

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: <b>2004.11.12</b>	(73) Titular(es): <b>SINO-MED INTERNATIONAL ALLIANCE, INC.</b> <b>103 CARNEGIE CENTER DRIVE, SUITE 300</b> <b>PRINCETON, NJ 08540</b> US
(30) Prioridade(s): <b>2003.11.12 US 519566 P</b> <b>2004.03.25 US 557011 P</b> <b>2004.07.30 US 592972 P</b>	(72) Inventor(es): <b>DAVID ALAN CAMPBELL</b> US <b>DAVID WINN</b> US
(43) Data de publicação do pedido: <b>2006.08.16</b>	(74) Mandatário: <b>JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE</b> <b>RUA SOUSA MARTINS, Nº 10 1050-218 LISBOA</b> PT
(45) Data e BPI da concessão: <b>2014.08.27</b> <b>235/2014</b>	

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DE ÁCIDO BORÓNICO**

(57) Resumo:

PROPORCIONAM-SE COMPOSTOS INIBIDORES DA DIPEPTIDIL PEPTIDASE IV (DPP-IV) COM A FÓRMULA I, EM QUE N É DE 1 A 3; X É CH<sub>2</sub>, S, O, CF<sub>2</sub> OU C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; Z É H, HALOGENEO, HIDROXILO, (C1-6)ALCOXI, (C1-12)ALQUILO, (C1-12)CICLOALQUILO, FENILO OU HETEROARILO; EM QUE OS GRUPOS FENILO E HETEROARILO SÃO, OPCIONALMENTE, MONO OU INDEPENDENTEMENTE PLURISUBSTITUÍDOS COM R<sub>7</sub>; OPCIONALMENTE, X, CONJUNTAMENTE COM UM CARBONO ADJACENTE DO ANEL, E Z FORMAM UM CICLOPROPILO FUNDIDO; E, OPCIONALMENTE, UMA DAS LIGAÇÕES NO ANEL CONTENDO X É UMA LIGAÇÃO DUPLA; E CRR<II>, R<1>, R<1>, R<3>, R<4> E R<5> SÃO COMO AQUI DESCRITOS. SÃO DESCRITOS MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DESTES COMPOSTOS E MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE DIABETES, ESPECIALMENTE DE DIABETES DE TIPO II, E OUTRAS DOENÇAS RELACIONADAS, UTILIZANDO OS COMPOSTOS DE FÓRMULA I EM COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO ESTES COMPOSTOS. COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO COMBINAÇÕES DESTES COMPOSTOS COM OUTROS AGENTES ANTIDIABÉTICOS TAMBÉM SÃO AQUI DESCRITAS.

RESUMO**"COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DE ÁCIDO BORÓNICO"**

Proporcionam-se compostos inibidores da dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) com a fórmula I, em que n é de 1 a 3; X é CH<sub>2</sub>, S, O, CF<sub>2</sub> ou C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; Z é H, halogéneo, hidroxilo, (C<sub>1-6</sub>)alcoxi, (C<sub>1-12</sub>)alquilo, (C<sub>1-12</sub>)cicloalquilo, fenilo ou heteroarilo; em que os grupos fenilo e heteroarilo são, opcionalmente, mono ou independentemente plurisubstituídos com R<sup>7</sup>; opcionalmente, X, conjuntamente com um carbono adjacente do anel, e Z formam um ciclopropilo fundido; e, opcionalmente, uma das ligações no anel contendo X é uma ligação dupla; e CrR<ii>, R<1>, R<1>, R<3>, R<4> e R<5> são como aqui descritos. São descritos métodos para a preparação destes compostos e métodos para tratamento de diabetes, especialmente de diabetes de tipo II, e outras doenças relacionadas, utilizando os compostos de fórmula I em composições farmacêuticas contendo estes compostos. Composições farmacêuticas contendo combinações destes compostos com outros agentes antidiabéticos também são aqui descritas.

**DESCRIÇÃO****"COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS DE ÁCIDO BORÓNICO"****ÁREA DA INVENÇÃO**

A presente invenção relaciona-se com compostos de ácido borónico e com a sua utilização como inibidores das amino-dipeptidases que clivam após a prolina/alanina. A invenção também se relaciona com métodos de utilização de tais inibidores, sós ou com outro agente terapêutico, para o tratamento de doenças relacionadas com a DPP-IV, como a diabetes de Tipo II e complicações diabéticas, hiperglicémia, Síndrome X, hiperinsulinémia, obesidade, aterosclerose e doenças relacionadas, assim como com diversas doenças imunomodulatórias e doença inflamatória crónica do intestino. Assim, a invenção tem aplicações na química medicinal, farmacologia e artes médicas.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

O comentário que se segue sobre os antecedentes, é um auxílio para a compreensão da presente invenção. A inclusão deste comentário não constitui uma admissão em relação à natureza ou teor da técnica anterior.

A dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) é uma protease

sérica que pertence a um grupo de amino dipeptidases que clivam após a prolina/alanina. As DPP-IV catalisam a libertação de um dipéptido do terminal N apenas em proteínas com prolina ou alanina na penúltima posição no terminal N.

O papel fisiológico das DPP-IV ainda não foi totalmente estabelecido. Julga-se que tenha um papel importante no metabolismo de neuropéptidos, activação de células T, ulceração gástrica, dispepsia funcional, obesidade, regulação do apetite, alteração da glicemia em jejum (IGF) e diabetes. A DPP-IV tem sido, em particular, implicada no controlo do metabolismo da glucose, dado que os seus substratos incluem as hormonas insulínótropicas, péptido 1 de tipo glucagon (GLP-1) e péptido inibitório gástrico (GIP), que são inactivados por remoção dos seus dois amino ácidos do terminal N.

A administração *in vivo* de inibidores sintéticos da DPP-IV evita a degradação do terminal N nos GLP-1 e GIP, resultando em concentrações plasmáticas mais elevadas dessas hormonas, aumentando a secreção de insulina e, conseqüentemente, melhoria da tolerância à glucose. Assim, tais inibidores têm sido propostos para o tratamento de pacientes com diabetes de tipo II, uma doença caracterizada pela diminuição da tolerância à glucose e resistência à insulina.

Têm sido descobertas amino-peptidases que clivam após a prolina/alanina, incluindo as DPP7, DPP8, DPP9 e a

proteína de activação de fibroblastos (FAP), que possuem a especificidade de substrato e inibitória da DPP-IV. Assim, inibidores deste tipo podem afectar múltiplos membros do grupo de enzimas. O papel fisiológico preciso de cada uma destas enzimas que clivam após a prolina/alanina não está bem definido. Consequentemente, a inibição de cada uma delas separadamente, de um subconjunto ou de todas elas ao mesmo tempo, teria efeito(s) fisiológico(s) incertos.

A dislipidemia diabética é caracterizada por múltiplos defeitos na lipoproteína, incluindo níveis moderadamente elevados de colesterol e triglicéridos no soro, pequenas partículas de LDL e baixos níveis de colesterol HDL. Os resultados de ensaios clínicos recentes revelam efeitos benéficos da terapia de diminuição do colesterol em pacientes diabéticos e não diabéticos, o que suporta a crescente ênfase no tratamento da dislipidemia diabética. Esta necessidade de tratamento intensivo da dislipidemia diabética foi advogado pelo National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III.

A obesidade é um factor de risco bem conhecido no desenvolvimento de muitas doenças muito vulgares tais como aterosclerose, hipertensão e diabetes. A incidência de gente obesa e consequentemente também destas doenças está a aumentar em todo o mundo industrializado. Excepto com exercício, dieta e restrição alimentar, não existe nenhum tratamento farmacológico convincente para reduzir efectivamente e aceitavelmente o peso corporal. Contudo, devido a

este efeito indirecto mas importante como factor de risco em doenças mortais e vulgares, será importante encontrar um tratamento para a obesidade ou regulação do apetite. Mesmo a obesidade moderada aumenta o risco de morte prematura, diabetes, hipertensão, aterosclerose, doença da vesícula biliar e alguns tipos de cancro. No mundo ocidental industrializado, a prevêlência de obesidade aumentou significativamente nas últimas décadas. Devido à elevada prevalência da obesidade e às suas consequências sobre a saúde, a sua prevenção e tratamento devem ser uma grande prioridade da saúde pública.

Actualmente está disponível uma variedade de técnicas para se realizar a perda de peso inicial. Infelizmente, a perda de peso inicial não é um objectivo terapêutico óptimo. Em vez disso, o problema consiste em a maioria dos pacientes obesos eventualmente voltar a ganhar peso. Um meio eficaz de estabelecer e/ou manter a perda de peso é actualmente o principal desafio no tratamento da obesidade.

Assim, existe uma necessidade de compostos que sejam úteis para a inibição da DPP-IV, sem suprimirem o sistema imunitário.

Demonstrou-se que diversos compostos inibem a DPP-IV, mas todos eles possuem limitações em relação à potencia, estabilidade, selectividade, toxicidade e/ou propriedades farmacodinâmicas. Tais compostos foram revelados,

por exemplo, na WO 98/19998, WO 00/34241, Patente U.S. N°. 6 124 305 (Novartis AG), WO 99/38501 (Trustees of Tufts University) e WO 95/15309.

### **RESUMO DA INVENÇÃO**

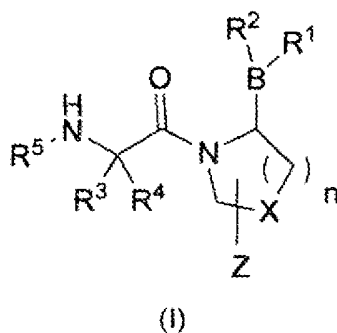
A presente invenção proporciona inibidores da DPP-IV que são eficazes no tratamento de condições que podem ser reguladas ou normalizadas por inibição da DPP-IV. A invenção relaciona-se, mais particularmente, com hétero-cíclicos contendo ácido borónico e seus derivados que inibem a DPP-IV e com métodos para obtenção de tais compostos. Adicionalmente, a invenção proporciona composições farmacêuticas compreendendo compostos da invenção e suas combinações, incluindo um ou mais outros tipos de agentes antidiabéticos; métodos para a inibição da DPP-IV compreendendo a administração a um paciente necessitando de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz deles; e compostos para utilização como farmacêuticos e sua utilização num processo para a preparação de um medicamento para tratamento de uma condição que seja regulada ou normalizada via inibição da DPP-IV.

### **BREVE DESCRIÇÃO DO DESENHO**

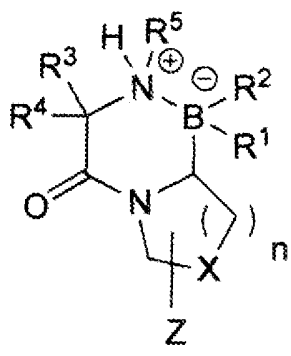
A FIG. 1 mostra a dependência do pH da percentagem de formas isoméricas lineares e cíclicas de um composto da invenção presente em solução aquosa.

## DESCRIPÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona compostos de fórmula I:



incluindo os seus isómeros cíclicos, de fórmula



os seus estereoisómeros, seus solvatos seus hidratos e seus sais farmacologicamente aceitáveis, em que:

$n$  é 1

$X$  é  $\text{CH}_2$ ;

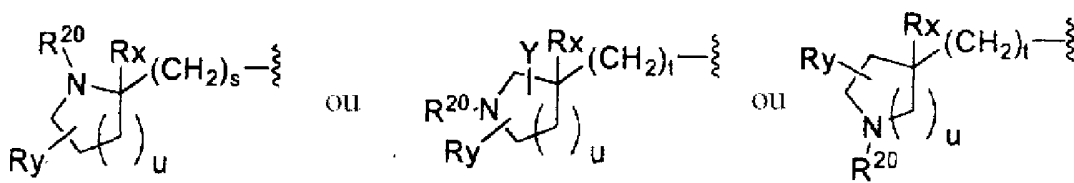
$Z$  é H;

$R^1$  e  $R^2$ , independentemente ou conjuntamente, são -OH, um hidroxilo suportando um grupo de protecção do ácido



borónico ou um grupo capaz de ser hidrolizado em grupo hidroxilo numa solução aquosa a pH fisiológico ou em fluidos biológicos;

$R^3$  e  $R^4$  são hidrogénio e  $R^5$  é:



em que

$R^{20}$  é hidrogénio,  $(C_{1-6})$ alquilo,  $(C_{1-6})$ alquil-carbonilo,  $di(C_{1-6})$ alquilaminocarbonilo,  $(C_{3-8})$ cicloalquil-carbonilo, benzilo, benzoílo,  $(C_{1-6})$ alquiloxicarbonilo, aralquiloxicarbonilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, fenilo substituído por tiazolilo, fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo ou fenilsulfonilo; em que os grupos benzilo, benzoílo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo e fenilsulfonilo são, opcionalmente, mono ou independentemente, di-substituídos com  $R^{12}$ .

$R^{12}$  é halogéneo, trifluorometilo, ciano, nitro,  $(C_{1-6})$ alquilo,  $(C_{1-6})$ alcoxi, cicloalquilo, carboxilo, acetamido, hidroxilohidroxi  $(C_{1-6})$ alquilo, hidroximetilo, trifluorometoxi, sulfamoílo, carbamoílo, sulfonamido, alquilsulfonilo, fenilsulfonil, arilo ou heteroarilo; em que os grupos arilo e heteroarilo são, opcionalmente, mono

ou independentemente plurisubstituídos com  $R^7$ ;  $R^7$  é halogéneo,  $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{1-10})$ alcoxi,  $(C_{1-10})$ alquilamino,  $(C_{1-10})$ dialquilamino, benzilo, benziloxi, hidroxilalquilo, hidroximetilo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, N-hidroxiamino, ciano, carboxi, acetamido, hidroxil, sulfamoilo, sulfonamido, carbamoilo;

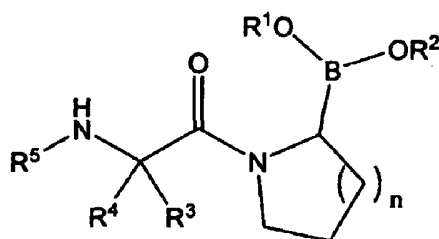
$R_x$  é hidrogénio,  $(C_{1-8})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, benzilo ou fenilo; Em que os grupos benzilo e fenilo são, opcionalmente, mono ou independentemente disubstituídos no anel com  $R^{12}$ ;

$R_y$  está ausente ou é halogéneo,  $(C_{1-8})$ alquilo,  $(C_{1-8})$ alcoxi, O-alquilcarboxilato, O-aralquilcarboxilato, N-alquilcarboxamido, N-aralquilcarboxamido ou fenilo;

s é de 1 a 6; t é de 0 a 6; e u é de 0 a 3; e

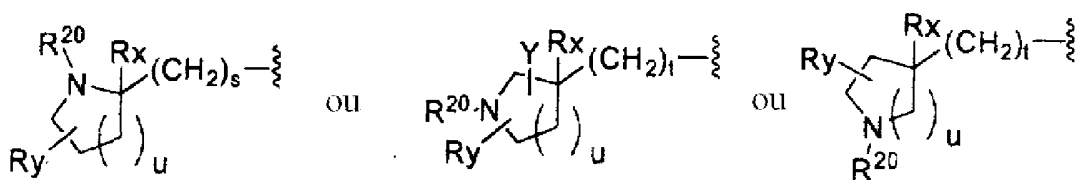
em que uma ligação bissectada por uma linha ondulada significa um ponto de ligação.

Os compostos de Fórmula I incluem aqueles possuindo a seguinte fórmula estrutural



Em algumas realizações de composto de Fórmula IA, em que n é 1 e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são hidrogénio, R<sup>5</sup> é não metilo.

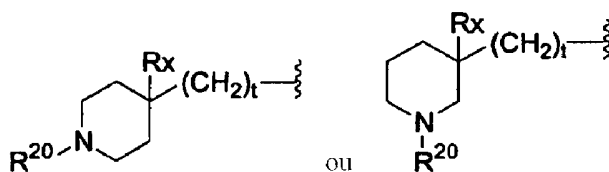
Os compostos de fórmula I incluem aqueles em que X é CH<sub>2</sub>; o anel contendo o X é saturado; CR<sup>i</sup>CR<sup>ii</sup> está ausente, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são hidrogénio; e R<sup>5</sup> é um grupo de fórmula:



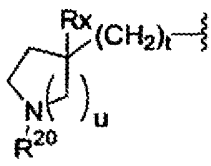
em que R<sup>20</sup> é hidrogénio; (C<sub>1-8</sub>)alquilo; (C<sub>1-6</sub>)alquilcarbonilo; di-(C<sub>1-6</sub>)alquilaminocarbonilo; (C<sub>38</sub>)cicloalquilcarbonilo; benzilo; benzoílo; (C<sub>1-6</sub>)alquiloxicarbonilo; alquiloxicarbonilo, piridina, pirimidina; fenilo; fenilo substituído por tiazole, no anel; fenilaminocarbonilo; alquilsulfonilo; ou fenilsulfonilo; em que os grupos benzilo, benzoílo, piridina, pirimidina, fenilo; fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo e fenilsulfonilo são, opcionalmente, mono ou independentemente dissubstituídos com R<sup>12</sup>; R<sub>x</sub> é hidrogénio; (C<sub>1-8</sub>)alquilo; (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo; benzilo, fenilo; em que os grupos benzilo e fenilo são opcionalmente mono ou independentemente, dissubstituídos no anel com R<sup>12</sup>; R<sub>y</sub> está ausente ou é halogéneo, (C<sub>1-8</sub>)alquilo, (C<sub>1-8</sub>)alcoxi, O-alquilcarboxilato,

O-aralquilcarboxilato, N-alquilcarboxamido; ou fenilo;

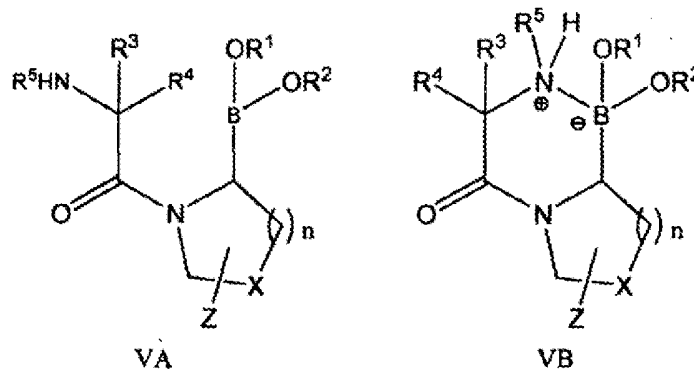
s é de 1 a 6; t é de 0 a 6; e u é de 0 a 3. Em algumas realizações, R<sup>5</sup> tem a fórmula:



Noutras realizações, R<sup>5</sup> é:



Foi ainda verificado que certos compostos de ácido borónico da invenção podem existir como isómeros tanto lineares como cíclicos. Tipicamente, tais compostos formam uma mistura em equilíbrio numa solução aquosa. Como mostrado na Figura 1, a concentração dos dois isómeros de tais compostos é tipicamente dependente do pH. Assim, espera-se que tais compostos da invenção existam, *in vivo*, como uma mistura de isómeros lineares e cíclicos. Adicionalmente, as formas cíclicas dos compostos da invenção podem servir como profármacos inovadores disponíveis oralmente. Assim, neste aspecto da invenção, proporcionam-se compostos possuindo a fórmula VA, VB ou uma sua mistura:



isómeros cíclicos possuindo a fórmula VB, seus estéreoisómeros, seus solvatos, seus hidratos e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que:

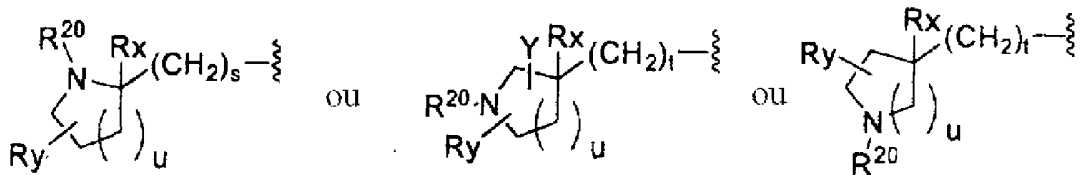
$n$  é 1;

$X$  é  $\text{CH}_2$ ;

$Z$  é H;

$R^1$  e  $R^2$ , independentemente ou em conjunto, são hidrogénio; um grupo de protecção do ácido borónico ou um grupo capaz de ser hidrolizado num grupo hidroxilo, numa solução aquosa a um pH fisiológico ou em fluidos biológicos;

$R^3$  e  $R^4$  são hidrogénio e  $R^5$  é:



em que  $R^{20}$  é hidrogénio;  $(\text{C}_{1-8})$ alquilo;  $(\text{C}_{1-6})$ alquilcarbonilo; di- $(\text{C}_{1-6})$ alquilaminocarbonilo;  $(\text{C}_{3-8})$ cicloalquilcarbonilo; benzilo; benzoílo;  $(\text{C}_{1-6})$ alquilocar-

bonilo; aralquiloxicarbonilo, piridinilo, pirimidinilo; fenilo; fenilo substituído por tiazolilo; fenilaminocarbonilo; alquilsulfonilo; ou fenilsulfonilo; em que os grupos benzilo, benzilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo; fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo e fenilsulfonilo são, opcionalmente, mono ou independentemente disubstituídos com  $R^{12}$ ;

$R^{12}$  é halogéneo, trifluorometilo, ciano, nitro,  $(C_{1-6})$ alquilo,  $(C_{1-6})$ alcoxi, cicloalquilo, carboxilo, acetamido, hidroxilo, hidroxio  $(C_{1-6})$ alquilo, hidroxietilo, trifluorometoxi, sulfamoílo, carbamoílo, sulfonamido, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, arilo ou heteroarilo; em que os grupos arilo e heteroarilo são, opcionalmente, mono ou independentemente plurisubstituídos com  $R^7$ ;  $R^7$  é halogéneo,  $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{1-10})$ alcoxi,  $(C_{1-10})$ alquilamino,  $(C_{1-10})$ dialquilamino, benzilo, benziloxi, hidroxio  $(C_{1-6})$ alquilo, hidroximetilo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, N-hidroxiamino, ciano, carboxi, acetamido, hidroxilo, sulfamoílo, sulfonamido, carbamoílo;

$R_x$  é hidrogénio,  $(C_{1-8})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, benzilo ou fenilo; em que os grupos benzilo e fenilo são, opcionalmente, mono ou independentemente disubstituídos no anel com  $R^{12}$ ;

$R_y$  está ausente ou é halogéneo,  $(C_{1-8})$ alquilo,  $(C_{1-8})$ alcoxi, O-alquilcarboxilato, O-aralquilcarboxilato, N-

alquilcarboxamido, N-aralquilcarboxamido ou fenilo;

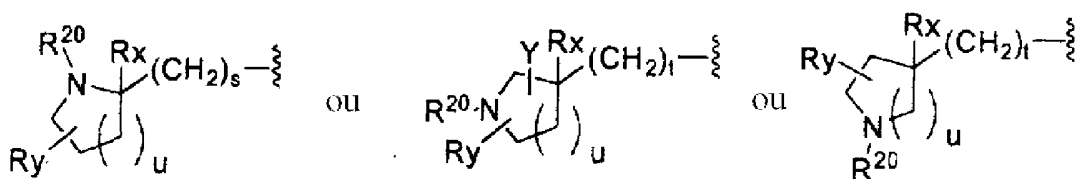
s é de 1 a 6; t é de 0 a 6; e u é de 0 a 3; e

em que uma ligação bissectada por uma linha ondulada significa um ponto de ligação.

