol) em DMF (350 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 0,5 h. Adicionou-se Exemplo 5B (53,3 g, 210 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Isto foi diluído com água (3 l) e extraído com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água, salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e concentrada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia em coluna de flash sobre sílica-gel eluindo-se com éter de petróleo:acetato de etila (10:1) dando o composto título como líquido (51 g, rendimento de 64 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 7,22~7,29 (m, 3H), 7,08 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,88 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,10 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,86 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,38-3,32 (m, 1H), 0,62-0,66 (m, 2H), 0,49-0,52(m, 2H).

Exemplo 5E

Preparação de (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietóxi) benzil)fenil)-6-(hidroximetil)-2-metoxitetraidro-2H-piran-3,4,5-triol

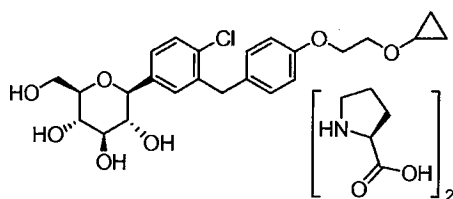


A uma solução agitada do Exemplo 5D (213 g) em THF anidro/tolueno (1:2 (v/v), 1,7 l) sob argônio adicionou-se n-BuLi (2,5 M hexano, 245,9 ml) por gotejamento a -60 ± 5°C. A mistura foi agitada durante

30 min. antes de ser transferida para uma solução agitada de 2,3,4,6-tetra-O-trimetilsilil- β -D-glucolactona (310,5 g) em tolueno (1,6 l) a $-60 \pm 5^\circ\text{C}$. A mistura de reação foi agitada continuamente a $-60 \pm 5^\circ\text{C}$ durante 1 h antes de se extinguir com solução aquosa saturada de cloreto de amônio (1,5 l). Em seguida, a mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante 1 h. A camada orgânica foi separada e a camada de água foi extraída com acetato de etila (3 x 500 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (1 l), secadas sobre Na_2SO_4 , e concentradas. O resíduo foi dissolvido em metanol (450 ml) e adicionou-se ácido metanossulfônico (9,2 ml) a 0°C . A solução foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante 20 h. Esta foi extinta com solução aquosa de bicarbonato de sódio (50 g) em água (500 ml) e adicionou-se mais água (900 ml). A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 1,0 l). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 , concentradas e usadas diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional.

Exemplo 5F

Preparação de complexo de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietóxi) benzil)fenil)-6- (hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina)

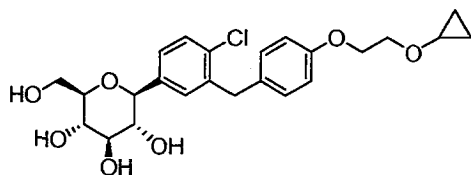


A uma solução agitada do Exemplo 5E em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (650 ml:650 ml) a -5°C adicionou-se trietilsilano (28,2 ml, 563 mmol), e seguido de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (52,3 ml, 418,9 mmol). A reação foi agitada durante 16 h enquanto a temperatura era deixada aquecer gradualmente à temperatura ambiente. A reação foi extinta com solução aquosa de bicarbonato de sódio saturado a pH 8,0. Os voláteis orgânicos foram removidos sob vácuo. O

resíduo foi repartido entre acetato de etila (2,25 l) e água (2,25 l). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄ e concentrada dando o produto bruto (230 g, pureza de 82,3 %). Este produto e L-prolina (113,7 g) em EtOH/H₂O (15:1 v/v, 2,09 l) foram agitados a 80°C durante 1 h quando se tornou uma solução transparente. Adicionou-se hexano (3,0 l) por gotejamento na solução quente acima ao longo de 50 min, com a temperatura sendo mantida a cerca de 60°C. A mistura de reação foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. O sólido foi filtrado e lavado com EtOH/H₂O (15:1 (v/v), 2 x 300 ml), hexano (2 x 900 ml), e secado a 45°C sob vácuo durante 10 h dando o composto título puro como um sólido branco (209 g). Pureza (HPLC) 99,2 % (UV). RMN 1H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,25~7,34 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,03-4,11 (m, 5H), 3,96-4,00 (m, 2H), 3,83-3,90 (m, 3H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,36-3,46 (m, 6H), 3,21-3,30 (m, 3H), 2,26-2,34 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 4H), 0,56-0,57 (m, 2H), 0,52-0,53 (m, 2H).

Exemplo 6

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietóxi)benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol



O Exemplo 5F (40 g, pureza de 99,8 %) em água (400 ml) foi agitado e aquecido a 60°C durante 1 h. Adicionou-se acetato de etila (1,0 l) por gotejamento a 60°C ao longo de 1 h. A mistura foi agitada durante mais 1 h. Após resfriamento, a fase orgânica foi separada, lavada com água (3x), secada sobre Na₂SO₄ e concentrada dando o composto título como um sólido vítreo (24,0 g, pureza de 99,8 %). RMN 1H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7,25-7,34 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,03-4,11 (m, 5H), 3,83-3,90 (m, 3H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,36~3,46 (m, 4H), 3,21-3,30 (m, 3H),

0,56-0,57 (m, 2H), 0,52-0,53(m, 2H).