Em que a ligação contendo a linha ondulada significa o ponto de ligação.

Em algumas realizações, nos compostos de fórmula VA e VB, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, independentemente ou em conjunto, são o grupo protector do ácido borónico formado a partir de (+)-pinanediol; pinacol; 1,2-diciclohexil-etanediol; 1,2-etanediol; 2,2-di-etanolamina; 1,3-propanediol; 2,3-butanediol; tartarato di-isopropílico; 1,4-butanediol; di-isopropiletanediol; (S,S)-5,6-decanediol; 1,1,2-trifenil-1,2-etanediol; (2R,3R)-1,4-dimetioxi-1,1,4,4-tetrafenil-2,3-butanediol; metanol; etanol; isopropanol; catecol; ou 1-butanol. Noutras realizações, R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, independentemente ou em conjunto, são um grupo capaz de ser hidrolizado para um grupo hidroxilo, numa solução aquosa a pH fisiológico ou em fluidos biológicos, formado a partir de 1,2-diciclohexiletanediol; 1,2-etanediol; 1,3-propanediol, 2,3-butenediol; 1,4-butanediol; di-isopropiletanediol; metanol; etanol; isopropanol ou 1-butanol.

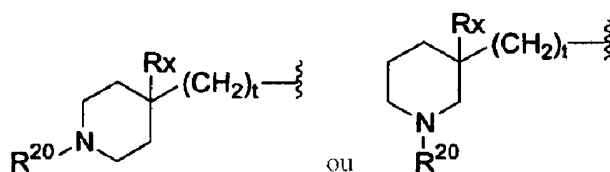
Em algumas realizações dos compostos de fórmula VA ou VB, X é CH<sub>2</sub>; o anel contendo o X é saturado; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> e R<sup>4</sup> são hidrogénio e R<sup>5</sup> é um grupo de fórmula:



em que  $R^{20}$  é hidrogénio;  $(C_{1-8})$ alquilo;  $(C_{1-6})$ alquilcarbonilo; di- $(C_{1-6})$ alquilaminocarbonilo;  $(C_{3-8})$ cicloalquilcarbonilo; benzilo; benzoílo;  $(C_{1-6})$ alquilocarbonilo; alquilocarbonilo piridina, pirimidina; fenilo; fenilo substituído por tiazole, no anel; fenilaminocarbonilo; alquilsulfonilo; ou fenilsulfonilo; em que os grupos benzilo, benzoílo, piridina, pirimidina, fenilo; fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo e fenilsulfonilo são, opcionalmente, mono ou independentemente disubstituídos com  $R^{12}$ ;  $R_x$  é hidrogénio;  $(C_{1-8})$ alquilo;  $(C_{3-12})$ cicloalquilo; benzilo, fenilo; em que os grupos benzilo e fenilo são opcionalmente mono ou independentemente, disubstituídos no anel com  $R^{12}$ ;  $R_y$  está ausente ou é halogéneo,  $(C_{1-8})$ alquilo,  $(C_{1-8})$ alcoxi, O-alquilcarboxilato, O-aralquilcarboxilato, N-alquilcarboxamido, N-aralquilcarboxamido ou fenilo;

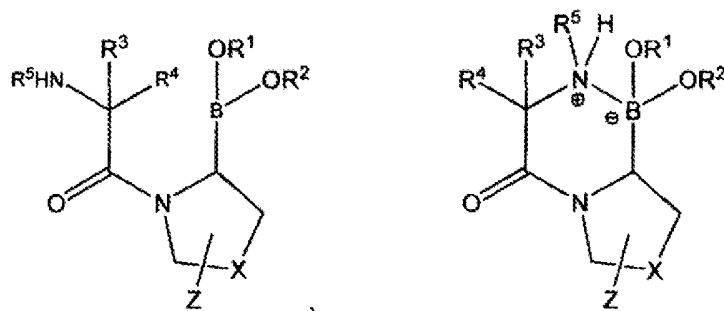
s é de 1 a 6; t é de 0 a 6; e u é de 0 a 3; ou

Em algumas realizações,  $R^5$  tem a fórmula:



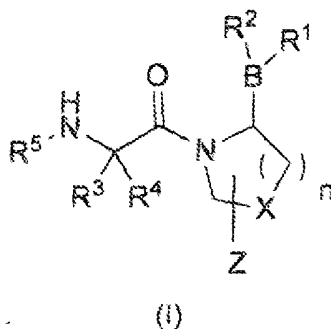


Em algumas realizações de compostos de fórmula VA ou VB, estes têm a fórmula:

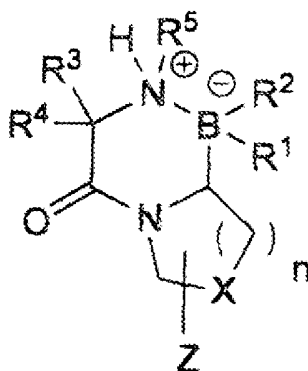


ou uma sua mistura.

Ainda noutro aspecto, a invenção proporciona inibidores da dipeptidil peptidase-IV de ácido borónico, possuindo uma constante de inibição de 10 micromolar ou inferior, para a dipeptidil peptidase-IV. Tais inibidores compreendem uma boroprolina (incluindo boropirrolidinas, boropiperidinas e boroazepanes) ligada a um amino ácido através de uma ligação amida. O amino ácido pode ser um ácido beta-aminado cíclico possuindo pelo menos um substituinte no alfa-amino ácido no anel ou possuir um outro anel além de pirrolidina ou glicina N-substituída. Em algumas realizações, o inibidor ácido borónico tem a Fórmula I:



possuindo os seus isómeros cíclicos a fórmula



e estereoisómeros seus derivados, solvatos sus derivados, hidratos seus derivados e sais farmacêuticamente aceitáveis seus derivados, em que:

$n$  é 1;

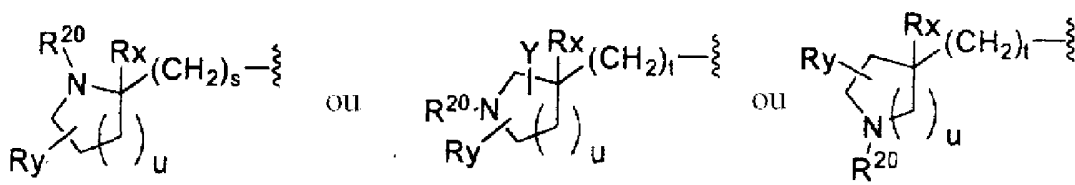
$X$  é  $\text{CH}_2$ ;

$Z$  é H;

$R^1$  e  $R^2$ , independentemente ou em conjunto, são -OH, um hidroxilo suportando um grupo de protecção do ácido borónico ou um grupo capaz de ser hidrolizado num grupo

hidroxilo, numa solução aquosa a um pH fisiológico ou em fluidos biológicos;

$R^3$  e  $R^4$  são hidrogénio e  $R^5$  é:



em que  $R^{20}$  é hidrogénio;  $(C_{1-8})$ alquilo;  $(C_{1-6})$ alquilcarbonilo; di- $(C_{1-6})$ alquilaminocarbonilo;  $(C_{3-8})$ cicloalquilcarbonilo, benzilo, benzoílo,  $(C_{1-6})$ alquilocarbonilo, aralquilocarbonilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, fenilo substituído por tiazolilo, fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo ou fenilsulfonilo; em que os grupos benzilo, benzoílo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo; fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo e fenilsulfonilo são, opcionalmente, mono ou independentemente disubstituídos com  $R^{12}$ ;

$R^{12}$  é halogéneo, trifluorometilo, ciano, nitro,  $(C_{1-6})$ alquilo,  $(C_{1-6})$ alcoxi, cicloalquilo, carboxilo, acetamido, hidroxilo, hidroxio- $(C_{1-6})$ alquilo, hidroximetilo, trifluorometoxi, sulfamoílo, carbamoílo, sulfonamido, alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, arilo ou heteroarilo; em que os grupos arilo e heteroarilo são, opcionalmente, mono ou independentemente plurisubstituídos com  $R^7$ ;  $R^7$  é halogéneo,  $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{1-10})$ alcoxi,  $(C_{1-10})$ alquilamino,  $(C_{1-10})$ di-

alquilamino, benzilo, benziloxi, hidroxí(C<sub>1-6</sub>)alquilo, hidroxietilo, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, N-hidroxiamino, ciano, carboxi, acetamido, hidroxilo, sulfamoílo, sulfonamido, carbamoílo;

R<sub>x</sub> é hidrogénio, (C<sub>1-8</sub>)alquilo, (C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo, benzilo ou fenilo; em que os grupos benzilo e fenilo são, opcionalmente, mono ou independentemente disubstituídos no anel com R<sup>12</sup>;

R<sub>y</sub> está ausente ou é halogéneo, (C<sub>1-8</sub>)alquilo, (C<sub>1-8</sub>)alcoxi, O-alquilcarboxilato, O-aralquilcarboxilato, N-alquilcarboxamido, N-aralquilcarboxamido ou fenilo;

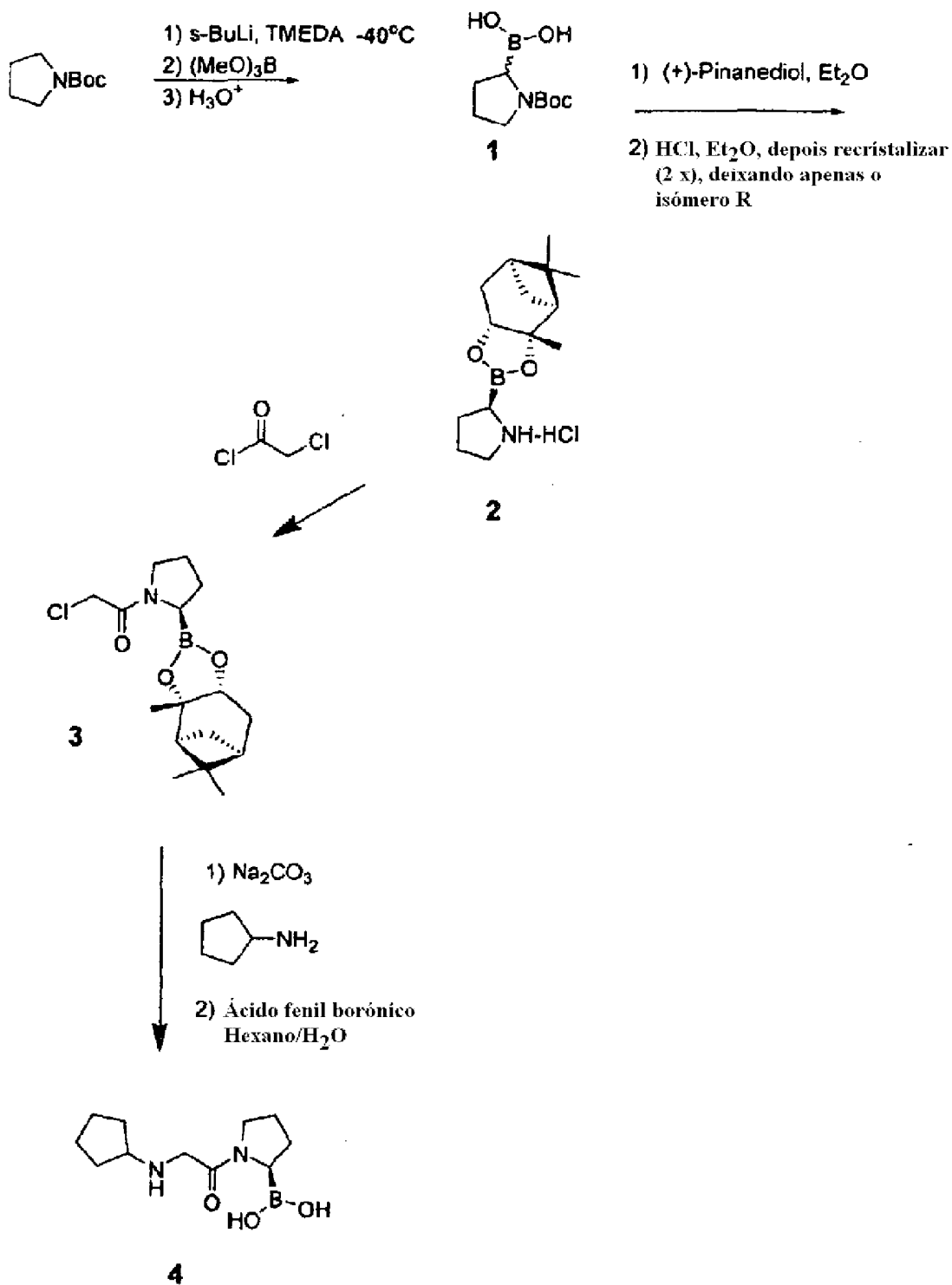
s é de 1 a 6; t é de 0 a 6; e u é de 0 a 3; e

em que uma ligação bissectada por uma linha ondulada significa um ponto de ligação.

A invenção também se relaciona com métodos para preparação dos compostos acima descritos. Como mostrado abaixo e como descrito nos EXEMPLOS, os compostos de fórmula I e II são preparados por reacção de uma amina cíclica (e.g., pirrolidina ou piperidina), adequadamente protegida com um grupo vulgar de protecção, tal como -Boc, -Fmoc, -CBz ou outro do mesmo género, com sec-BuLi/TMEDA, seguido por B(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, para dar o derivado ester do ácido metil borónico. A hidrólise ácida do metil Ester com HCl 2N dá o intermediário 1 de ácido borónico. A reacção de 1 com

(+)-pinanediol, a desprotecção do grupo protector do amino e a recristalização proporciona o ester pinanediol 2 como um sal isomericamente puro.

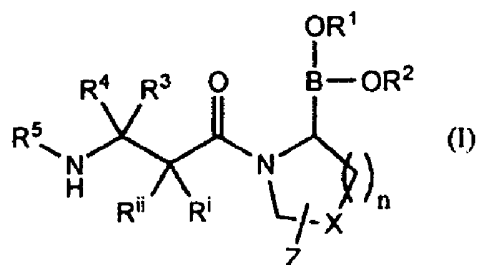
O intermediário 2 é útil para a síntese dos compostos tanto da série A como da série B. Por exemplo, a N-acilação de 2 com cloreto de cloroacetilo proporciona a a-cloro amida 3. O tratamento de 3 com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e ciclopentilamina e hidrólise do ester pinanediol borónico proporciona um composto 4, de fórmula I.



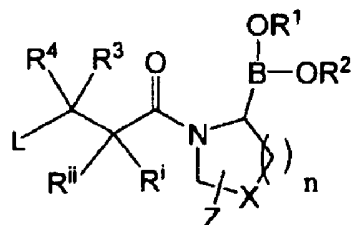
Este esquema de síntese é adaptável para a preparação de todos os compostos da invenção, por reacção da amina cíclica apropriada (pirrolidina, piperidina e outras

aminas cíclicas) com  $\text{sec-BuLi}/(\text{OCH}_3)_3$  e ligação do intermediário ester de ácido borónico com o cloreto ácido ou ácido desejado, por meio das vias A ou B, respectivamente. A amina cíclica apropriada pode estar disponível comercialmente ou ser facilmente sintetizada por meio de procedimentos conhecidos, por exemplo, os procedimentos revelados nas Patentes U.S. N.ºs. 6 617 340, 6 432 969, 6 380 398, 6 172 081, 6 166 063, 6 124 305, 6 110 949, 6 107 317, 6 011 155 e 6 395 767, que são aqui integralmente incorporadas por referência.

Assim, outro aspecto da invenção proporciona um processo para preparação de compostos de fórmula I:



por reacção de um composto reactivo de fórmula:



com uma amina de fórmula  $\text{R}^5\text{-NH}_2$ ; desprotecção opcional do ester de ácido borónico e recuperando o composto resultante como um ácido livre ou como um sal de adição de ácido; em

que L é um grupo de saída.  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^i$ ,  $R^{ii}$ , n, X e Z são como aqui definidos.  $CR^iR^{ii}$  está ausente. As realizações preferidas são aquelas em que  $R^3$  e  $R^4$  são hidrogénio, L é halogéneo, incluindo mas se limitando a Cl e  $R^5NH_2$  é ciclo-pentilamina.

Os compostos da invenção podem ser preparados na forma de sais farmacologicamente aceitáveis, especialmente sais de adição de ácido, incluindo sais de ácidos orgânicos e de ácidos minerais. Exemplos de tais sais incluem sais de ácidos orgânicos, tais como os de ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido salicílico e outros do mesmo tipo. Sais de adição de ácidos inorgânicos adequados incluem os sais dos ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico e outros do mesmo género. Outros exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis de adição de ácidos inorgânicos ou orgânicos incluem os sais farmacologicamente aceitáveis listados no Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2(1977), que são conhecidos dos técnicos da matéria.

Os sais de adição de ácido podem ser obtidos como produtos directos da síntese dos compostos. Alternativamente, a base livre pode ser dissolvida num solvente adequado contendo o ácido adequado e o sal ser isolado por evaporação do solvente ou separando de outro modo o sal do solvente.



Os compostos desta invenção podem formar solvatos com solventes vulgares de baixo peso molecular, incluindo água, para dar hidratos, utilizando métodos conhecidos pelos técnicos.

Deve ter-se em consideração que a invenção se estende a todas as formas estereoisoméricas dos compósitos reivindicados, incluindo enantiómeros e diastereómeros, assim como os racematos.

#### **Métodos/Utilizações**

Outro aspecto da invenção proporciona métodos e utilizações para o compostoda invenção. Numa aproximação, os compostos a invenção podem ser administrados a um indivíduo sofrendo de uma doença ou condição mediada por uma amino-dipeptidase que clive após a prolina/serina. Nesta realização, é administrada ao indivíduo uma quantidade de composto da invenção eficaz na redução da actividade da amino-dipeptidase que cliva após a prolina/serina, conseqüentemente reduzindo ou aliviando os sintomas da doença ou condição. Em algumas realizações, o composto administrado reduz a actividade da DPP-IV. Em algumas realizações a doença ou condição é seleccionada do grupo que consiste em diabetes, complicações diabéticas, hiperglicémia, Síndrome X, hiperinsulinémia, obesidade, aterosclerose e doenças relacionadas. Os compostos da invenção a serem administrados podem ser um ou mais

compostos de ácido borónico da invenção, que podem ser formulados de qualquer uma das formas aqui descritas, incluindo combinação com "outro(s) tipo(s) de agente(s) terapêutico(s)" identificados mais abaixo.

Outras realizações exemplificativas dos métodos da invenção são representadas por:

Métodos para inibição da DPP-IV, compreendendo a administração a um mamífero necessitando de tal tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, ou de um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável, seu derivado;

Métodos para tratamento de condições mediadas pela DPP-IV, compreendendo a administração a um mamífero necessitando de tal tratamento de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção, ou de um sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável, seu derivado;

Métodos para tratar, controlar ou evitar diabetes, compreendendo a administração a um paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção;

Métodos para tratar, controlar ou evitar diabetes mellitus dependente (Tipo I) ou não dependente (Tipo II) de insulina num paciente mamífero necessitando de tal tratamento, compreendendo a administração ao paciente, de

uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção;

Métodos para tratar, controlar ou evitar hiperglicemia num paciente mamífero necessitando de tal tratamento, compreendendo a administração ao paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção;

Métodos para tratar, controlar ou evitar obesidade num paciente mamífero necessitando de tal tratamento, compreendendo a administração ao paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção;

Métodos para tratamento, melhorar a neogênese dos ilhéus, sobrevivência das células b e biossíntese de insulina num paciente mamífero necessitando de tal tratamento, compreendendo a administração ao paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção;

Métodos para tratar, controlar ou evitar a resistência à insulina, num paciente mamífero necessitando de tal tratamento, compreendendo a administração ao paciente, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção;

Métodos para tratar, controlar ou evitar um ou

mais distúrbio lipídicos seleccionados do grupo que consiste em dislipidemia, hiperlipidemia, hipertriglicéridemia, hipercolesterolemia, HDL baixo e LDL elevado, num paciente mamífero necessitando de tal tratamento, compreendendo a administração ao paciente, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção;

Métodos para tratar, controlar ou evitar aterosclerose, num paciente mamífero necessitando de tal tratamento, compreendendo a administração ao paciente, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção;

Métodos para tratar, controlar ou evitar a deficiência em hormona de crescimento, num paciente mamífero necessitando de tal tratamento, compreendendo a administração ao paciente, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção;

Métodos para modular a resposta imune num paciente mamífero necessitando de tal tratamento, compreendendo a administração ao paciente, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção;

Métodos para tratamento ou controlo de infecção por HIV num paciente mamífero necessitando de tal tratamento, compreendendo a administração ao paciente, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção;

Métodos para tratar, controlar ou evitar, num paciente mamífero necessitando de tal tratamento, um ou mais distúrbios seleccionados do grupo que consiste em neutropenia, anemia, distúrbios neuronais, crescimento e metástase tumoral, hipertrofia benigna da próstata, gengivite, hipertensão e osteoporose, compreendendo a administração ao paciente, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção;

Métodos para tratamento ou controlo de infecção por HIV num paciente mamífero necessitando de tal tratamento, compreendendo a administração ao paciente, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção;

Métodos para redução da motilidade espermática num paciente mamífero masculino necessitando de tal tratamento, compreendendo a administração ao paciente, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção;

Métodos para tratar, controlar ou evitar, num paciente mamífero necessitando de tal tratamento, um ou mais distúrbios seleccionados do grupo que consiste em (1) hiperglicemia, (2) baixa tolerância à glucose, (3) resistência à insulina, (4) obesidade, (5) distúrbios lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) níveis baixos

de HDL, (11) níveis elevados de LDL, (12) aterosclerose e sua sequelas, (13) restenose vascular, (14) síndrome do intestino irritável, (15) doença inflamatória do intestino, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, (16) artrite reumatóide, (17) outras condições inflamatórias, (18) pancreatite, (19) obesidade abdominal, (20) doenças neurodegenerativas, (21) esclerose múltipla, (22) retinopatia, (23) nefropatia, (24) neuropatia, (25) Síndrome X, (26) hiperandrogenismo ovárico, (27) rejeição de alógrafo em transplantes e outras condições em que a resistência à insulina é um componente, incluindo a administração ao paciente, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção;

Métodos para tratar, controlar ou evitar, num paciente mamífero necessitando de tal tratamento, um ou mais distúrbios seleccionados do grupo que consiste em (1) hiperglicemia, (2) baixa tolerância à glucose, (3) resistência à insulina, (4) obesidade, (5) distúrbios lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) níveis baixos de HDL, (11) níveis elevados de LDL, (12) aterosclerose e sua sequelas, (13) restenose vascular, (14) síndrome do intestino irritável, (15) doença inflamatória do intestino, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, (16) artrite reumatóide, (17) outras condições inflamatórias, (18) pancreatite, (19) obesidade abdominal, (20) doenças neurodegenerativas, (21) esclerose múltipla, (22) retinopatia, (23) nefropatia, (24) neuropatia, (25) Síndrome X, (26)

hiperandrogenismo ovárico, (27) rejeição de alógrafo em transplantes, (28) diabetes de Tipo II, (29) deficiência de hormona de crescimento, (30) neutropenia, (31) anemia, (32) distúrbios neuronais, (33) crescimento e metástase tumoral, (34) hipertrofia benigna da próstata, (35) gengivite, (36) hipertensão, (37) osteoporose e outras condições que podem ser tratadas por inibição da dipeptidil peptidase-IV, compreendendo a administração ao paciente, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um primeiro composto da invenção ou de um sal farmacêuticamente aceitável seu derivado e um ou mais outros compostos seleccionados do grupo que consiste em:

- a) Outros inibidores da dipeptidil peptidase-IV;
- b) Sensibilizadores à insulina seleccionados do grupo que consiste em (i) agonistas PPAR, (ii) biguanidos e (iii) inibidores da proteína fosfatase-1B;
- c) Insulina ou miméticos da insulina;
- d) Sulfonilureias ou outros secretagogos da insulina;
- e) inibidores da  $\alpha$ -glucosidase;
- f) agonistas do receptor glucagon;
- g) GLP-1, miméticos do GLP-1 e agonistas do receptor GLP-1;
- h) GLP-2, miméticos do GLP-2 e agonistas do receptor GLP-2;
- i) GIP, miméticos do GIP e agonistas do receptor GIP;
- j) PACAP, miméticos do PACAP e agonistas do

receptor 3 de PACAP;

k) Agentes para diminuição do colesterol seleccionados do grupo que consiste em (i) inibidores da HMG-CoA redutase, (ii) sequestrantes, (iii) álcool nicotínico, ácido nicotínico ou um sal seu derivado, (iv) agonistas PPAR $\alpha$ , (v) agonistas duplos PPAR $\alpha/\gamma$ , (vi) inibidores da absorção de colesterol, (vii) inibidores da CoA:colesterol-aciltransferase, e (viii) anti-oxidantes;

m) Compostos anti-obesidade;

n) Um inibidor do transportador de ácido biliar ileal;

o) agentes anti-inflamatórios;

p) G-CSF, miméticos do G-CSF e agonistas do G-CSF; e

q) EPO, miméticos do EPO e agonistas do EPO.

Métodos para o tratamento, controlo ou prevenção de uma ou mais condições seleccionadas do grupo que consiste em hipercolesterolemia, aterosclerose, baixos níveis de HDL, níveis elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia e dislipidemia, compreendendo a administração, a um paciente mamífero necessitando de tal tratamento, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção e de um inibidor da HMG-CoA redutase;

Métodos em que o inibidor da HMC-CoA redutase é uma estatina;

Métodos em que a estatina é seleccionado do grupo



que consiste em lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, ZD-4522 e rivastatina;

Métodos para tratar, controlar ou evitar a aterosclerose, compreendendo a administração a um paciente mamífero necessitando de tal tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção e de um inibidor da HMG-CoA redutase.

Métodos para tratar, controlar ou evitar a obesidade, compreendendo a administração a um paciente mamífero necessitando de tal tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção e de um agente anti-obesidade;

Métodos em que o agente anti-obesidade é um agonista beta-3 adrenérgico, um inibidor da lipase, um inibidor da reutilização da serotonina (e dopamina), um composto beta receptor da tiróide, um agente anorético e/ou sobre regulador da oxidação de ácido gordo;

Métodos em que o agente anti-obesidade é orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, axoquina, dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, famoxin e/ou mazindol;

Métodos para tratar, controlar ou evitar a neutropenia, compreendendo a administração a um paciente mamífero necessitando de tal tratamento, de uma quantidade

terapeuticamente eficaz de um composto da invenção e de um agente neutrofílico;

Métodos para tratar, controlar ou evitar a neutropenia, em que o agente neutrofílico é G-CSF, um mimético de G-CSF ou um agonista do receptor G-CSF;

Métodos para tratar, controlar ou evitar a neutropenia, em que o agente neutrofílico é pegfilgrastim, filgrastim, lenograstim ou nartograstim;

Métodos para tratar, controlar ou evitar a anemia, compreendendo a administração a um paciente mamífero necessitando de tal tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção e de um agonista da eritropoietina;

Métodos para tratamento, controle ou prevenção de anemia, em que o agonista da eritropoietina é EPO, um mimético da EPO ou um agonista do receptor EPO;

Métodos para tratamento, controle ou prevenção de anemia, em que o agonista da eritropoietina é epoetina alfa ou darbepoetina alfa;

Métodos para tratamento de diabetes, resistência à insulina, hiperglicemia, hiperinsulinemia ou níveis elevados de ácidos gordos ou glicerol no sangue, obesidade, Síndrome X, síndrome dismetabólica, complicações diabé-

ticas, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, aterosclerose, deficiente homeostase da glucose, deficiente tolerância à glucose, infertilidade, síndrome ovárico policístico, distúrbios do crescimento, fragilidade, artrite rejeição de alógrafos em transplantes, doenças autoimunes, SIDA, doenças intestinais, síndrome inflamatório do intestino, nervosa, osteoporose ou uma doença imunomodulatória ou uma doença inflamatória crônica do intestino, compreendendo a administração, a um paciente mamífero necessitando de tal tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da invenção;

Métodos para tratamento diabetes de tipo II e/ou obesidade.

É possível uma variedade de utilizações seguindo-se as linhas dos diversos métodos de tratamento de um indivíduo, como um mamífero, acima descritos. Exemplos de utilizações dos métodos da invenção são representados por:

Utilização de um composto da invenção para a manufatura de um medicamento para tratamento de uma condição que pode ser regulada ou normalizada via inibição da DPP-IV;

Utilização de um composto da invenção para a manufatura de um medicamento para tratamento de distúrbios metabólicos;

Utilização de um composto da invenção para a manufatura de um medicamento para a diminuição da glucose no sangue;

Utilização de um composto da invenção para a manufatura de um medicamento para tratamento da diabetes de tipo II;

Utilização de um composto da invenção para a manufatura de um medicamento para tolerância deficiente à glucose (IGT);

Utilização de um composto da invenção para a manufatura de um medicamento para tratamento de alteração da glicemia em jejum (IFG);

Utilização de um composto da invenção para a manufatura de um medicamento para prevenir a hiperglicemia;

Utilização de um composto da invenção para a manufatura de um medicamento para retardar a progressão da alteração da tolerância à glucose (IGT) em diabetes de tipo II;

Utilização de um composto da invenção para a manufatura de um medicamento para retardar a progressão diabetes de tipo II não dependente de insulina em diabetes de tipo II dependente de insulina;

Utilização de um composto da invenção para a manufatura de um medicamento para aumentar o número e/ou tamanho das células beta, num sujeito mamífero;

Utilização de um composto da invenção para a manufatura de um medicamento para tratamento da degeneração de células beta, em particular a apoptose das células beta.

Utilização de um composto da invenção para a manufatura de um medicamento para o tratamento de distúrbios ingestão de alimentos;

Utilização de um composto da invenção para a manufatura de um medicamento para tratamento de obesidade;

Utilização de um composto da invenção para a manufatura de um medicamento para a regulação do apetite ou indução de saciedade;

Utilização de um composto da invenção para a manufatura de um medicamento para o tratamento de dislipidemia;

Utilização de um composto da invenção para a manufatura de um medicamento para o tratamento de dispepsia funcional, em particular do síndrome do intestino irritável; e

Métodos para tratamento das condições mencionadas acima, por administração a um sujeito necessitado, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção.

### **Tratamentos de Combinação**

Os compostos da invenção podem ser utilizados em combinação com um ou mais outros tipos de agentes antidiabéticos (empregues para tratamento de diabetes e doenças relacionadas) e/ou um ou mais outros tipos de agentes terapêuticos que podem ser administrados oralmente na mesma forma de dosagem, em formas de dosagem orais separadas ou por injeção.

O outro tipo de agente antidiabético que pode ser opcionalmente utilizado em combinação com os inibidores da DPP-IV da invenção, podem ser 1, 2, 3 ou mais agentes antidiabéticos ou agentes anti-hiperglicémicos incluindo secretagogos da insulina ou sensibilizadores à insulina ou outros agentes antidiabéticos possuindo, preferencialmente, um mecanismo de acção diferente de inibição da DPP-IV, e pode incluir biguanidos, sulfonil ureias, inibidores da glucosidase, agonistas PPAR $\alpha$ , tais como as tiazolidine-fionas, inibidores SGLT2, agonistas duplos PPAR $\alpha/\gamma$ , inibidores  $\alpha$ 2, inibidores da glicogénio fosforilase, inibidores dos produtos finais avançados da glicosilação (AGE) e/ou meglitinidos, assim como insulina e/ou péptido 1 tipo glucagon (GLP-1) ou seus miméticos.

A utilização de compostos da invenção em combinação com 1, 2, 3 ou mais outros agentes antidiabéticos pode produzir resultados anti-hiperglicémicos melhores do que os que seriam possíveis com cada um desses medicamentos isoladamente e superior aos efeitos anti-hiperglicémicos da combinação de adição produzida por esses medicamentos.

O outro agente antidiabético pode ser um agente antihyperglicémico oral, preferencialmente um biguanido, como metformina ou fenformina ou sais seus derivados, preferencialmente metformin HCl.

Quando o outro agente antidiabético é um biguanido, os compostos da invenção serão utilizados numa relação em peso com o biguanido, situada no intervalo desde cerca de 0,01:1 até cerca de 100:1, preferencialmente, desde cerca de 0,1:1 até cerca de 5:1.

O outro agente antidiabético pode, preferencialmente, ser uma sulfonil ureia, tal como gliburide (também conhecido como glibenclamida), glimepiride (revelado na Patente U.S. N°. 4 379 785), glipizide, gliclazide ou clorpropamida, outras sulfonilureias conhecidas ou outros agentes antihyperglicémicos que actuam no canal dependente de ATP das células  $\gamma$ , sendo os preferidos gliburide e glipizide, que podem ser administrados na mesma, ou em formas de dosagem oral separadas.

Os compostos da invenção, serão empregues, numa relação em peso para a sulfonil ureia no intervalo desde cerca de 0,01:1 até cerca de 100:1, preferencialmente desde cerca de 0,05:1 até cerca de 5:1.

O agente antidiabético oral também pode ser um inibidor da glucosidase, como a acarbose (revelada na Patente U.S. N°. 4 904 769) ou miglitol (revelado na Patente U.S. N°. 4 639 436), que pode ser administrado na mesma ou em formas de dosagem oral separadas.

Os compostos da invenção, serão empregues, numa relação em peso para o inibidor da glucosidase, no intervalo desde cerca de 0,01:1 até cerca de 100:1, preferencialmente desde cerca de 0,2:1 até cerca de 50:1.

Os compostos da invenção podem ser empregues em combinação com um agonista PPAR $\alpha$ , como o agente antidiabético oral tiazolidinediona ou outros sensibilizantes à insulina (que possuem um efeito de sensibilização à insulina em pacientes NIDDM), como a troglitazona (Resulin®, Warner-Lambert, revelada na Patente U.S. N°. 4 572 912), rosiglitazona (en), pioglitazona (Takeda), MCC-555 da Mitsubishi (revelado na Patente U.S. N°. 5 594 016), GL-262570 da Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) ou darglitazona (CP-86325, Pfizer), isaglitazona (MIT/J&J), JTT-501 (JPMT/P&U), L-895645 (Merck), R-119701 (Sankyo/Wl), NN-2344 (Dr. Reddy/NN) ou YM-440 (Yamanouchi), preferencialmente rosiglitazona e pioglitazona.



Os compostos da invenção, serão empregues, numa relação em peso para a tiazolidinediona numa quantidade no intervalo desde cerca de 0,01:1 até cerca de 100:1, preferencialmente desde cerca de 0,1:1 até cerca de 10:1.

Os agentes antidiabéticos orais sulfonil ureia e a tiazolidinediona, em quantidades inferiores a cerca de 150 mg, podem ser incorporadas num único comprimido, com os compostos da invenção.

Os compostos da invenção também podem ser utilizados em combinação com um agente antihiperglicémico, tal como insulina ou com péptido 1 tipo glucagon (GLP-1), tal como GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-36) (tal como revelado na Patente U.S. N.º. 5 614 492 de Habener, cujas revelações são aqui incorporadas por referência) ou um mimético do GLP-1, tal como AC2993 ou Exendin-4 (Amylin) e LY-315902 ou LY-307167 (Lilly) e NN2211 (Novo-Nordisk), que podem ser administrados por injeção, intranasalmente ou por meio de dispositivos transdérmicos ou bucais.

Quando presente, a metformina, as sulfonil ureias, tais como gliburide, glimepiride, glipiride, glipizide, clorpropamida e gliclazida e os inibidores da glucosidase, acarbose ou migliol ou insulina (injectável, pulmonar, bucal ou oral) podem ser empregues em formulações, como descrito acima e nas quantidades e dosagens indicadas no PHYSICIAN'S DESK REFERENCE (PDR).

Quando presente, a metformina ou um seu sal, pode ser utilizada em quantidades situadas no intervalo entre cerca de 500 a cerca de 2000 mg por dia, que podem ser administrados em dose única ou dividida, de uma a quatro vezes por dia.

Quando presente, o agente antidiabético tiazolidinediona pode ser utilizado em quantidades situadas no intervalo entre cerca de 0,01 a cerca de 2000 mg por dia, que podem ser administrados em dose única ou dividida, de uma a quatro vezes por dia.

Quando presente, a insulina pode ser empregue nas formulações, quantidades e dosagens indicadas pelo PHYSICIAN'S DESK REFERENCE.

Quando presentes, os péptidos GLP-1 podem ser administrados em formulações bucais orais, por administração nasal (por exemplo inalação de pulverização) ou parenteralmente, como descrito nas Patentes U.S. N°s. 5 346 701 (TheraTech), 5 614 492 e 5 631224, que são aqui incorporadas por referência.

O outro agente antidiabético também pode ser um agonista duplo PPAR $\alpha/\gamma$ , tal como AR-H039242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glazo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck), assim como os revelados por Murakami *et al.*, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation-

Activated Receptor Alpha (PPAR alfa) e PPAR gama. "Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47: 1841-47 (1998) e no pedido U.S., N°. de Série 09/664598, depositado em 18 de Setembro de 2000 (ficheiro de advogado La29NP), cujas revelações são aqui incorporadas por referência, empregando dosagens como aí estabelecido, cujos compostos designados como preferidos, são preferidos para utilização aqui.

O outro agente antidiabético pode ser um inibidor SGLT2, como revelado no U.S. Application Ser. N°. 09/679 027, depositado em 4 de Outubro de 2000 (ficheiro de advogado LA49NP), que é aqui incorporado por referência, empregando as doses aí estabelecidas. São preferidos os compostos designados como preferidos no pedido acima.

O outro agente antidiabético pode ser empregue em combinação com os inibidores da DPP-IV, de acordo com a presente invenção, pode ser um inibidor aP2, 09/519,079 depositado em 6 de Março de 2000 (ficheiro de advogado LA49NP), que são aqui incorporados por referência, empregando as dosagens aí estabelecidas. Os agentes antidiabéticos preferidos para utilização em combinação com os compostos da invenção são os indicados como preferidos nas patentes acima citadas.

O outro agente antidiabético pode ser empregue em combinação com os inibidores da DPP-IV da invenção, pode ser um inibidor da glicogen fosfatase como revelado, por

exemplo, nas WO 96/39384, WO 96/39385, WO 99/26659, WO 99/43663, WO 2000/47206, EP 988279, EP 1041068 e Patentes U.S. N° 5 952 322 e N°. 5 998 463.

O meglitinido que pode opcionalmente ser empregue em combinação com o composto da invenção, pode ser repaglinido, nateglinido (Novartis) ou KAD1229 (PF/Kissei), sendo o repaglinido o preferido.

Os inibidores DPP-IV da invenção serão empregues, numa relação em peso com o meglitinido, agonista PPAR $\gamma$ , agonista duplo PPAR $\alpha/\gamma$ , inibidor SGLT2, inibidor aP2 ou inibidor da glicogen fosforilase, situada no intervalo entre cerca de 0,01:1 e cerca de 100:1, preferencialmente entre cerca de 0,1:1 a cerca de 10:1.

O agente hipolipidémico ou agente modulador de lípido que pode ser opcionalmente empregue em combinação com os compostos da invenção, podem incluir 1, 2, 3 ou mais entre inibidores MTP, inibidores da HMG CoA redutase, inibidores da esqualeno sintetase, derivados de ácido fíbrico, inibidores ACAT, inibidores da lipoxigenase, inibidores da absorção de colesterol, inibidores do cotransportador de Na<sup>+</sup>/ácido biliar ileal, sobrerreguladores da actividade do receptor LDL, inibidores da ATP citrato liase, inibidores da proteína de transferência de colesteril ester, sequestrantes de ácido biliar e/ou ácido nicotínico e seus derivados.

Os inibidores MTP aqui empregues incluem os inibidores MTP revelados nas patentes U.S. N° 5 595 872, N°. 5 739 135, N°. 5 712 279, N°. 5 760 246, N°. 5 827 875, N°. 5 885 983 e N°. 5 962 440. Os inibidores MTP preferidos aqui, são os identificados como sendo preferidos nas patentes acima referenciadas.

A maioria dos inibidores MTP preferidos, de acordo com a presente invenção, são implitapide (Bayer) e os estabelecidos nas patentes U.S. N°. 5 739 135, N°. 5 712 279 e N°. 5 760 246. Neste contexto, um inibidor MTP particularmente preferido é o 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzoí]amino-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida.