Exemplo 7

Complexo cristalino do complexo de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietóxi) benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina) (ver Exemplo 5F) foi analisado por meio de padrão de difração de raios-X em pó usando radiação de CuK α 1. O padrão de difração é mostrado na FIG. 2 e resumido na Tabela 1 (apenas picos até 30° em 2 θ estão listados). O ponto de fusão do complexo foi determinado por meio de calorimetria diferencial de varredura (DSC) como 151 $\pm$ 1°C (avaliado como temperatura de início; aquecimento de 50°C a 200°C a 10°C/min). O espectro de DSC é mostrado na FIG. 3.

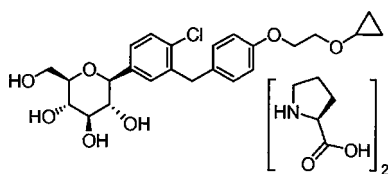


Tabela 1

Posição [$^{\circ}2\theta$]	Espaçamento d [$\text{\AA}$]	Intensidade Relativa [%]
4,08	21,62	100,0
6,04	14,63	8,1
7,50	11,77	5,3
9,88	8,95	2,3
12,31	7,18	9,9
14,22	6,22	6,7
16,44	5,39	16,3
17,18	5,16	30,9
17,89	4,96	9,6
18,47	4,80	4,1
18,97	4,67	4,0
19,85	4,47	7,7
20,60	4,31	14,1
21,10	4,21	14,8
21,88	4,06	5,9
22,72	3,91	2,7
23,38	3,80	2,8
24,49	3,63	2,1
25,17	3,54	2,5
26,43	3,37	1,4
26,97	3,30	3,1
28,36	3,14	2,2
29,23	3,05	1,6