O agente hipolipidémico pode ser um inibidor da HMG CoA reductase que inclui, mas não se limita a, mevastatina e compostos relacionados, como revelado na patente U.S. N°. 3 983 140, lovastatina (mevinolin) e compostos relacionados revelados na patente U.S. N°. 4 231 938, pravastina e compostos relacionados, tais como os revelados na patente U.S. N°. 4 231 938, pravastatina e compostos relacionados, como revelado na patente U.S. N°. 4 346 227, simvastatina e compostos relacionados, como revelado nas patentes U.S. N°. 4 448 784 e 4 450 171. Outros inibidores da HMG CoA reductase que podem ser aqui utilizados incluem, mas não se limitam a fluvastatina, revelada na patente U.S. N°. 5 345 772, cerivastatina, revelada nas patentes U.S. N°. 5 006 530 e N°. 5 177 080,

atorvastatina, revelada nas patentes U.S. N°. 4 681 893, N°. 5 273 995, N°. 5 385 929 e N°. 5 686 104, atavastatina (Nissan/Sankio, nivastatina (Nk-104)), revelada na patente U.S. N°. 5 011 930 e visastatina da Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522) revelada na patente U.S. N°. 5 260 440.

Os inibidores da esqualeno sintetase para utilização aqui, incluem , mas não se limitam a,  $\alpha$ -fosfonosulfonatos, revelados na patente U.S. N°. 5 712 396, os revelados por Biller *et al.*, J. Med. Chem., 1988, Vol. 11, N°. 10, pp 1869-1871, incluindo (fosfinil-metil)fosfonatos de isoprenóides, assim como outros inibidores da esqualeno sintetase conhecidos, por exemplo como revelado nas patentes U.S. N°.s. 4 871 721 e 4 924 024 e em Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M. e Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40(1996).

Adicionalmente, outros inibidores da esqualeno sintetase adequados para utilização aqui, incluem os pirofosfatos terpenóides revelados por P. Ortiz de Montellano *et al.*, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, o análogo A de difosfato de farnesilo e os análogos pirofosfato de pré-esqualeno (PSQ-PP), como revelados por Corey e Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos relatados por McClard, R.W. *et al.*, J.A.C.S., 1987, 10, 5544 e ciclopropanos relatados por Capson *et al.*, dissertação de PhD, Junho de 1987, Dept. Med. Chem. U. of Utah, Abstracts Table of Contents, pp. 16, 17, 40-43, 48-51, Sumário.

Outros agents hipolipidémicos adequados para utilização aqui incluem, mas não se limitam a, derivados de ácido fíbrico, tais como fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, ciprofibrato, clinofibrato e outros do mesmo tipo, probucol e compostos relacionados, como revelado na patente U.S. N°. 3 674 836, sendo preferidos probucol e gemfibrozil, sequestrantes de ácido biliar, tais como colestiramina, colestipol e DEAE-Sephadex (Secholex®, Policexide®), assim como lipostabil (Rhone-Poulenc), E-5050, Eisai (um derivado N-substituído de etanolamina), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipstatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclo-dextrina (Tanabe Seiyoku), AJ-814 (derivado de azuleno), Ajinomoto, melinamida (Sumitomo), 58-035, Sandoz, CL-277 e Cl-283 546 (derivados di-substituídos da ureia) da American Cyanamid, ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido p-aminosalicílico, aspirina, derivados poli(dialquilmetilamina), tais como os revelados na Patente U.S. N°. 4 759 923, amina quaternária poli(cloreto de dialildimetilamónio) e ionenos, como os revelados na Patente U.S. N°. 4 027 009 e outros agentes conhecidos para diminuir o colesterol no soro.

O outro agente hipolipidémico pode ser um inibidor ACAT, tal como revelado em 24 DRUGS OF THE FUTURE 9-15 (Avasimibe, 1999), "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty strak área inhamsters", Nicolosi *et al.*, Atherosclerosis

(Shannon, Irel), (1988), 137(1), 77-85; "the pharmacological profile of FCE27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein, Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30M "RP73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al., Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al., Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-(1-phenylcyclopentyl)methylureas with enhanced hypocholesterolemic activity" Stout et al., Chemtracts:Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62, ou TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co, Ltd).

O agente hipolipidémico pode ser um sobrerregulador da actividade do receptor LDL2, tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) e LY 295427 (Eli Lilly).



O agente hipolipidêmico pode ser um inibidor da absorção do colesterol, preferencialmente o SCH48461 da Schering-Plough, assim como os revelados em *Atherosclerosis*, 115, 45-63 (1995) e no *J. Med. Chem.*, 41, 973 (1998).

O agente hipolipidêmico pode ser um inibidor do cotransportador Na<sup>+</sup>/ácido biliar, como revelado em *Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999).

O agente modulador de lípido pode ser um inibidor da proteína de transferência ester de colesterol (CEPT), tais como CP-529414 (WO(0038722 e EP 818448) da Pfizer e od SC-744 e SC-795 da Pharmacia.

O inibidor citrato liase ATP que pode ser utilizado na combinação da invenção pode incluir, por exemplo, os revelados na patente U.S. N°. 5 447 954.

Os agentes hipolipidêmicos preferidos são pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina e ZD-4522.

As patentes U.S. acima mencionadas são aqui incorporadas por referência. As quantidades e dosagens empregues serão como indicado no *Physician's Desk Reference* e/ou nas patentes indicadas acima.

Os compostos da invenção serão empregues numa

relação em peso para o agente hipolipidémico (quando presente), num intervalo situado entre cerca de 500:1 e cerca de 1:500, preferencialmente entre cerca de 100:1 e cerca de 1:100.

A dose administrada deve ser cuidadosamente ajustada de acordo com a idade, peso e condição do paciente, assim como a via de administração, forma de dosagem, regime e o resultado desejado.

As dosagens e formulações para o agente hipolipidémico serão as reveladas nas diversas patentes e solicitações descritas acima.

As dosagens e formulações para os outros agentes hipolipidémicos a serem empregues, quando aplicável, serão as estabelecidas na última edição do Physicians Desk Reference.

Para administração oral, um resultado satisfatório pode ser obtido empregando o inibidor MTP numa quantidade situada no intervalo entre cerca de 0,01 mg/kg e cerca de 500 mg e, preferencialmente entre desde cerca de 0,1 mg a cerca de 100 mg, de uma a quatro vezes por dia.

Uma forma de dosagem oral, como comprimidos ou cápsulas, conterà o inibidor MTP numa quantidade desde cerca de 1 a cerca de 500 mg, preferencialmente, desde cerca de 2 a cerca de 400 mg e mais preferencialmente,

desde cerca de 5 mg a cerca de 250 mg, de uma a quatro vezes por dia.

Para administração oral, um resultado satisfatório pode ser obtido empregando um inibidor HMG CoA redutase, por exemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina ou cerivastatina, em dosagens como indicado no PHYSICIAN'S DESK REFERENCE, tal como numa quantidade situada no intervalo de cerca de 1 a 2000 mg e, preferencialmente, entre cerca de 4 a cerca de 200 mg.

O inibidor da esqualeno sintetase pode ser utilizado em dosagens numa quantidade situada entre cerca de 10 mg e cerca de 2000 mg e preferencialmente desde cerca de 25 mg a cerca de 200 mg.

Uma forma de dosagem oral preferida, como comprimidos ou cápsulas, conterá o inibidor da HMG CoA redutase numa quantidade desde cerca de 0,1 a cerca de 100 mg, preferencialmente desde cerca de 5 a cerca de 80 mg e mais preferencialmente, desde cerca de 10 mg a cerca de 40 mg.

Uma forma de dosagem oral preferida, como comprimidos ou cápsulas, conterá o inibidor esqualeno sintetase numa quantidade desde cerca de 10 a cerca de 500 mg, preferencialmente desde cerca de 25 a cerca de 200 mg.

O outro agente hipolipidémico pode também ser um inibidor da lipoxigenase, incluindo o inibidor da 15-lipoxigenase (15-LO), tais como derivados de benzimidazole, como revelado na WO 97/12615, inibidores 15-LO como revelado na WO 97/12613, isotiazolonas como revelado na WO 96/38144 e inibidores 15-LO como revelado por Sendobry et al., "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206 e Cornicelli et al., "15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20.

Os compostos da invenção e o agente hipolipidémico podem ser empregues conjuntamente, na mesma forma de dosagem oral ou em formas de dosagem oral separadas, tomadas ao mesmo tempo.

As composições descritas acima podem ser administradas em formas de dosagem como descrito acima, em dose única ou em dose dividida, de uma a quatro vezes por dia. Pode ser aconselhável iniciar o tratamento de um paciente com uma dose baixa em combinação e ir aumentando gradualmente para uma dose elevada de combinação.

O agente hipolipidémico preferido é pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina ou cerivastatina.

O outro tipo de agente terapêutico que pode ser opcionalmente empregue com os inibidores da DPP-IV da invenção, podem ser 1, 2, 3 ou mais de um agente anti-obesidade, incluindo um agonista adrenérgico beta 3, um inibidor da lipase, um inibidor da reutilização da serotonina (e dopamina), um fármaco beta receptor da tiróide, uma gente anoréctico e/ou um sobre-regulador da oxidação de ácido gordo.

O agonista adrenérgico beta 3 que pode ser opcionalmente empregue em combinação com um composto da invenção, pode ser AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) ou CP331648 (Pfizer) ou outros agonistas beta 3 conhecidos, como revelado nas patentes U.S. N° 5 541 204, N°. 5 770 615, N°. 5 491 134, N°. 5 776 983 e N°. 5 488 064, sendo AJ9677, L750355 e CP331648 os preferidos.

O inibidor da lipase que pode ser opcionalmente empregue em combinação com um composto da invenção, pode ser orlistat ou ATL-962 (Alizyme), sendo orlistat o preferido.

O inibidor da reutilização de serotonina (e dopamina que pode ser opcionalmente empregue em combinação com um composto da invenção, pode ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) ou axoquina (Regeneron), sendo sibutramina e topiramato os preferidos.

O composto receptor beta da tiróide que pode ser opcionalmente empregue em combinação com um composto da invenção pode ser um ligando do receptor da tiróide, como revelado na W097/21993 (U. Cal SF), W0099/00353 (KaroBio) e GB98/284425 (KaroBio), sendo os compostos dos pedidos da KaroBio os preferidos.

O agente anorético que pode ser opcionalmente empregue em combinação com um composto da invenção pode ser dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina ou mazindol, sem a dexamfetamina a preferida.

O sobre-regulador da oxidação de ácido gordo que pode ser opcionalmente empregue em combinação com um composto da invenção pode ser famoxin (Genset).

Os diversos agentes anti-obesidade descritos acima, podem ser empregues na mesma forma de dosagem, com os compostos da invenção ou em formas de dosagem diferentes, em dosagens e regimes, genericamente conhecidas na arte ou no PDR.

O agente para a infertilidade que pode ser opcionalmente empregue em combinação com o inibidor DPP-IV da invenção pode ser 1, 2, 3 ou mais de citrato de clomifeno (Clomid®, Aventis), mesilato de bromocriptina (Parlodel®, Novartis), análogos de LHRH, Lupron (TAP Pharm.), danazol, Danovrine (Sanofi), progestogénios ou glucocorticoides, que podem ser utilizados nas quantidades prescritas no PDR.

O agente para o síndrome ovárico policístico que pode ser opcionalmente empregue em combinação com o inibidor DPP-IV da invenção pode ser 1, 2, 3 ou mais de hormona de libertação de gonadotropina (GnRH), leucopride (Lupron®) Clomid®, Parlodel®, contraceptivos orais ou sensibilizadores à insulina, como os agonistas PPAR ou outros agentes convencionais para tal utilização, que podem ser empregues nas quantidades especificadas no PDR.

O agente para tratamento de distúrbios de crescimento e/ou fragilidade que pode ser opcionalmente empregue em combinação com o inibidor DPP-IV da invenção pode ser 1, 2, 3 ou mais de um secretagogo de uma hormona de crescimento, tal como MK-677 (Merck), CP-424 391 (Pfizer) e os compostos revelados na U.S. Ser. N.º. 09/506 749, depositada em 18 de Fevereiro de 2000 (processo número LA26), assim como moduladores selectivos do receptor androgénico (SARM), que são aqui incorporados por referência e que podem ser empregues nas quantidades especificadas no PDR, quando aplicável.

O agente para tratamento de artrite que pode ser opcionalmente empregue em combinação com o inibidor DPP-IV da invenção pode ser 1, 2, 3 ou mais de aspirina, indometacina, ibuprofeno, diclofenac sódico, naproxeno, nabumetona (Relafen®, SmithKline Beecham), tolmetina sódica (Tolectin®, Ortho-McNeil), piroxicam (Feldene®, Pfizer), cetorolac trometamina (Toradol®, Roche), celecoxib

(Celebrex®, Searle), rofecoxib (Vioxx®, Merck) e outros do mesmo tipo, que podem ser empregues nas quantidades especificadas no PDR.

Os agentes convencionais para evitar a rejeição de alógrafos no transplante, tais como ciclosporina, Sandimmune (Novartis), azatioprina, Immuran (Faro) ou metotrexato, podem ser opcionalmente utilizados em combinação com o inibidor da DPP-IV da invenção, podendo ser empregues nas quantidades especificadas no PDR.

Os agentes convencionais para tratamento de doenças autoimunes, tal como esclerose múltipla e doenças imunomodulatórias, tais como lúpus eritematoso, psoríase, por exemplo azatioprina, Immuran, ciclofosfamida, NSAIDS, como o ibuprofeno, inibidores da Cox 2, tais como Vioxx e Celebex, glucocorticóides e hidroxiclороquina, podem ser opcionalmente empregues em combinação com o inibidor da DPP-IV da invenção, podendo ser empregues nas quantidades especificadas no PDR.

O agente para a SIDA que pode ser opcionalmente empregue em combinação com o inibidor DPP-IV da invenção, pode ser um não nucleósido inibidor da transcriptase reversa, um nucleósido inibidor da transcriptase reversa, um inibidor da protease e/ou um adjunto anti-infeccioso para a SIDA e pode ser 1, 2, 3 ou mais de dronabinol (Marinol®, Roxane Labs), didanosido (Videx®, Bristol-Myers Squibb), acetato de megestrol (Megace®, Bristol-Myers



Squibb), stavudina (Zerit®, Bristol-Myers Squibb), mesilato de delavirdina (Rescriptor®, Pharmacia), lamivudina/zidovudina (Combivir™, Glaxo), Lamivudina (Epivir™, Glaxo), zalcitabina (Hivid®, Roche), zidovudina (Retrovir®, Glaxo), sulfato de indinavir (Crixivan®, Merck), saquinavir (Fortovase™, Roche), mesilato de saquinovir (Invirase®, Roche), ritonavir (Norvir®, Abbott), nelfinavir (Viracept®, Agouron).

Os agentes anti-SIDA acima podem ser empregues nas quantidades especificadas no PDR:

O agente para tratamento de doença ou síndrome inflamatório do intestino que pode ser opcionalmente empregue em combinação com o inibidor DPP-IV da invenção, pode ser 1, 2 ou mais de sulfasalazina, salicilatos, mesalanina (Asacol®, P&G) ou Zelmac® (Bristol-Myers Squibb), que podem ser utilizados nas quantidades especificadas no PDR ou conhecidas na arte.

O agente para tratamento de osteoporose que pode ser opcionalmente empregue em combinação com o inibidor DPP-IV da invenção, pode ser 1, 2 ou mais de alendronato sódico (Fosamax®, Merck), tiludronato (Skelid®, Sanofi), etidronato disódico (Didronel®, P&G), raloxifeno HCl (Evista®, Lilly), que podem ser utilizados nas quantidades especificadas no PDR.

Para se realizarem os métodos da invenção, pode

utilizar-se uma composição farmacêutica contendo os compostos da invenção, com ou sem outro agente antidiabético e/ou outro tipo de agente terapêutico, em associação com um veículo ou diluente farmacêutico. A composição farmacêutica pode ser formulada empregando veículos sólidos ou líquidos convencionais e aditivos farmacêuticos de um tipo apropriado ao modo desejado de administração. Os compostos podem ser administrados a espécies de mamíferos, incluindo o ser humano, macacos, cães, etc., por via oral, por exemplo, sob a forma de comprimidos, cápsulas, grânulos ou pós, ou podem ser administrados por uma via parenteral, sob a forma de preparações injectáveis. A dose para adultos situa-se preferencialmente entre 10 e 1000 mg por dia, que pode ser administrada numa única dose ou na forma de doses individuais, de 1-4 vezes por dia.

Uma cápsula típica para administração oral contém compostos da invenção (250 mg), lactose (75 mg) e estearato de magnésio (14 mg). A mistura é passada através de um crivo 60 mesh e embalada em cápsulas de gelatina N°. 1. Uma preparação injectável típica é produzida por colocação asséptica de 250 mg de compostos da invenção num frasco, liofilizando assépticamente e selando. Para utilização o conteúdo do frasco é misturado com 2 mL de fisiológica salina para produzir uma preparação injectável.

A actividade inibitória da DPP-IV dos compostos da invenção podem ser determinados pela utilização de um sistema de ensaio *in vitro* que mede a potenciação ou

inibição da DPP-IV. As constantes de inibição (valores  $K_i$ ) para os inibidores da invenção podem ser determinados pelo método descrito abaixo.

### **Composições Farmacêuticas**

Podem ser preparadas composições farmacêuticas contendo um composto da invenção segundo técnicas convencionais, e.g., como descrito em Remington: The Science and Practise of Pharmacy, 19<sup>a</sup> Ed., 1995. As composições podem tomar as formas convencionais, por exemplo, cápsulas, comprimidos, aerossóis, soluções, suspensões ou aplicações tópicas.

As composições típicas incluem um composto da invenção, que inibe a actividade enzimática da DPP-IV ou um sal básico de adição ou pró-fármaco ou hidrato seus derivados, farmacêuticamente aceitáveis, associado a um excipiente farmacêuticamente aceitável que pode ser um veículo ou um diluente ou ser diluído pelo veículo ou encerrado num veículo que pode tomar a forma de uma cápsula, saqueta, papel ou outro recipiente. No fabrico das composições, podem ser utilizadas técnicas convencionais para a preparação de composições farmacêuticas. Por exemplo, o composto activo será geralmente misturado com um veículo, ou encerrado num veículo, que pode ter a forma de uma ampola, cápsula, saqueta, papel ou outro recipiente. Quando o veículo serve de diluente, ele pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido que actua como veículo, excipiente ou meio para o composto activo. O

composto activo pode ser adsorvido num sólido granular, por exemplo, numa saqueta. Alguns exemplos de veículos adequados são água, soluções salinas, alcoóis, polietileno glicóis, óleo de rícino polihidroxietoxilado, óleo de amendoim, óleo de oliva, gelatina, terra alba, sacarose, dextrina, carbonato de magnésio, açúcar, ciclodextrina, amilose, estearato de magnésio, talco, gelatina, agar, pectina, acácia, ácido esteárico éteres alquílicos inferiores de celulose, ácido silícico, ácidos gordos, aminas de ácidos gordos, monoglicéridos e diglicéridos de ácidos gordos, pentaeritritol, esterres de ácido gordo, polioxietileno, hidroximetilcelulose e polivinilpirrolidona. De igual modo, o veículo ou diluente pode incluir qualquer material para libertação controlada conhecido na arte, como o monoestearato de glicerilo ou o diesterato de glicerilo, só ou em mistura com uma cera. As formulações também podem incluir agentes molhantes, emulsionantes e agentes de suspensão, agentes preservantes, agentes edulcorantes ou agentes aromatizantes. As formulações da invenção podem ser formuladas de modo a proporcionar libertação rápida, prolongada ou retardada do ingrediente activo após administração ao paciente, empregando procedimentos bem conhecidos na arte.

As composições farmacêuticas podem ser esterilizadas e misturadas, se desejado, com agentes auxiliares, emulsionantes, sal para influenciar a pressão osmótica, tampões e/ou substâncias corantes e outras do mesmo tipo, desde que não reajam de forma adversa com os compostos activos.

A via de administração pode ser qualquer via que transporte eficazmente o composto activo da invenção, que inibe a actividade enzimática da DPP-IV até ao local de acção apropriado ou desejado, tal como oral, nasal, pulmonária, bocal, sub-dérmica, intredérmica, transdérmica ou parenteral, e.g., rectal, "depot", subcutânea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal solução oftálmica ou uma pomada, sendo a via oral a preferida.

Se for utilizado um veículo sólido para administração oral, a preparação pode ser comprimida, colocada numa cápsula de gelatina rija ou em pó ou granulado pode estar na forma de trocillo ou lozango. Se for utilizado um veículo líquido, a preparação pode estar na forma de xarope, emulsão, cápsula de gelatina mole ou líquido estéril injectável, tal como uma suspensão ou solução líqüida aquosa ou não aquosa.

Para administração nasal a preparação pode conter um composto da invenção que inibe a actividade enzimática da DPP-IV, dissolvido ou suspenso num veículo líquido, em particular um veículo aquoso, para aplicação em aerossol. O veículo pode conter aditivos, tais como agentes solubilizantes, e.g., propileno glicol, surfactantes, melhoradores da absorção como a lecitina (fosfatidilcolina) ou ciclodextrina, ou preservantes como parabenos.

Para aplicação parenteral, são particularmente adequadas as soluções ou suspensões injectáveis, preferen-

cialmente soluções aquosas com o composto activo dissolvido em óleo de rícino polihidroxilado.

Os comprimidos, drageias ou cápsulas possuindo talco e/ou um veículo ou ligante carbohidratado ou outro do mesmo tipo, são particularmente adequados para aplicação oral. Os veículos preferíveis para Os comprimidos, drageias ou cápsulas, incluem lactose, amido de milho, e/ou amido de batata. Pode ser utilizado um xarope ou elixir, casos em que pode ser utilizado um veículo edulcurado.

Um comprimido típico que pode ser preparado segundo técnicas convencionais de compressão, pode conter:

---

Núcleo

Composto activo (como composto livre ou sal seu derivado)	250 mg
Dióxido de silício coloidal (Aerosil®)	1,5 mg
Celulose microcristalina (Avicel®)	70 mg
Goma de celulose modificada (Ac-Di-Sol®)	
Estearato de magnésio	7,5 mg Ad.

---

Revestimento

HPMC, aprox	9 mg
*Mywacett 9-40 T, aprox.	0,9 mg

---

\* Monoglicérido acilado utilizado como plastificante em revestimento por película.

---

Os compostos da invenção podem ser administrados a um mamífero, especialmente a um ser humano necessitando de tal tratamento, prevenção, eliminação, alívio ou melhoria de diversas doenças, como mencionado acima, e.g., diabetes de tipo II, IGF, IFG, obesidade, regulação do apetite ou como agente para diminuição da glucose no sangue e especialmente diabetes de tipo II. Tais mamíferos incluem também animais, tanto animais domésticos. e.g., animais de companhia, como os animais não domésticos, tais como os animais selvagens.

Os compostos da invenção são eficazes num grande intervalo de dosagem. Por exemplo, no tratamento de humanos adultos, podem ser utilizados desde cerca de 0,05 a cerca de 1000 mg, preferencialmente desde cerca de 1 a cerca de 500 mg por dia. A dosagem típica é de cerca de 10 mg a cerca de 500 mg por dia. Na escolha de um regime para os pacientes pode, frequentemente, ser necessário iniciar-se com uma dose mais elevada e depois, quando a condição estiver sob controlo, reduzir a dosagem. A dosagem exacta dependerá do modo de administração, da terapia desejada, forma de administração, do sujeito a ser tratado e do peso corporal do sujeito a ser tratado e a preferência e experiência do médico ou veterinário responsável.

Geralmente, os compostos da invenção são dispensados em forma de dosagem unitária contendo desde cerca de 0,05 a cerca de 1000 mg de ingrediente activo,

conjuntamente com um veículo farmacêuticamente aceitável, por cada unidade de dosagem.

Geralmente, as formas de dosagem adequadas para administração oral, nasal, pulmonar ou transdérmica contêm desde cerca de 0,05 mg a 1000 mg, preferencialmente desde cerca de 0,5 mg a cerca de 250 mg de compostos em mistura com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

A invenção também engloba pró-fármacos de um composto da invenção que, aquando da administração, sofrem uma conversão química por processos metabólicos, antes de se tornarem substâncias farmacológicas activas. Em geral, tais pró-fármacos serão derivados funcionais de um composto da invenção que são facilmente convertíveis *in vivo*, num composto da invenção. Os procedimentos convencionais para a selecção e preparação de derivados pró-fármacos adequados, são descritos, por exemplo em "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

A invenção também engloba metabolitos activos de um composto da invenção.

Assim, outro aspecto da invenção proporciona composições farmacêuticas de compostos da invenção, sós ou em combinação com outro tipo de agente antidiabético e/ou outro tipo de agente terapêutico.

Num exemplo, as realizações da invenção são representadas por:



Composições farmacêuticas contendo, como ingrediente activo, pelo menos um composto da invenção, que inibe a actividade enzimática da DPP-IV ou um seu sal, pró-fármaco ou hidrato farmacêuticamente aceitável, conjuntamente com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Composições farmacêuticas contendo um composto da invenção, como aqui descrito, em forma livre ou na forma de sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, conjuntamente com pelo menos um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Composições farmacêuticas contendo um composto de fórmula VA, VB ou uma mistura destes e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Composições farmacêuticas compreendendo:

- a. uma preparação substancialmente pura de um composto da fórmula VB, como aqui descrito; e
- b. um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável;

Métodos de fabrico de uma composição farmacêutica compreendendo a mistura de uma preparação substancialmente pura de um composto de fórmula VB com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável;

Métodos de fabrico de uma composição farmacêutica de um composto aqui descrito, em que o veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável é adequado para administração oral;

Métodos de fabrico de uma composição farmacêutica de um composto aqui descrito, adequado para administração oral, em que adequado para administração oral compreende também o passo de formulação da composição num comprimido ou cápsula;

Métodos de fabrico de uma composição farmacêutica de um composto aqui descrito, em que o veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável é adequado para administração parenteral;

Métodos de fabrico de uma composição farmacêutica de um composto aqui descrito, adequado para administração parenteral, compreendendo também o passo de liofilização da composição para formar uma preparação liofilizada;

Composições farmacêuticas para o tratamento , prevenção ou controlo de aterosclerose, compreendendo: (1) um composto da invenção, (2) um inibidor da HMG-CoA redutase, e (3) um veículo farmacêuticamente aceitável;

Composições farmacêuticas compreendendo:

a) um composto da invenção;  
b) um ou mais compostos seleccionados do grupo que consiste em:

i) Outros inibidores da dipeptidil peptidase-IV;  
ii) Sensibilizadores à insulina seleccionados do grupo que consiste em (i) agonistas PPAR, (ii) biguanidos e (iii) inibidores da proteína fosfatase-1B;

iii) Insulina ou miméticos da insulina;  
iv) Sulfonilureias ou outros secretagogos da insulina;

v) inibidores da  $\alpha$ -glucosidase;  
vi) agonistas do receptor glucagon;  
vii) GLP-1, miméticos do GLP-1 e agonistas do receptor GLP-1;

viii) GIP, miméticos do GIP e agonistas do receptor GIP;

ix) PACAP, miméticos do PACAP e agonistas do receptor 3 de PACAP;

x) GLP-2, miméticos do GLP-2 e agonistas do receptor GLP-2;

xi) Agentes para diminuição do colesterol seleccionados do grupo que consiste em (i) inibidores da HMG-CoA redutase, (ii) sequestrantes, (iii) álcool nicotínico, ácido nicotínico ou um sal seu derivado, (iv) agonistas PPAR $\alpha$ , (v) agonistas duplos PPAR $\alpha/\gamma$ , (vi) inibidores da absorção de colesterol, (vii) inibidores da CoA:colesterol aciltransferase, e (viii) anti-oxidantes;

xii) agonistas PPAR $\delta$ ;

- xiii) Compostos anti-obesidade;
  - xiv) Um inibidor do transportador de ácido biliar ileal;
  - xv) agentes anti-inflamatórios;
  - xvi) G-CSF, miméticos do G-CSF e agonistas do receptor G-CSF;
  - xvii) EPO, miméticos do EPO e agonistas do EPO; e
- c) um veículo farmacêuticamente aceitável.

Combinações farmacêuticas compreendendo um composto da invenção, um agente antidiabético que não o inibidor da DPP-IV, para tratamento de diabetes e doenças relacionadas e um agente anti-obesidade ou um agente modulador de lípidos ou ambos;

Combinações farmacêuticas compreendendo um composto da invenção e um agente antidiabético;

Combinações farmacêuticas compreendendo um composto da invenção e um agente antidiabético, em que o agente antidiabético é 1, 2, 3 ou mais de um biguanido, uma sulfonil ureia, um inibidor da glucosidase, um agonista PPAR $\gamma$ , Um agonista duplo PPAR $\alpha/\gamma$ , um inibidor SGLT2, um inibidor  $\alpha$ P2, um inibidor da glicogen fosforilase, um inibidor AGE, um sensibilizador à insulina, um péptido 1 tipo glucagon (GLP-1) ou um saeu mimético, insulina e/ou um meglitinido;

Combinações farmacêuticas compreendendo um composto da invenção e um agente antidiabético, em que o agente antidiabético é 1, 2, 3 ou mais de metformina, gliburide, glimepiride, glipiride, glipizide, clorpropamida, gliclazide, acarbose, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, GI-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinide, nateglinide, KAD1129, APR-HO39242, GW-409544, KRP297, AC2993, Exendin-4, LY307161, NN2211 e/ou LY315902;

Combinações farmacêuticas compreendendo um composto da invenção e um agente antidiabético, em que o composto está presente, numa relação em peso com o agente antidiabético, no intervalo entre cerca de 0,01 a cerca de 100:1;

Combinações farmacêuticas compreendendo um composto da invenção e um agente antidiabético, em que o agente anti-obesidade é um agonista adrenérgico beta 3, um inibidor da lipase, um inibidor da reutilização da serotonina (e dopamina), um composto rededor beta da tiróide, um agente anoréctico e/ou um sobrerregulador da oxidação de ácido gordo;

Combinações farmacêuticas compreendendo um composto da invenção e um agente anti-obesidade, em que o agente anti-obesidade é orlistat, ATL-962, AJ9677, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, axoquina, dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, famoxim e/ou mazindol;

Combinações farmacêuticas compreendendo um composto da invenção e um agente modulador de lípidos, em que o agente modulador de lípidos é um inibidor MTP, um inibidor da HMG CoA redutase, um inibidor de esqualeno sintetase, um derivado de ácido fíbrico, um sobrerregulador da actividade do receptor LDL, um inibidor da lipo-oxigenase, um inibidor ACAT, um inibidor da proteína de transferência colesteril ester ou um inibidor da ATP citrato liase;

Combinações farmacêuticas compreendendo um composto da invenção e um agente modulador de lípidos, em que o agente modulador de lípidos é pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, nisvastatina, visastatina, fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, implitapide, CP 529 414, avasimibe, TS-962, MD-700, e/ou LY294527;

Combinações farmacêuticas compreendendo um composto da invenção e um agente modulador de lípidos, em que o composto está presente, numa relação em peso com o agente antidiabético, no intervalo entre cerca de 0,01 a cerca de 100:1;

Combinações farmacêuticas compreendendo um composto da invenção e um agente para tratamento de infertilidade, um agente para tratamento de síndrome do ovário policístico, um agente para tratamento de um

distúrbio de crescimento e/ou fragilidade, um agente anti-artrítico, um agente para prevenir ou inibir a rejeição de alógrafos em transplantação, um agente para tratamento de doença autoimune, um agente anti-SIDA, uma agente para tratamento do síndrome/doença inflamatória do intestino, um agente para tratamento de anorexia nervosa, um agente anti-osteoporose e/ou um agente anti-obesidade.

### **Métodos Para Medição da Actividade**

Utilizaram-se os métodos seguintes para medir as actividades dos compostos da invenção, que inibem a actividade enzimática da DPP-IV. Os compostos da invenção são testados quanto à sua capacidade para inibir a actividade enzimática da DPP-IV purificada. Em resumo, a actividade da DPP-IV é medida *in vitro* pela sua capacidade de clivar o substracto sintético Gly-Pro-p-nitroanilido (Gly-Pro-pNA). A clivagem de Gly-Pro-pNA pela DPP-IV liberta o produto p-nitroanilide (pNA), cuja velocidade de aparecimento é directamente proporcional à actividade da enzima. A inibição da actividade da enzima por inibidores específicos da enzima, abranda a geração de pNA. Interacções mais fortes entre um inibidor e a enzima resultam num ritmo mais lento de geração de pNA. Assim, o grau de inibição da velocidade de acumulação de pNA é uma medida directa da força de inibição enzimática. A acumulação de pNA é medida espectrofotometricamente. A constante de inibição,  $K_i$ , para cada composto é determinada por incubação de quantidades fixas de enzima com diversas concentrações diferentes de inibidor ou substracto.

Assim, a actividade da enzima DPP-IV foi determinada por um ensaio fluorimétrico com o substrato Gly-Pro-AMC, que é clivado pela DPP-IV para libertar o grupo de saída AMC fluorescente. A AMC (7-amino-4-metil coumarina) livre foi medida utilizando um comprimento de onda de excitação de 380 nm e um comprimento de onda de emissão de 460 nm, num leitor de fluorescência Victor-II. Prepararam-se em separado, soluções mãe de DPP-IV (1ng/ $\mu$ L, pH 8,0) e de substrato Gly-Pro-AMC (400  $\mu$ M) em 25 mL de tampão Tris (pH 8,0). Dissolveram-se os compostos do teste em DMSO ou em tampão de glicina 50 mM (pH 3,0). O ensaio foi realizado por dissolução da solução mãe de DPP-IV (10  $\mu$ L) em tampão Tris 25 mM (77,5  $\mu$ L), seguido por adição do composto de teste (2,5  $\mu$ L), a 26°C. 10 minutos mais tarde adicionou-se o substrato (10  $\mu$ L) e deixou-se reagir durante 20 minutos, a 26°C, antes de ser medida a AMC livre. Os valores de IC<sub>50</sub> foram determinados em triplicado, utilizando um mínimo de seis concentrações diferentes de inibidor. Calcularam-se os valores de IC<sub>50</sub> utilizando Análise de Regressão Não Linear (GraphPad, Prism, São Diego, CA).

Para determinar a actividade de DPP-IV no plasma de murganhos doseados com os compostos de teste, diluiu-se o plasma (10  $\mu$ L) em tampão Tris 25 mM (80  $\mu$ L, pH 8,0), seguido por adição de solução mãe de Gly-Pro-AMC (10  $\mu$ L), medindo-se a AMC livre após 20 minutos a 26°C. A análise foi realizada como descrito acima.



O modelo de rato Zucker Diabetic Fatty (ZDF) pode ser utilizado para investigar os efeitos dos compostos da invenção tanto no tratamento como na prevenção da diabetes em raros, dado que esta sub-estirpe é inicialmente pré-diabética, desenvolvendo diabetes de tipo 2 grave, caracterizada por níveis aumentados de HbA<sub>1c</sub>, ao longo de um período de 6 semanas. A mesma estirpe pode ser utilizada para prever a eficácia clínica de outros tipos de fármacos anti-diabéticos. Por exemplo, o modelo prediz a potência e eficácia clínica limitada dos compostos sensibilizadores à insulina tiazolidinediona.

A purificação de DPP-IV porcina e o ensaio enzimático sob condições estáveis é descrito em (1) Rahfeld, J., Schutkowski, M., Faust, J., Neubert, Barth, A. e Heins, J. (1991) *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, 372, 313-318; e (2) Nagatsu, T., Hino, M., Fuyamada, H., Hayakawa, T., Sakakibara, S., Nakagawa, Y. e Takemoto, T. (1976) *Anal. Biochem.*, 74, 466-476, respectivamente.

### **DEFINIÇÕES**

O termo "DPP-IV" refere-se a dipeptidil peptidase IV (EC 3.4.14.5; DPP-IV), também conhecida como "CD-26". A DPP-IV cliva um dipéptido do terminal N de uma cadeia polipeptídica contendo um resíduo prolina ou alanina na penúltima posição.

O termo "diabetes e doenças relacionadas" refere-se a diabetes de Tipo II, deficiente tolerância à glucose, obesidade, hiperglicémia, Síndrome X, síndrome dismetabólico, complicações diabéticas, dislipidemia diabética, hiperinsulinemia e outras do mesmo tipo.

As condições, doenças e maleitas colectivamente referidas como "complicações diabéticas" incluem retinopatia, neuropatia e nefropatia, assim como outras complicações conhecidas da diabetes.

O termo "outro(s) tipo(s) de agente(s) terapêutico(s)", tal como aqui utilizado, refere-se a um ou mais agentes antidiabéticos (além dos inibidores da DDP-IV da invenção), um ou mais agentes anti-obesidade, e/ou um ou mais agentes moduladores de lípidos (incluindo agentes anti-aterosclerose) e/ou um ou mais agentes contra a infertilidade, um ou mais agentes para tratamento do síndrome policístico ovárico, um ou mais agentes para tratamento de distúrbios de crescimento, um ou mais agentes para tratamento de fragilidade, um ou mais agentes para tratamento de artrite, um ou mais agentes para evitar a rejeição de alógrafos em transplantes, um ou mais agentes para tratamento de doenças autoimunes, um ou mais agentes anti-SIDA, um ou mais agentes anti-osteoporose, um ou mais agentes para tratamento de doenças imunomodulatórias, um ou mais agentes para tratamento de doença ou síndrome inflamatório crónico do intestino e/ou um ou mais agentes para tratamento de anorexia nervosa.

O termo agente "modulador de lípidos", tal como aqui utilizado, refere-se a agentes para diminuição do LDL e/ou aumento de HDL e/ou para diminuição dos triglicéridos e/ou diminuição do colesterol total e/ou outros mecanismos conhecidos para tratamento terapêutico de distúrbios lipídicos.

O termo "tratamento" é definido como a gestão e cuidado de um paciente com a finalidade de combater a doença, condição ou distúrbio e inclui a administração de um composto da presente invenção para evitar o estabelecimento dos sintomas ou complicações, ou alívio dos sintomas ou complicações, ou eliminar a doença, condição ou distúrbio.

O termo "degeneração das células beta" destina-se a significar a perda de função das células beta, disfunção das células beta e morte das células beta, tal como necrose ou apoptose das células beta.

"Substancialmente puro", em relação a compostos da invenção tais como, mas não se limitando aos de fórmula VA e VB, significa que um isómero ou o outro, incluindo todos os enantiómeros, diastereómeros, solvatos, hidratos e sais farmacologicamente aceitáveis seus derivados, representam pelo menos 90% em peso da composição. Em algumas realizações, um isómero representa pelo menos 98%, em peso, da composição.

O termo "grupo de protecção do ácido borónico", tal como aqui utilizado, refere-se a um grupo utilizado para bloquear ou proteger a funcionalidade ácido borónico, enquanto são realizadas outras reacções envolvendo outros locais funcionais do composto. Tipicamente, os grupos OH do ácido borónico são protegidos como ésteres de ácido borónico derivados de alcoóis, tais como (+)-pinanediol; pinacol; 1,2-diclorohexil-etanediol; 1,2-etanediol; 2,2-dietanolamina; 1,3-propanediol, 2,3-butanediol; tartarato di-isopropílico; 1,4-butanediol; di-isopropiletanediol; (S,S)-5,6-decanediol; 1,1,2-trifenil-1,2-etanediol; (2R,3R)-1,4-dimetioxi-1,1,4,4-tetrafenil-2,3-butanediol; metanol; etanol; isopropanol; catecol; 1-butanol e outros do mesmo tipo. Como é conhecido pelos técnicos da matéria, os alcoóis possuindo apenas um grupo hidroxilo, como o metanol, formam diésteres possuindo a estrutura  $-B(OR)_2$ , em que R é o grupo orgânico do álcool (e.g.,  $-B(OMe)_2$ ). Em comparação, dióis, como o pinacol, formam diésteres borónicos cíclicos com  $-B(OH)_2$ , em que o grupo orgânico (e.g.,  $-C(Me)_2-C(Me)_2-$ ) está ligado a ambos os oxigénios.

O termo "grupo de protecção N" ou "N-protegido", tal como aqui utilizado, refere-se aos grupos destinados a proteger o terminal N de um amino ácido ou péptido, ou para proteger um grupo amino contra reacções indesejadas durante os procedimentos de síntese. Os grupos de protecção de N mais vulgarmente utilizados são revelados em T.W. Greene, P.G. Wuts, "Protective Groups In Organic Synthesis, 3<sup>a</sup>.

Ed." (John Wiley & Sons, Nova Iorque (1999)), que é aqui incorporado por referência. Grupos de protecção de N incluem grupos acilo, tais como formilo, acetilo, propionilo, pivaloílo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, o-nitrofenoxiacetilo, a-clorobutirilo, benzoílo, 4-clorobenzoílo, 4-bromobenzoílo, 4-nitrobenzoílo e outros do mesmo tipo; grupos formadores de carbamato, tais como benziloxicarbonilo, p-clorobenziloxicarbonilo, p-metoxibenziloxicarbonilo, p-nitrobenziloxicarbonilo, 2-nitrobenziloxicarbonilo, p-bromobenziloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenziloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenziloxicarbonilo, 4-metoxibenziloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenziloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenziloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletotoxicarbonilo,  $\alpha,\alpha$ -dimetil-3,5-dimetoxibenziloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, di-isopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo e outros do mesmo tipo; grupos alquilo, tais como benzilo, trifenilmetilo, benziloximetilo e outros do mesmo tipo; e grupos sililo, tal como trimetilsililo e outros do mesmo tipo. Os grupos de protecção de N preferidos, são formilo, acetilo, benzoílo, pivaloílo, t-butilacetilo, fenilsulfonilo, benzilo, 9-fluorenilmetilo-

xicarbonilo (Fmoc), t-butiloxicarbonilo (Boc) e benziloxicarbonilo (Cbz).

O termo "alquilo" ou "(C<sub>1-12</sub>)alquilo", só ou em combinação, refere-se a cadeias lineares ou ramificadas que podem incluir porções cíclicas, possuindo de 1-12 (a utilização de 1-12 aqui implica cada um de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou 12) átomos de carbono, tal como, mas não limitado a, e.g., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 4-metilpentilo, neopentilo, 2,2-dimetilpropilo e outros do mesmo tipo.

Os termos "(C<sub>1-10</sub>)alquilo", "(C<sub>1-8</sub>)alquilo" e "(C<sub>1-6</sub>)alquilo", sós ou em combinação, referem-se a cadeias lineares ou ramificadas que podem incluir porções cíclicas, possuindo de 1-10, 1-8 ou 1-6 átomos de carbono, respectivamente, tais como, mas não se limitando a, e.g., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 4-metilpentilo, neopentilo, 2,2-dimetilpropilo e outros do mesmo tipo.