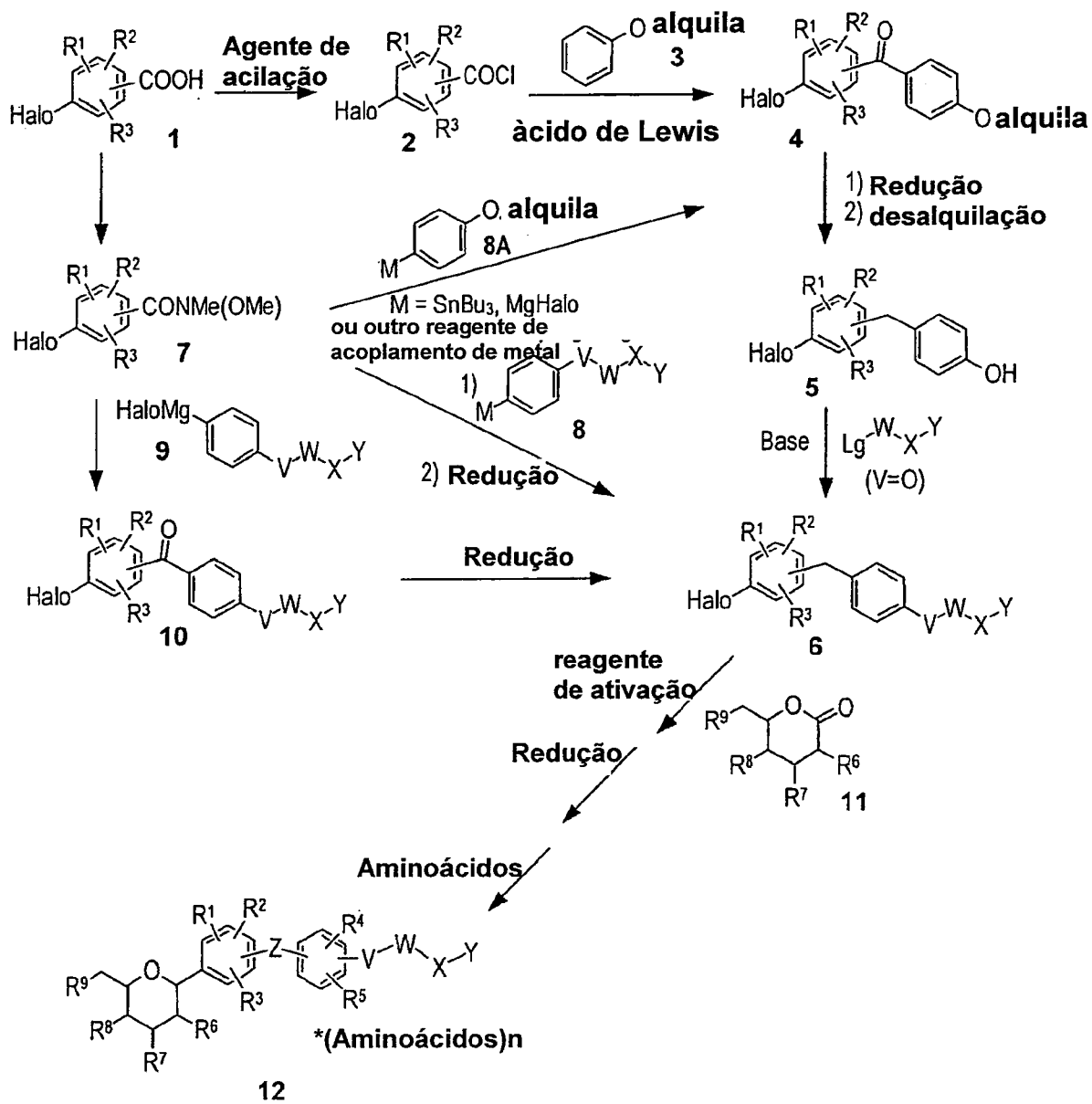
REIVINDICAÇÕES

1. Forma cristalina de um composto sendo complexo de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietóxi) benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina), caracterizada por um padrão de difração de raios X em pó que compreende picos a 4,08, 6,04, 7,50, 9,88, 12,31, 14,23, 16,45, 17,19, 17,89, 18,47, 18,97, 19,86, 20,61 e 21,12 graus 2θ ($\pm 0,05$ graus 2θ), sendo que referido padrão de difração de raios-X em pó é realizado usando radiação de $\text{CuK}\alpha 1$; e

um ponto de fusão de cerca de $151^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, como determinado por calorimetria diferencial de varredura com aquecimento de 50°C a 200°C a uma taxa de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

2. Forma cristalina de um composto sendo complexo de (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-cloro-3-(4-(2-ciclopropoxietóxi) benzil)fenil)-6-(hidroximetil)tetraidro-2H-piran-3,4,5-triol, bis(L-prolina), caracterizada por um padrão de difração de raios-X em pó que compreende picos a 4.08, 6.04, 7.50, 9.88, 12.31, 14.22, 16.44, 17.18, 17.89, 18.47, 18.97, 19.85, 20.60, 21.10, 21.88, 22.72, 23.38, 24.49, 25.17, 26.43, 26.97, 28.36 and 29.23 graus 2θ (± 0.05 graus 2θ).

FIG. 1



ESQUEMA 1

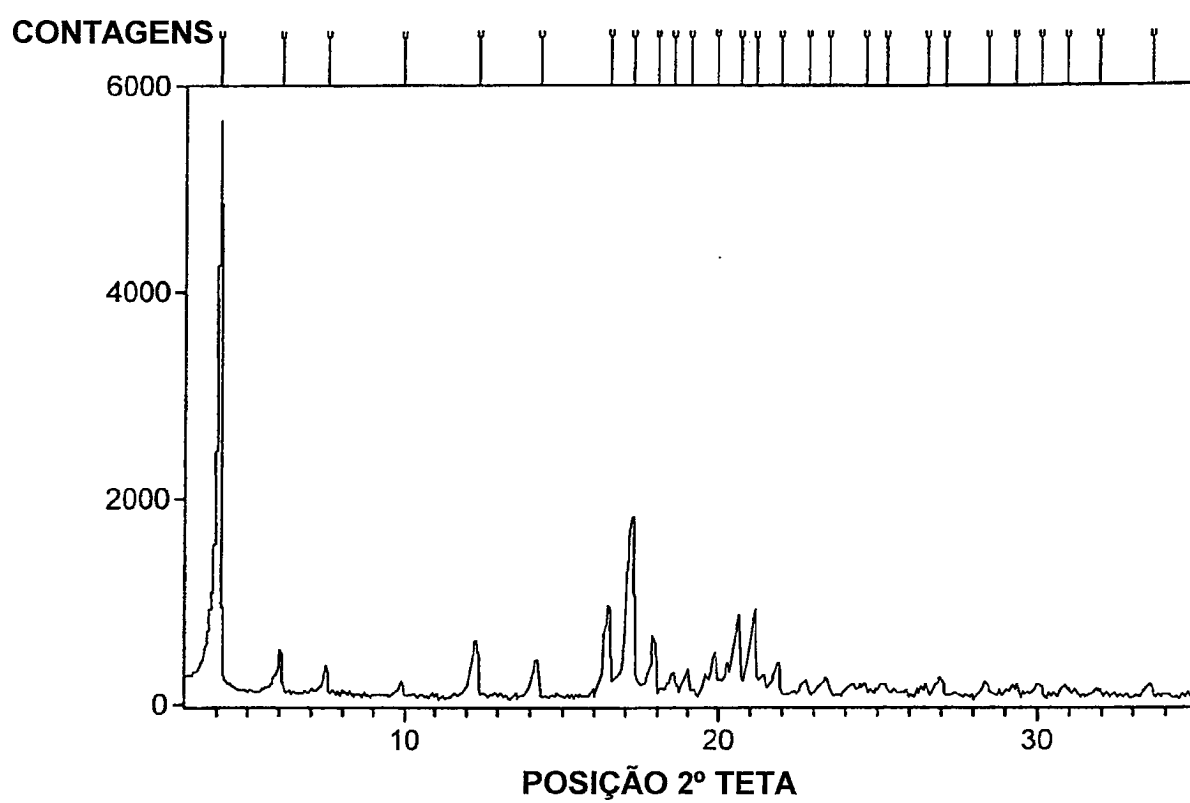
FIG. 2

FIG. 3