O termo "(C<sub>1-4</sub>)alquilo", só ou em combinação, refere-se a cadeias lineares ou ramificadas que podem incluir porções cíclicas, possuindo de 1-4 átomos de carbono, tal como, mas não limitando a, e.g., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo e outros do mesmo tipo.

Os termos "(C<sub>2-12</sub>)alcenilo" e "(C<sub>2-10</sub>)alcenilo", sós ou em combinação, referem-se a cadeias hidrocarbonatadas lineares ou ramificadas, não saturadas, possuindo de 2-12 ou 2-10 átomos de carbono, respectivamente, e pelo menos uma ligação dupla, tais como, mas não se limitando a, vinilo, 1-propenilo, alilo, isopropenilo, n-butenilo, n-pentenilo, n-hexenilo e outros do mesmo tipo.

Os termos "(C<sub>2-12</sub>)alcinilo" e "(C<sub>2-10</sub>)alcinilo", sós ou em combinação, referem-se a cadeias hidrocarbonatadas lineares ou ramificadas, não saturadas, possuindo de 2-12 ou 2-10 átomos de carbono, respectivamente, e pelo menos uma ligação tripla, tais como, mas não se limitando a, -C≡CH, -C≡C-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C≡CH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C≡CH, -CH(CH<sub>3</sub>)C≡CH e outros do mesmo tipo.

Os termos "(C<sub>3-12</sub>)cicloalquilo" e "(C<sub>3-10</sub>)cicloalquilo" referem-se a um ou mais hidrocarbonetos cíclicos saturados possuindo de 3-12 ou de 3-10 átomos de carbono, respectivamente, tal como, mas não se limitando a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo e outros do mesmo tipo.

O termo "(C<sub>5-10</sub>)cicloalcenilo" refere-se a um radical de um ou mais hidrocarbonetos cíclicos, possuindo pelo menos uma ligação dupla e 5-10 átomos de carbono, tal como, mas não se limitando a, ciclopentilo, ciclohexenilo e outros do mesmo tipo.

O termo "cicloalquileno" refere-se a um grupo "cicloalquilo" possuindo ligações simples, para ligação a dois átomos de carbono diferentes.

Os termos "(C<sub>1-6</sub>)alquilaminocarbonilo" e "di-(C<sub>1-6</sub>)alquilaminocarbonilo" referem-se a grupos hidrocarboneto lineares ou ramificados, possuindo de 1 a 6 átomos de carbono ligados a NC(=O). Exemplos de grupos alquilo incluem, mas não se limitam a metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo e outros do mesmo tipo.

O termo "(C<sub>1-6</sub>)alquilcarbonilo" refere-se a grupos hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada e cíclicos, possuindo de 1 a 6 átomos de carbono ligados a C(=O). Exemplos de grupos alquilo incluem, mas não se limitam a metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo e outros do mesmo tipo.

O termo "(C<sub>3-8</sub>)cicloalquilcarbonilo" refere-se a grupos hidrocarboneto cíclicos possuindo de 3 a 8 átomos de carbono, ligados a C(=O). Exemplos de grupos cicloalquilo incluem, mas não se limitam a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo e outros do mesmo tipo.

Os termos "(C<sub>1-10</sub>)alcoxi", "(C<sub>1-8</sub>)alcoxi" e "(C<sub>1-6</sub>)alcoxi", sós ou em combinação, referem-se a "O" ligado a alquilo, possuindo cadeias lineares ou ramificadas que



podem incluir porções cíclicas, possuindo de 1-10, 1-8 ou 1-6 átomos de carbono, respectivamente. Exemplos de grupos alcoxi lineares incluem, mas não se limitam a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, hexoxi e outros do mesmo tipo. Exemplos de alcoxi ramificados incluem, mas não se limitam a, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi e outros do mesmo tipo.

O termo "ariloxi" refere-se a um grupo arilo ligado a O.

O termo "alcanoíl", só ou como parte de outro grupo, refere-se a alquilo ligado a um grupo carbonilo.

O termo "alquileno" refere-se a grupos alquilo, possuindo ligações simples para ligação a dois átomos de carbono diferentes.

O termo "alcenileno" refere-se a grupos alcenilo possuindo ligações simples para ligação a dois átomos de carbono diferentes.

O termo "alcinileno" refere-se a grupos alcinilo possuindo ligações simples para ligação a dois átomos de carbono diferentes.

O termo "arilo" refere-se a sistemas em anéis aromáticos, monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos, possuindo de 6 a 14 átomos de carbono na porção em anel.

Exemplos de grupos arilo incluem, mas não se limitam a, fenilo, naftilo, bifenilo, antraceno, azuleno e outros do mesmo tipo. Arilo também pretende incluir os derivados parcialmente hidrogenados dos sistemas carbocíclicos, incluindo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo e outros do mesmo tipo.

O termo "heteroarilo", tal como aqui utilizado, inclui sistemas heterocíclicos, em anel não saturado, contendo um ou mais heteroátomos seleccionados entre azoto, oxigénio e enxofre. Exemplos de grupos heteroarilo incluem, mas não se limitam a, furilo, tienilo, pirrolilo e outros do mesmo tipo. Heteroarilo também pretende incluir os derivados parcialmente hidrogenados dos sistemas heterocíclicos enumerados abaixo.

Exemplos de "arilo" e "heteroarilo" incluem, mas não se limitam a, fenilo, bifenilo, naftilo (1-naftilo, 2-naftilo), N-hidroxitetrazolilo, N-hidroxitriazolilo, N-hidroximidazolilo, antraceno (1-antraceno, 2-antraceno, 3-antraceno), tiofenilo (2-tienilo, 3-tienilo), furilo (2-furilo, 3-furilo), indolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, quinazolinilo, fluorenilo, xantenilo, isoindanilo, benzhidrilo, acridinilo, tiazolilo, pirrolilo (2-pirrolilo), pirazolilo (3-pirazolilo), imidazolilo (1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), triazolilo (1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), oxazolilo (2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo),

tiazolilo (2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo), pirazinilo, piridazinilo (3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo), quinolilo (2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo), isoquinolilo (1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo), benzo[b]furanilo (2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-bemzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7-bemzo[b]furanilo), 2,3-dihidro-benzo[b]furanilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), benzo[b]tiofenilo (2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-benzo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo, 7-benzo[b]tiofenilo), 2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo, 3-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo, 4-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo, 5-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo, 6-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo, 7-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), indolilo (1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), indazole (1-indazolilo, 2-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), benzimidazolilo (1-benzimidazolilo, 2-benzimidazolilo, 3-benzimidazolilo, 4-benzimidazolilo, 5-benzimidazolilo, 6-benzimidazolilo, 7-

benzimidazolilo, 8-benzimidazolilo), benzoxazolilo (1-benzoxazolilo, 2-benzoxazolilo), benzotiazolilo (1-benzotiazolilo, 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo), carbazolilo (1-carbazolilo, 2-carbazolilo, 3-carbazolilo, 4-carbazolilo), 5H-dibenz[b,f]azepina (5H-dibenz[b,f]azepine-1-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepine-2-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepine-3-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepine-4-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepine-5-ilo), 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepine-1-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepine-2-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepine-3-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepine-4-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-ilo) e outros do mesmo tipo.

Os termos "arilalcenilo" e "arilalcinilo", isoladamente ou como parte de outro grupo, referem-se a grupos alcenilo e alcinilo, como descrito acima, possuindo um substituinte arilo.

Os termos "halogéneo" ou "halo" referem-se a cloro, flúor, bromo ou iodo.

Os termos "alquilamino", "arilamino" ou "arilalquilamino", isoladamente ou como parte de outro grupo, incluem qualquer um dos grupos alquilo, arilo ou arilalquilo acima, ligados a um átomo de azoto.

O termo "amino substituído", tal como aqui

utilizado, isolado ou como parte de outro grupo, refere-se a amino substituído com um ou dois substituintes, que podem ser iguais ou diferentes, tais como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo ou tioalquilo. Estes substituintes podem ser ainda substituídos com qualquer um dos grupos estabelecidos acima. Adicionalmente, os substituintes amino podem ser tomados em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados, para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alkuil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo ou 1-azepinilo, opcionalmente substituído com alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo ou hidroxilo.

Os termos "alquiltio", "ariltio" ou "aralquiltio", isoladamente ou como parte de outro grupo, incluem qualquer um dos grupos alquilo, aralquilo ou arilo acima, ligados a um átomo de enxofre.

O termo "acilo", por si só ou como parte de outro grupo, refere-se a um radical orgânico ligado a um grupo carbonilo; exemplos de grupos acilo incluem qualquer um dos grupos ligados a um carbonilo, tal como alcanóilo, alcenoóilo, aroóilo, aralcanoóilo, heteroaróilo, cicloalcanoóilo, cicloheteroalcanoóilo e outros do mesmo

tipo.

O termo "cicloheteroalquilo, isoladamente ou como parte de outro grupo, refere-se a um anel com 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, saturado ou parcialmente insaturado, que inclui 1 a 2 hetero átomos tais como azoto, oxigénio e/ou enxofre, ligado através de um átomo de carbono ou de um heteroátomo, quando possível, opcionalmente via o ligante  $(CH_2)_g$  (em que  $g$  é 1, 2 ou 3). Os grupos acima podem incluir 1 a 4 substituintes, tais como alquilo, halo, oxo, e outros do mesmo tipo. Adicionalmente, qualquer um dos anéis cicloheteroalquilo pode ser fundido num anel cicloalquilo, arilo, heteroarilo ou cicloheteroarilo.

O termo "cicloheteroalquilalquilo", isoladamente ou como parte de outro grupo, refere-se a grupos cicloheteroalquilo, como acima definido, ligados através de um átomo de carbono ou um heteroátomo a uma cadeia  $(CH_2)_r$ .

O termo "heteroarilalquilo" ou "heteroarilalcenilo", isoladamente ou como parte de outro grupo, refere-se a grupos heteroarilo, como definido acima, ligados através de um átomo de C ou um heteroátomo, a uma cadeia  $(CH_2)_r$ , alquilenos ou alcenilenos, como definido acima.

A frase "α-amino ácidos com cadeia lateral de ocorrência natural", refere-se a grupos (cadeias laterais) ligadas ao carbono α-amino, nos seguintes α-amino ácidos de ocorrência natural: glicina, alanina, ácido 2-aminobutírico, valina, leucina, isoleucina, terc-leucina, serina, treonina, cisteína, asparagina, ácido aspártico, glutamina, ácido glutâmico, fenilalanina, histidina, triptofano, tirosina, fenilglicina, lisina, metionina e arginina. As cadeias laterais destes amino ácidos são bem conhecidas dos técnicos. Por exemplo, a cadeia lateral do α-amino ácido de alanina é metilo; a cadeia lateral de fenilalanina é benzilo e a cadeia lateral de terc-leucina é terc-butilo.

O termo "polihaloalquilo" refere-se a um grupo "alquilo", como definido acima, que inclui de 2 a 9, preferencialmente, de 2 a 5 substituintes halo, tais como F ou Cl, preferencialmente F, tais como  $CF_3CH_2$ ,  $CF_3$  ou  $CF_3CF_2CH_2$ .

O termo "polihaloalcoxi" refere-se a um grupo "alcoxi" ou "alquiloxi", como definido acima, que inclui de 2 a 9, preferencialmente de 2 a 5 substituintes halo, tais

como F ou Cl, preferencialmente F, tais como  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CF}_3\text{O}$  ou  $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$ .

Os termos "policíclico" e "policiclo" referem-se a dois ou mais anéis (e.g., cicloalquilos, cicloalcenilos, arilos, heteroarilos e/ou cicloheteroalquilos) em que dois ou mais carbonos são comuns a dois anéis adjacentes, e.g., os anéis são "anéis fundidos". Os anéis fundidos que estão ligados através de átomos não adjacentes são também conhecidos como anéis "com ponte". Cada um dos anéis do policiclo pode ser substituído com substituintes tais como os descritos acima, como, por exemplo, halogéneo, alquilo, aralquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfidriilo, imino, amino, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldeído, ester, um heterociclilo, um grupo aromático ou heteroaromático, trifluorometilo, ciano ou outro do mesmo tipo.

#### **EXEMPLOS**

Uma outra descrição detalhada invenção é proporcionada com referência ao exemplos não limitantes que se seguem.



**Exemplo 1****Síntese do ester (2R)-boroPro-(1S, 2S,3R,5S)-  
pinanediol, cloridrato (2)**

Colocaram-se, num balão de fundo redondo seco à chama e equipado com uma barra para agitação magnética, N-Boc-pirrolidina (20 g, 117 mmol, 1 eq.) e THF seco (60 mL), sob atmosfera de azoto. Arrefeceu-se a solução transparente incolor até -78°C e adicionou-se lentamente, ao longo de 30 minutos, uma solução de s-BuLi (100 mL de uma solução 1,4 M em ciclohexano, 140 mmol). Agitou-se a solução laranja claro a -78°C durante 3 horas, seguindo-se o tratamento com B(OMe)<sub>3</sub> (39 mL, 350 mmol), após o que se removeu o banho de arrefecimento e se deixou a solução transparente incolor aquecer até 0°C. Quando atingiu os 0°C parou-se a reacção com uma pequena quantidade de água (~2 mL), deixou-se aquecer até à temperatura ambiente, extraiu-se em NaOH 2N (250 mL) e retrolavou-se com EtOAc (3 x 120 mL). Combinaram-se os extractos orgânicos, secaram-se sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentraram-se para produzir o ácido borónico livre (22,09 g, 103 mmol) como um sólido branco pegajoso, com um rendimento de 88%. Dissolveu-se, sem purificação adicional, o ácido borónico em éter terc-butil metílico (150 mL) e, com agitação constante, adicionou-se

(+)-pinanediol (17,5 g, 103 mmol) à temperatura ambiente. Após 18 h, removeu-se o éter e purificou-se o ester (+)-pinanediol do ácido borónico por cromatografia em coluna (sílica gel, hexanos/AtOAc, 1:3) para dar um óleo espesso transparente (26,84 g, 76,8 mmol, rendimento de 76%,  $R_f=0,6$  utilizando um eluente hexano/acetato de etilo 2:1, tornado visível por coloração com  $I_2$  e/ou PMA). A remoção do grupo de protecção Boc foi conseguida dissolvendo o óleo em éter seco, arrefecimento até 0°C num banho de gelo, fazendo-se borbulhar na solução, com agitação constante, HCl (g) seco durante 10 minutos. Após 2 horas formou-se no balão um precipitado branco e removeram-se in vacuo o éter e o HCl em excesso, para dar o sal racémico como um sólido branco. A cristalização e isolamento do isómero desejado foi realizado dissolvendo o sal HCl numa quantidade mínima de diclorometano (250 mL) com aquecimento suave para facilitar uma solução homogénea, e agitação contínua durante 8 horas para dar um precipitado branco macio que foi recolhido por filtração com vácuo, seco e depois dissolvido numa quantidade mínima de 2-propanol (~200 mL), com aquecimento suave até se tornar homogéneo. Agitou-se a solução alcoólica até ao dia seguinte e recolheu-se o precipitado branco resultante por filtração com vácuo para dar 1 isomericamente puro, como um sólido branco (7,0 g, 27 mmol, 23% de rendimento).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4,28 (d,  $J=8,0$

Hz, 1H), 3,06 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,05 (m, 5H), 0,84 (d, J=12 Hz, 2H), 0,71 (s, 2H), 0,61 (s, 3H).

### Exemplo 2

#### Síntese de Compostos da Série A: (2R)-1-(2-ciclopentilamino-acetil)-boro-Pro-OH

#### Passo 1: ester de (2R)-1-(2-cloroacetil)-boroPro(1S,2S,3R,5S)-pinanediol (3A)

Adicionou-se cloreto de cloroacetilo (12,34 mL, 155,2 mmol) a uma solução de 2 (36,7 g, 129,3 mmol) dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (200 mL), arrefecido até 0°C e coberto com N<sub>2</sub>. Fez-se gotejar lentamente nesta, 4-metil-morfolina (42,4 mL, 182 mmol) para dar uma solução laranja claro, quase transparente, que se aqueceu até à temperatura ambiente. Após 30 minutos arrefeceu-se novamente a solução até 0°C, adicionaram-se 200 mL de uma solução 0,2 N de HCl, separaram-se as camadas orgânicas, secou-se e concentrou-se para dar um óleo vermelho escuro que deu uma mancha única em TLC (hex/EtOAc, 2:1, R<sub>f</sub> = 0,22, tornado visível por coloração com I<sub>2</sub> e/ou PMA) e foi utilizado sem purificação adicional no passo seguinte. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,80

(s, 3H), 1,25 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,75-1,96 (m, 4H), 1,98-2,10 (m, 3H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,29-2,35 (m, 1H), 3,12-3,16 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,58-3,63 (m, 1H), 3,97-4,05 (q, 2H), 4,30-4,32 (d, 1H).

**Passo 2: (2R)-1-(2-ciclopentilamino-acetil)-boro-Pro-(1S,2S,3R,5S)-pinanediol (3B)**

Dissolveu-se o composto 3A em THF seco (~150 mL), seguindo-se a adição de  $K_2CO_3$  (35 g) e arrefecimento até  $0^\circ C$ , antes da adição de ciclopentilamina (21,93 g, 258 mmol). Deixou-se então a mistura reaccional aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se até ao dia seguinte. A TLC indicou que todo o material de partida tinha sido consumido. Filtrou-se a mistura através de uma camada de celite e sílica, lavou-se com 5% de MeOH em  $CH_2Cl_2$  (200 mL) e concentrou-se para dar um sólido laranja claro pegajoso. Dissolveu-se o sólido vermelho pegajoso em  $CH_2Cl_2$  (150 mL), seguindo-se a adição de  $Et_2O$  (~200 mL) e agitou-se até ao dia seguinte. A solução branca leitosa resultante foi filtrada e o precipitado lavado com EtOAc frio (2 x 60 mL) e hexano (2 x 50 mL) e seco para dar 3B (38,92 g, 120,5 mmol) como um sólido branco macio. Concentrou-se e sujeitou-se a água-mãe vermelha escura do filtrado às condições de recristalização anteriores para se obter uma

segunda recolha de 3B (6,17 g, 25,7 mmol), para um rendimento combinado de 3B (35,09 g, 93,8 mmol) de 73%.  $R_f = 0,45$  (10% de MeOH em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,18 (d, 1H), 3,95 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 3,6 (d,  $J=16$  Hz, 1H), 3,46 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,90 (s, 1H), 1,74 (m, 6H), 1,61 (s, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

**Passo 3: (2R)-1-(2-ciclopentilamino-acetil)-boro-Pro-OH (4)**

A uma solução de 3B (40,49 g, 108,5 mmol) em  $\text{H}_2\text{O}$  (200 mL, pH ajustado para 2 por adição de HCl 2N), adicionou-se hexano (200 mL) e ácido fenilborónico (13,37 g, 109,5 mmol) e agitou-se vigorosamente a mistura bifásica. Removeu-se, periodicamente, a camada de hexano e substituiu-se por hexano fresco 6 vezes ao longo de um período de 24 horas. Separou-se a camada aquosa, aplicou-se numa coluna de troca iónica Dowex 50-X2-100 (forma  $\text{H}^+$ ) e eluiu-se com água até o eluato ser neutro. A eluição com hidróxido de amónio aquoso (2% em peso), seguido por liofilização das fracções apropriadas, deu 4 (23,91 g, 99,6 mmol) como um sólido cristalino branco, com um rendimento de 92%. Sal TFA de 4:  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  3,88 (dd,

J=8,0 Hz, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,96 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,63 (m, 7H); EM (ESI)  $m/z$  223 (M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

### Exemplo 12

#### Síntese de Compostos da Série B: (2R)-1-[(2S)-azetidina-2-carbonil]-boro-Pro-OH (12)

**Passo 1: ester de (2R)-1-[(2S)-1-terc-butílico-carbonil-azetidina-azetidina-2-carbonil]-boro-Pro-(1S,2S,3R,5S)-pinanediol (11)**

Adicionaram-se HoBt (105 mg, 0,8 mmol) e EDC (174 mg, 0,9 mmol) a uma solução de ester terc-butílico do ácido (2S)-azetidina-1,2-dicarboxílico (169 mg, 0,8 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Arrefeceu-se depois a solução reaccional até 0°C, com um banho de gelo, durante 10 minutos, antes da adição sequencial de 2 (200 mg, 0,7 mmol) e NMM (0,25 mL, 2,1 mmol). Deixou-se a mistura reaccional aquecer até à temperatura ambiente e deixou-se com agitação até ao dia seguinte. Diluiu-se a mistura reaccional com mais CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), lavou-se com NaHCO<sub>3</sub> (2 x 10 mL), HCl aquoso 0,1 M e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (10 mL). Secou-se a camada orgânica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporou-se sob pressão reduzida. O resíduo oleoso resultante foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel, solvente com um gradiente de eluentes desde EtOAc/hexano 1:4 até EtOAc/hexano,

1:2) para dar 11 como um óleo viscoso transparente.

**Passo 2: (2R)-1-[(2S)-azetidín-2-carbonil]-boro-Pro-OH (12)**

Agitou-se, à temperatura ambiente, durante 4 h, uma solução de composto 11 em HCl 4N em dioxano. Removeu-se o solvente sob vácuo e submeteu-se o resíduo resultante a um protocolo de desprotecção do ester pinanediol, descrito acima, para a preparação do ácido borónico 4. Obteve-se o composto 12 como um sólido branco. Sal TFA de 12:  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\square$  5,23 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 1,92 (m, 3H), 1,63 (m, 1H). EM  $m/z$  (intensidade relativa) 199 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup> (7), 181 ( $\text{M}-17$ ) (100), 152 (53).

**Exemplo 15**

**Síntese dos Compostos da Série F: (2R)-1-{2-[(3S)-pirrolidín-3-ilamino]-acetil}-boroPro-OH (21)**

**Passo 1: Ester de (2R)-1-{2-[(3S)-1-terc-butoxicarbonil-pirrolidín-3-ilamino]-acetil}-boroPro-(1S,2S,3R,5S)-pinanediol (20)**

Seguiu-se o protocolo descrito acima para a síntese de 3B, empregando ester terc-butílico do ácido (3S)-3-amino-pirrolidín-1-carboxílico, em substituição de ciclopentilamina. Obteve-se o composto 20 como um óleo.

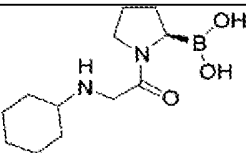
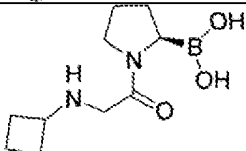
**Passo 2: (2R)-1-{2-[(3S)-pirrolidin-3-ilamino]-acetil}-boroPro-OH (21)**

Aplicou-se o protocolo descrito acima para a desprotecção N-Boc e desprotecção do ester pinanediol do composto 12, ao composto 20. Obteve-se o composto 21 como um sólido branco. Sal TFA de 21:  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,12 (m, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,54 (m, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,05 (m, 3H), 1,74 (m, 1H). EM m/z (intensidade relativa) 241(M) (27), 224 (100), 209 (73), 155 (47).

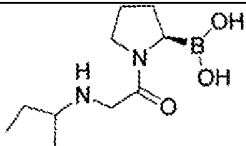
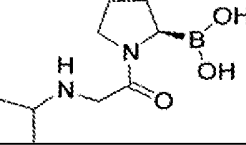
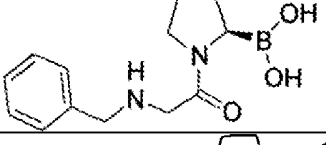
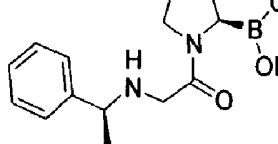
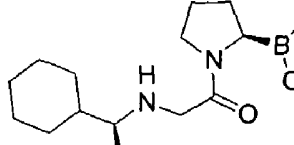
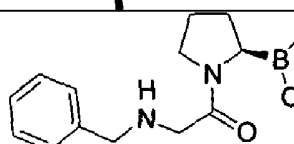
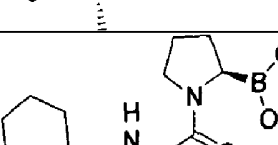
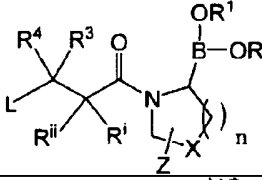
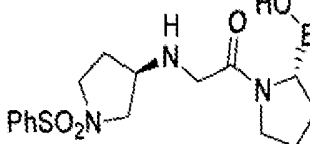
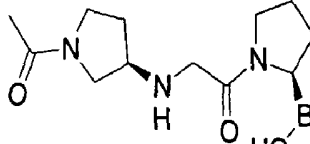
**Exemplo 16**

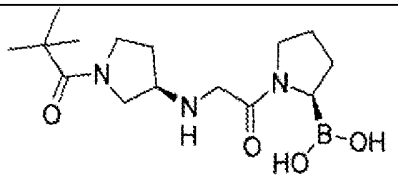
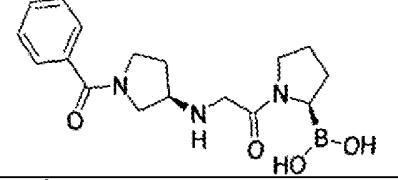
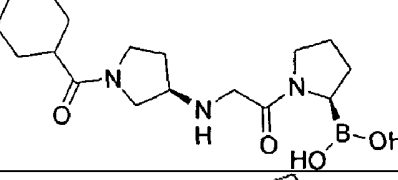
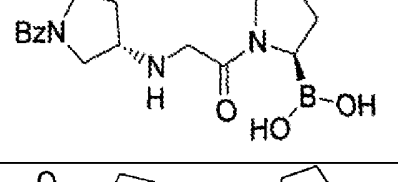
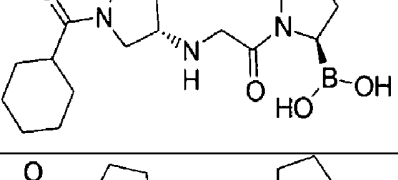
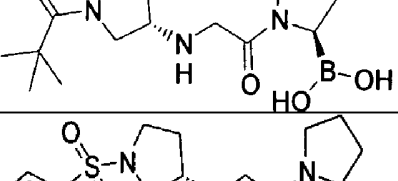
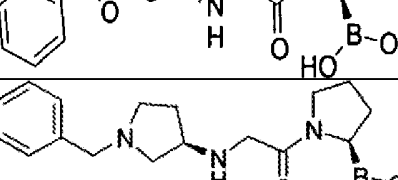
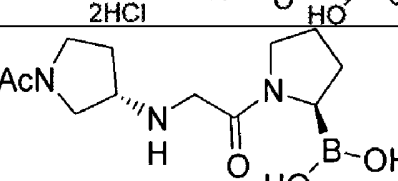
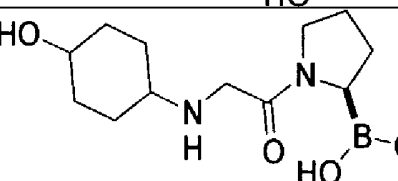

Utilizando os procedimentos ilustrados acima, prepararam-se e caracterizaram-se os compostos da Tabela seguinte, utilizando cromatografia líquida-espectroscopia de massa (LC-MS).

TABELA

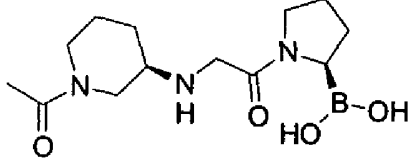
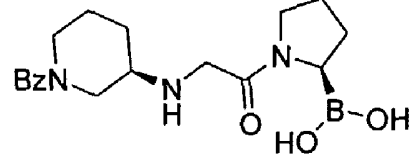
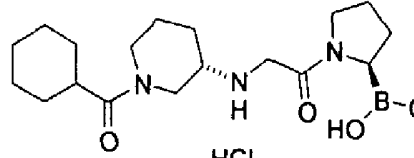
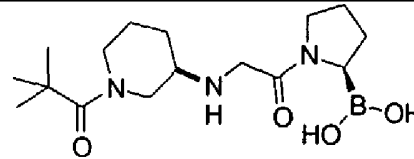
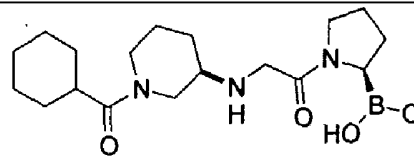
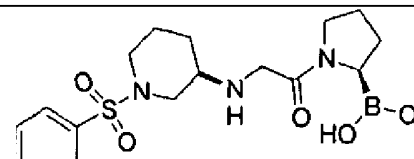
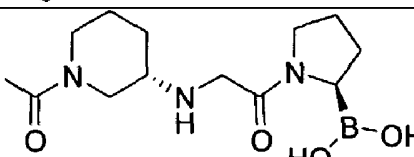
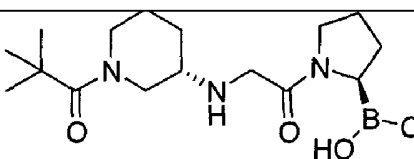
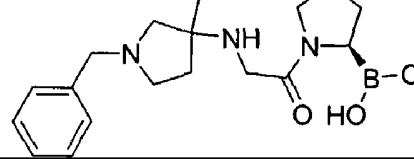
Composto N°	Série	Estrutura	LC-MS
22	A		255 (M+1) (13), 237 (100)
23	A		227 (M+1) (10), 209 (100)

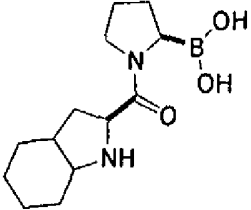
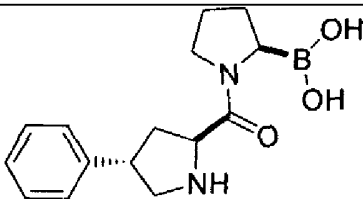
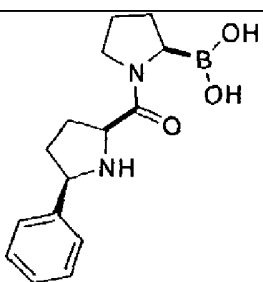
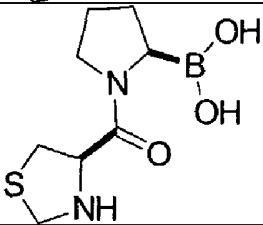
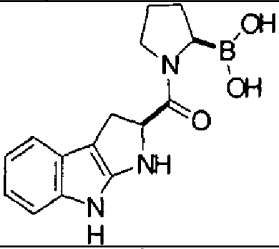
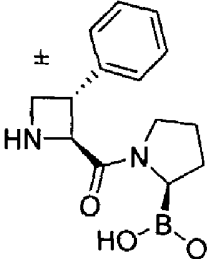
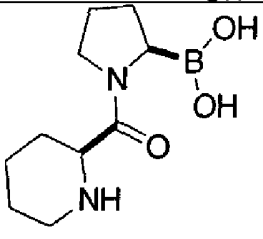


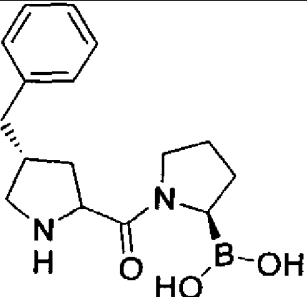
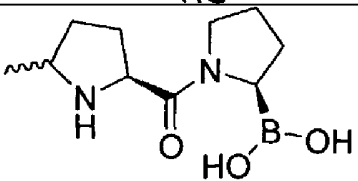
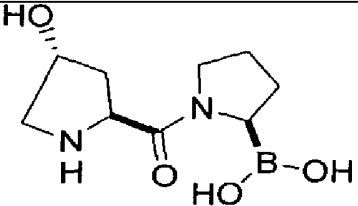
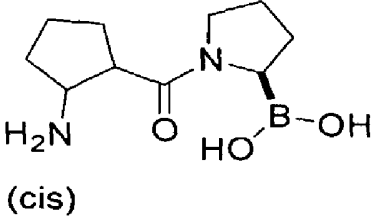
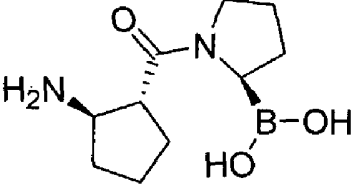
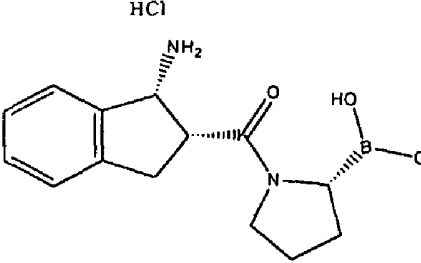
24	A		229 (M+1) (18), 211 (100)
25	A		215 (M+1) (12), 197 (100)
26	A		263 (M+1) (5), 245 (100)
27	A		277 (M+1) (4), 259 (100)
28	A		283 (M+1) (22), 265 (100)
29	A		277 (M+1) (5), 259 (100)
30	A		283 (M+1) (21), 265 (100)
31	A		269 (M+1) (16), 251 (100)
32	A		763 (6), 382 (M+1) (100)
33	A		284 (M+1) (19), 266 (100)

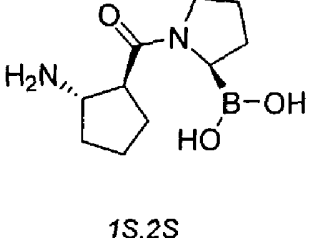
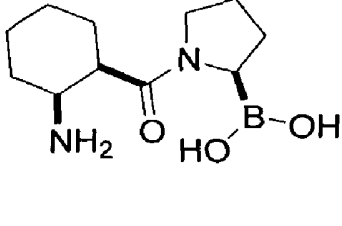
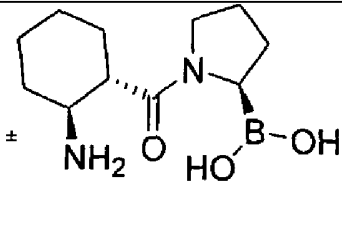
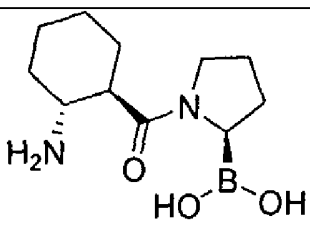
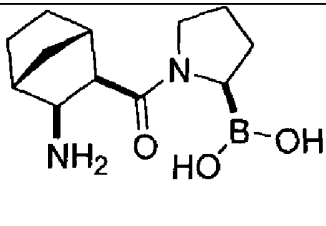
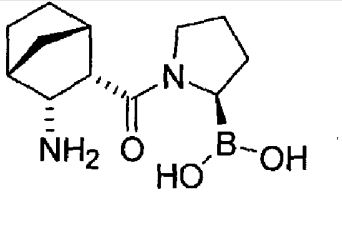
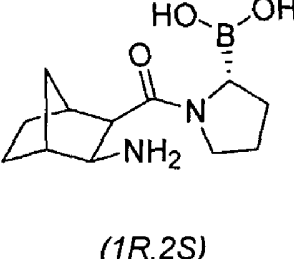
34	A		651 (28), (M+1) (57), (100)	326 308
35	A		691 (22), (M+1) (100), (86)	346 328
36	A		703 (28), (M+1) (18), (100)	352 334
37	A		691 (49), (M+1) (14), (100)	346 328
38	A		703 (27), (M+1) (3), (100)	352 334
39	A		651 (48), (13), 308 (100)	326
40	A		382 (M+1) (100), 364 (7)	
41	A		322 (M+1) (100), 314 (10)	
42	A		531 (15), (M-17) (100)	226
43	A		271 (M+1) (100), 253 (16)	

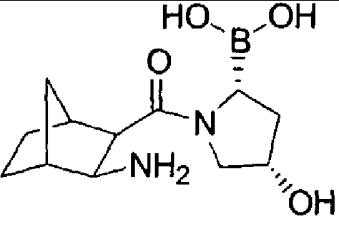
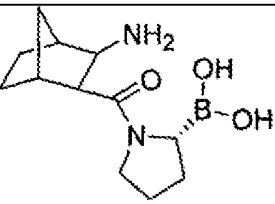
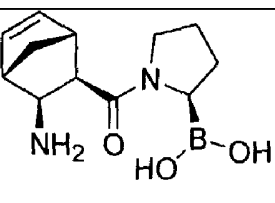
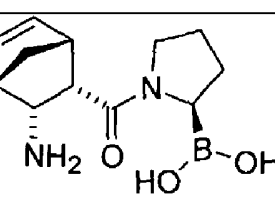
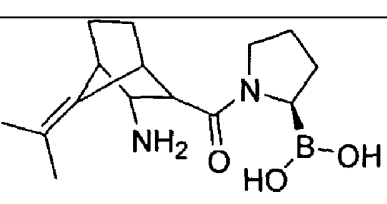
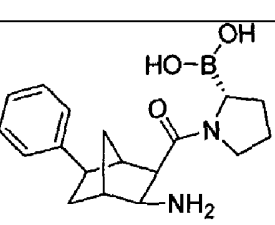
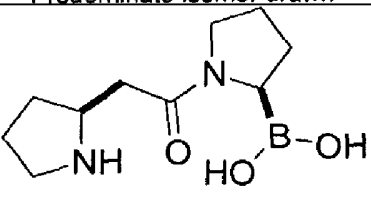
44	A		270 (M+1) (100), 252 (17)
45	A		731 (42), 366 (M+1) (100), 348 (43)
46	A		791 (12), 396 (M+1)
47	A		721 (10), 361 (M+1) (100)
48	A		285 (M+1) (100), 267 (12)
49	A		595 (48), 298 (M+1) (100), 280 (80)
50	A		679 (29), 340 (100)
51	A		719 (92), 360 (M+1) (65), 342 (100)
52	A		791 (35), 396 (M+1) (100), 378 (14)

53	A		595 (89), 298 (M+1) (44), 280 (100)
54	A		719 (72), 360 (M+1) (40), 342 (100)
55	A		731 (100), 366 (M+1) (34), 348 (86)
56	A		340 (M+1) (5), 322 (100), 304 (18)
57	A		731 (100), 366 (M+1) (52), 348 (94)
58	A		773 (33), 396 (M+1) (100), 378 (16)
59	A		595 (93), 298 (M+1) (26), 280 (100)
60	A		679 (100), 340 (98), 322 (70)
61	A		346 (M+1) (100), 328 (12)

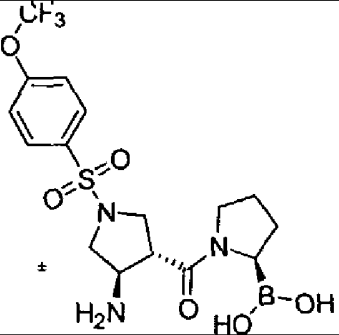
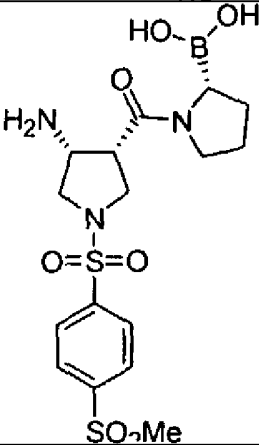
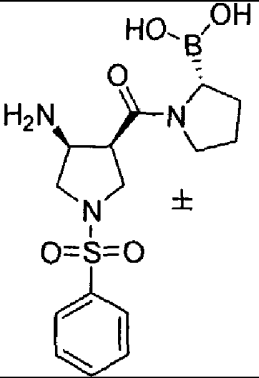
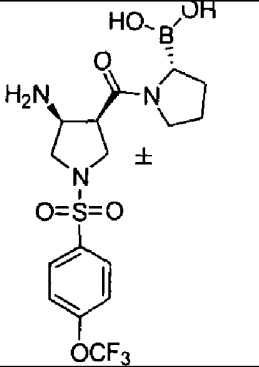
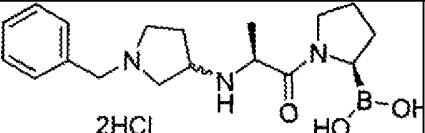
62	B		249 (M-17) maioritário, 267 (M+1), minoritário
63	B		289 (M+1) minoritário, 271 (M-17), maioritário
64	B		289 (M+1) minoritário, 271 (M-17), maioritário
65	B		213 (M-17), 425 (2M+1)
66	B		282 (M-17), maioritário
67			257 (M-17) maioritário, 275 (M+1), minoritário
68	B		209 (M-17) maioritário, 227 (M+1), minoritário

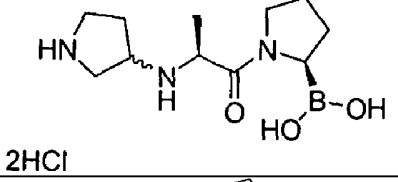
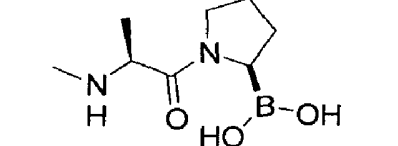
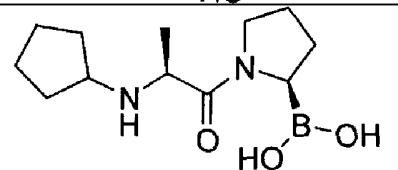
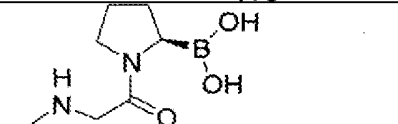
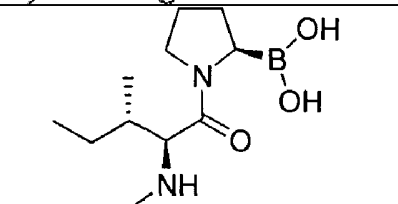
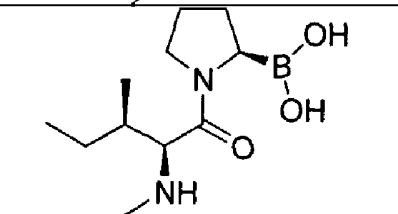
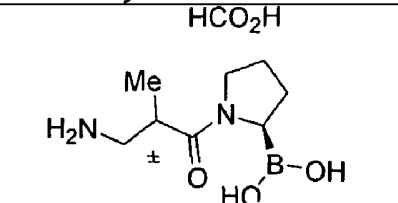
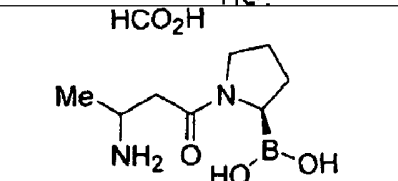
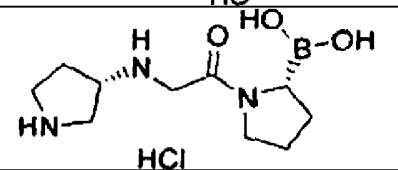
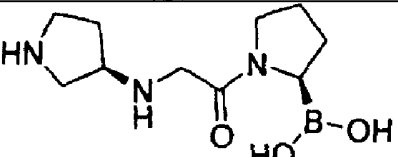
69	B		285 (M-17) maioritário, 303 (M+1), minoritário
70	B		209 (M-17) maioritário, 227 (M+1), minoritário
71	B		211 (M-17) maioritário, 229 (M+1), minoritário
72	B	 <p>(cis)</p>	209 (M-17) maioritário, 227 (M+1), minoritário
73	B	 <p>1R,2R</p>	209 (M-17) maioritário, 227 (M+1), minoritário
74	B	 <p>HCl</p>	257 (M-17) maioritário, 275 (M+1), minoritário

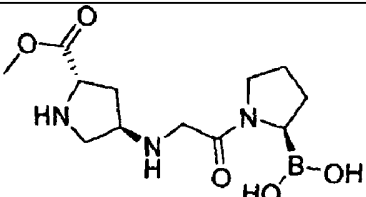
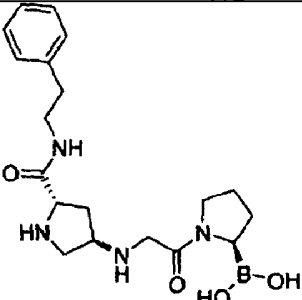
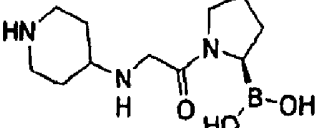
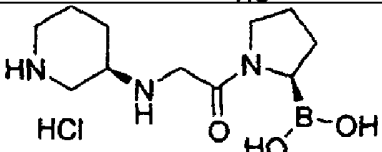
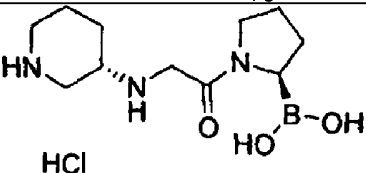
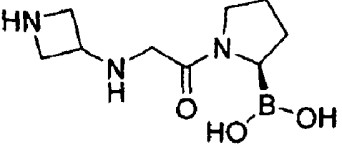
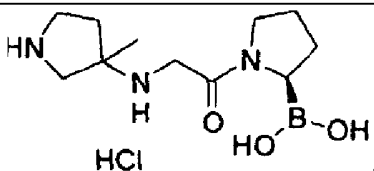
75	B	 <p>1S,2S</p>	209 (M-17) maioritário, 227 (M+1), minoritário
76	B		223 (M-17) maioritário, 241 (M+1), minoritário
77	B	 <p>±</p>	223 (M-17) maioritário, 241 (M+1), minoritário
78	B		223 (M-17) maioritário, 241 (M+1), minoritário
79	B		235 (M-17) maioritário, 253 (M+1), minoritário
80	B		235 (M-17) maioritário, 253 (M+1), minoritário
81	B	 <p>(1R,2S)</p>	235 (M-17) maioritário, 253 (M+1), minoritário

82	B		251 (M-17) maioritário, 269 (M+1), minoritário
83	B		235 (M-17) maioritário, 253 (M+1), minoritário
84	B		233 (M-17) maioritário, 251 (M+1), minoritário
85	B		233 (M-17) maioritário, 251 (M+1), minoritário
86	B		275 (M-17) maioritário, 293 (M+1), minoritário
87	B	 <p data-bbox="679 1760 991 1809">70% 6-Ph, 30% 5-Ph Predominate isomer drawn</p>	311 (M-17) maioritário, 329 (M+1), minoritário
88	B		209 (M-17) maioritário, 227 (M+1), minoritário



89	B		434 (M-17) maioritário
90	B		446 (M+1) (23), 428 (100)
91	B		350 (M-17) maioritário, 368 (M+1), minoritário
92	B		434 (M-17) maioritário
93	B		346 (M+1) (100), 328 (14)

94	B	 2HCl	511 (9), 256 (M+1) (100), 238 (19)
95	B		201 (M+1) (100), 183 (22)
96	B		255 (M+1) (100), 237 (100)
97	B		187 (M+1) (5), 169 (100)
98	B		243 (M+1) (5), 225 (71)
99	B		449 (5), 243 (M+1) (7), 225 (100)
100	B	 HCO <sub>2</sub> H	223 (M+23) (3), 183 (48)
101	B	 HCO <sub>2</sub> H	223 (M+23) (4), 183 (10)
121	F	 HCl	242 (M+1) (100), 224 (19)
122	F		242 (M+1) (100), 224 (9)

123	F		300 (M+1) (11), 282 (100)
124	F		371 (M-17) maioritário, 389 (M+1), minoritário
125	F		256 (M+1) (100)
126	F		256 (M+1) (100), 238 (8)
127	F		256 (M+1) (100), 238 (10)
128	F		210 (M-17) (maioritário), 228 (M+1) (minoritário)
129	F		256 (M+1) (100), 238 (28)

**Exemplo 17****Dependência das Formas dos Compostos da Invenção****Aminoborاناتo e Ácido Borônico do pH**

Preparou-se uma solução mãe 0,4 M de  $\text{Na}_2\text{PO}_4$  por dissolução de 909 mg do sal em 16 mL de  $\text{D}_2\text{O}$ . Ajustou-se o pH para o valor desejado por adição, gota a gota, de 20% de  $\text{DCl}$  em  $\text{D}_2\text{O}$  ou 5% de  $\text{DCl}$  em  $\text{D}_2\text{O}$ . Mediram-se os valores de pH com um medidor de pH Fisher Scientific Accumet AB15. Prepararam-se aliquotas de solução mãe (4 mL) e adicionaram-se a cada uma delas, 8 mg de composto 4 (aminoboranato). Taparam-se os frascos de cintilação, selaram-se com parafilm e deixaram-se repousar no escuro durante três dias. Depois deste período mediu-se novamente o pH. Determinou-se a relação aberto/fechado (*i.e.*, linear/cíclico) dos isómeros do composto 4 a cada pH, registando os correspondentes espectros de RMN num instrumento Varian AS 500 MHz e medindo a relação dos integrais dos picos a 2,90-2,95 ppm e 2,40-2,50 ppm, característicos das formas aberta e fechada, respectivamente. A FIG. 1 mostra que a forma fechada predomina a p

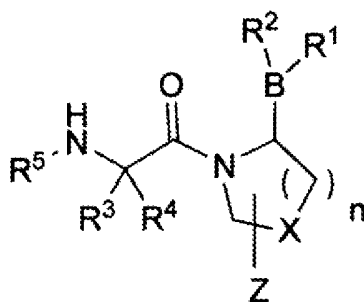
### Exemplo 18

Testaram-se os compostos finais dos Exemplos 1-16 *in vitro*, como aqui descrito, e cada um deles revelou um  $\text{IC}_{50}$  ou  $\text{K}_i$  de 10  $\mu\text{M}$  ou inferior.

Lisboa, 27 de novembro de 2014

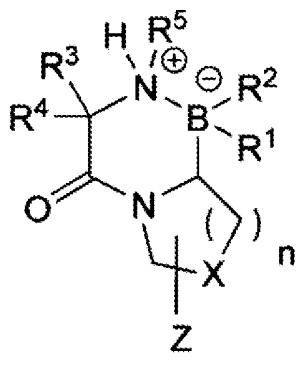
REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula



(I)

incluindo os seus isómeros cíclicos, de fórmula



os seus estereoisómeros, seus solvatos seus hidratos e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que:

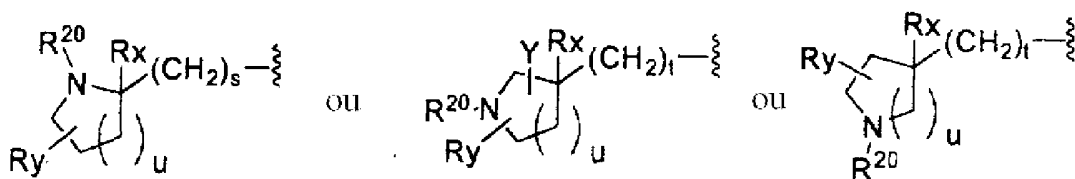
n é 1

X é CH<sub>2</sub>;

Z é H;

$R^1$  e  $R^2$ , independentemente ou conjuntamente, são -OH, um hidroxilo suportando um grupo de protecção do ácido borónico ou um grupo capaz de ser hidrolizado em grupo hidroxilo numa solução aquosa a pH fisiológico ou em fluidos biológicos;

$R^3$  e  $R^4$  são hidrogénio e  $R^5$  é:



em que

$R^{20}$  é hidrogénio,  $(C_{1-6})$ alquilo,  $(C_{1-6})$ alquil-carbonilo, di $(C_{1-6})$ alquilaminocarbonilo,  $(C_{3-8})$ cicloalquil-carbonilo, benzilo, benzoílo,  $(C_{1-6})$ alquiloxicarbonilo, aralquiloxicarbonilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, fenilo substituído por tiazolilo, fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo ou fenilsulfonilo; em que os grupos benzilo, benzoílo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo fenilaminocarbonilo, alquilsulfonilo e fenilsulfonilo são, opcionalmente, mono ou independentemente, di-substituídos com  $R^{12}$ .

$R^{12}$  é halogéneo, trifluorometilo, ciano, nitro,  $(C_{1-6})$ alquilo,  $(C_{1-6})$ alcoxi, cicloalquilo, carboxilo, acetamido, hidroxilohidroxi $(C_{1-6})$ alquilo, hidroximetilo, trifluorometoxi, sulfamoílo, carbamoílo, sulfonamido, alquilsulfonilo, fenilsulfonil, arilo ou heteroarilo; em que os

grupos arilo e heteroarilo são, opcionalmente, mono ou independentemente plurisubstituídos com  $R^7$ ;  $R^7$  é halogéneo,  $(C_{1-10})$ alquilo,  $(C_{1-10})$ alcoxi,  $(C_{1-10})$ alquilamino,  $(C_{1-10})$ dialquilamino, benzilo, benziloxi, hidroxilalquilo, hidroximetil, nitro, trifluorometil, trifluorometoxi, trifluorometiltio, N-hidroxiamino, ciano, carboxi, acetamido, hidroxil, sulfamóilo, sulfonamido, carbamóilo;

$R_x$  é hidrogénio,  $(C_{1-8})$ alquilo,  $(C_{3-12})$ cicloalquilo, benzilo ou fenilo; Em que os grupos benzilo e fenilo são, opcionalmente, mono ou independentemente disubstituídos no anel com  $R^{12}$ ;

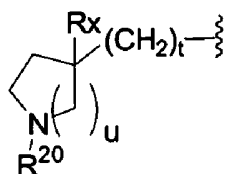
$R_y$  está ausente ou é halogéneo,  $(C_{1-8})$ alquilo,  $(C_{1-8})$ alcoxi, O-alquilcarboxilato, O-aralquilcarboxilato, N-alquilcarboxamido, N-aralquilcarboxamido ou fenilo;

s é de 1 a 6; t é de 0 a 6; e u é de 0 a 3; e

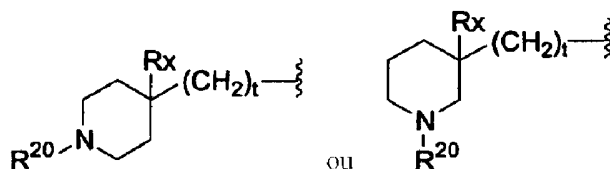
em que uma ligação bissectada por uma linha ondulada significa um ponto de ligação.

2. Composto da reivindicação 1, em que  $R^1$  e  $R^2$  são hidroxilo.

3. Composto da reivindicação 2, em que  $R^5$  é



4. Composto da reivindicação 2, em que R<sup>5</sup> é



5. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-4, em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, independentemente ou em conjunto, são hidroxilo suportando o grupo de protecção do ácido borónico, formado a partir de (+)-pinanediol; pinacol; 1,2-diciclohexil-etanediol; 1,2-etanediol; 2,2-di-etanolamina; 1,3-propanediol; 2,3-butanediol; tartarato di-isopropílico; 1,4-butanediol; di-isopropiletanediol; (S,S)-5,6-decanediol; 1,1,2-trifenil-1,2-etanediol; (2R,3R)-1,4-dimetioxi-1,1,4,4-tetrafenil-2,3-butanediol; metanol; etanol; isopropanol; catecol; ou 1-butanol.

6. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-4, em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, independentemente ou em conjunto, são um grupo capaz de ser hidrolisado para um grupo hidroxilo, numa solução aquosa a pH fisiológico ou em fluidos biológicos, formado a partir de 1,2-diciclohexiletanediol; 1,2-etanediol; 1,3-propanediol, 2,3-butenediol; 1,4-butanediol; di-isopropiletanediol; metanol; etanol; isopropanol ou 1-butanol.

7. Composição farmacêutica compreendendo um composto de qualquer uma das reivindicações 1-6 e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.



8. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-6 ou uma composição da reivindicação 7, para inibição da dipeptidil peptidase-IV, em que se faz contactar a dipeptidil peptidase-IV com uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das reivindicações 1-6 ou uma composição da reivindicação 7.

9. Composto de qualquer uma das reivindicações 1-6 ou uma composição da reivindicação 7, para tratamento de uma condição adversa de um mamífero, que possa ser regulada ou normalizada via inibição da dipeptidil peptidase-IV.

10. Composto ou composição de acordo com a reivindicação 9 em que a condição adversa é um distúrbio metabólico.

11. Composto ou composição de acordo com a reivindicação 9 em que a condição adversa é diabetes.

12. Composto ou composição de acordo com a reivindicação 9 e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente antidiabético seleccionado do grupo que consiste em um segundo medicamento que aumente a secreção de insulina, aumente a sensibilidade à insulina, reduza a utilização de açúcar a partir do tracto gastro-intestinal ou melhore o efeito de péptidos ou proteínas que afectem o controlo glicémico, ou qualquer combinação destes.

13. Quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro composto de qualquer uma das reivindicações 1-6 ou uma primeira composição da reivindicação 7, e um ou mais segundos medicamentos seleccionados do grupo que consiste em

- a) Outros inibidores da dipeptidil peptidase-IV;
- b) Sensibilizadores à insulina seleccionados do grupo que consiste em (i) agonistas PPAR, (ii) biguanidos e (iii) inibidores da proteína fosfatase-1B;
- c) Insulina ou miméticos da insulina;
- d) Sulfonilureias ou outros secretagogos da insulina;
- e) inibidores da  $\alpha$ -glucosidase;
- f) agonistas do receptor glucagon;
- g) GLP-1, miméticos do GLP-1 e agonistas do receptor GLP-1;
- h) GLP-2, miméticos do GLP-2 e agonistas do receptor GLP-2;
- i) GIP, miméticos do GIP e agonistas do receptor GIP;
- j) PACAP, miméticos do PACAP e agonistas do receptor 3 de PACAP;
- k) Agentes para diminuição do colesterol seleccionados do grupo que consiste em (i) inibidores da HMG-CoA redutase, (ii) sequestrantes, (iii) álcool nicotínico, ácido nicotínico ou um sal seu derivado, (iv) agonistas PPAR $\alpha$ , (v) agonistas duplos PPAR $\alpha/\gamma$ , (vi)

inibidores da absorção de colesterol, (vii) inibidores da CoA:colesterolaciltransferase, e (viii) anti-oxidantes;

m) Compostos anti-obesidade;

n) Um inibidor do transportador de ácido biliar ileal;

o) agentes anti-inflamatórios;

p) G-CSF, miméticos do G-CSF e agonistas do G-CSF; e

q) EPO, miméticos do EPO e agonistas do EPO,

para tratar, controlar ou prevenir, num sujeito mamífero necessitando de tal tratamento, uma ou mais condições seleccionadas do grupo que consiste em (1) hiperglicemia, (2) baixa tolerância à glucose, (3) resistência à insulina, (4) obesidade, (5) distúrbios lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) níveis baixos de HDL, (11) níveis elevados de LDL, (12) aterosclerose e sua sequelas, (13) restenose vascular, (14) síndrome do intestino irritável, (15) doença inflamatória do intestino, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, (16) artrite reumatóide, (17) outras condições inflamatórias, (18) pancreatite, (19) obesidade abdominal, (20) doenças neurodegenerativa, (21) esclerose múltipla, (22) retinopatia, (23) nefropatia, (24) neuropatia, (25) Síndrome X, (26) hiperandrogenismo ovárico, (27) rejeição de alógrafo em transplantes, (28) diabetes de Tipo II, (29) deficiência de hormona de crescimento, (30) neutropenia, (31) anemia, (32) distúrbios neuronais, (33) crescimento e metástase tumoral, (34)

hipertrofia benigna da próstata, (35) gengivite, (36) hipertensão, (37) osteoporose e outras condições que podem ser tratadas por inibição da dipeptidil peptidase-IV.

14. Composição farmacêutica compreendendo um composto de qualquer uma das reivindicações 1-6, ou uma composição da reivindicação 7 e um agente antidiabético que aumente a secreção de insulina, aumente a sensibilidade à insulina, reduza a utilização de açúcar a partir do tracto gastro-intestinal ou melhore o efeito de péptidos ou proteínas que afectem o controlo glicémico, ou qualquer combinação destes.

15. Combinação farmacêutica da reivindicação 14, em que a relação, em peso, entre o composto e o agente antidiabético é de cerca de 0,01:1 a cerca de 100:1.

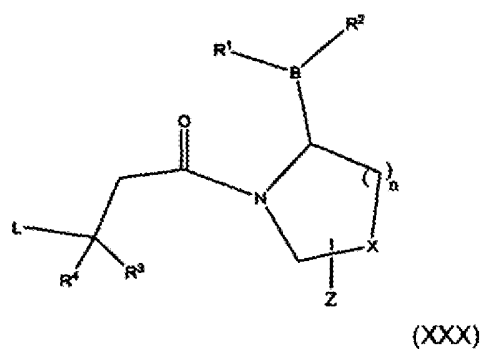
16. Combinação farmacêutica da reivindicação 14, em que o agente antidiabético é 1, 2, 3 ou mais de metformina, gliburide, glimepiride, glipiride, glipizide, clorpropamida, gliclazide, acarbose, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, insulina, GI-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895645, YM-440, R-119702, AJ9677, repaglinide, nateglinide, KAD1129, APR-H039242, GW-409544, KRP297, AC2993, Exendin-4, LY307161, NN2211 e/ou LY315902;

17. Combinação farmacêutica da reivindicação 14,

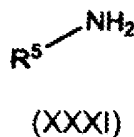
em que o segundo medicamento é adequado para tratamento de uma condição da diabetes.

18. Método de preparação de um composto da reivindicação 1, compreendendo:

O contacto de um composto de Fórmula (XXX)



com um composto de Fórmula (XXXI)



em que L inclui um grupo de partida em condições adequadas para proporcionar o composto da reivindicação 1 e em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , X, Z e n são como definidos na reivindicação 1.

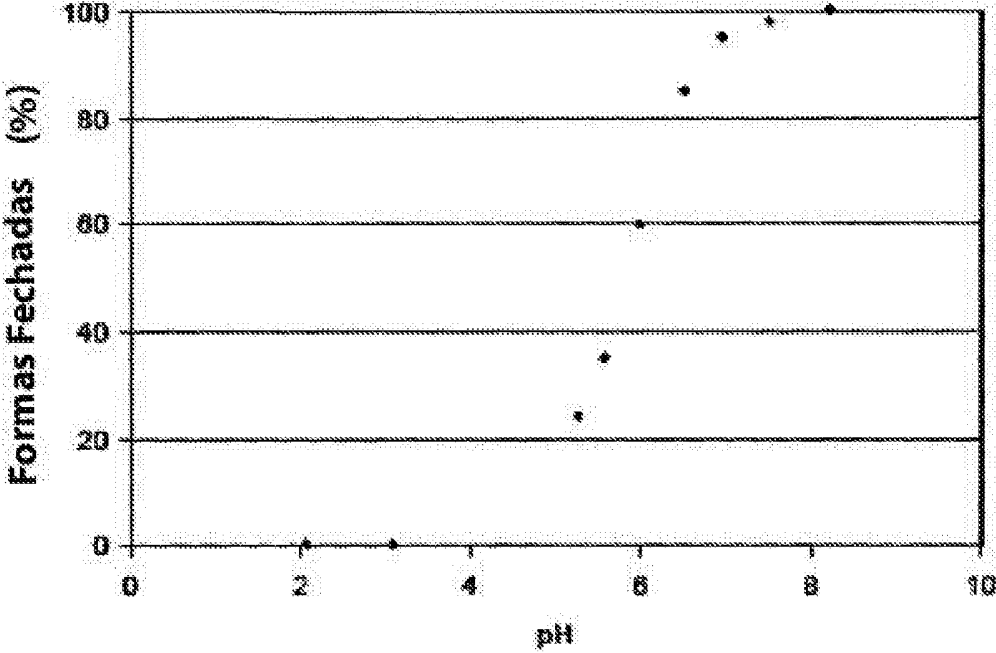
19. Método da reivindicação 18 em que L é halogéneo.

20. Método da reivindicação 18 em que L é cloro.

21. Método da reivindicação 18, compreendendo também a preparação de um composto de Fórmula XXX em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são, cada um deles, OH, por contacto do ácido e de um composto de Fórmula XXX, em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são, cada um deles, hidroxilo suportando um grupo de protecção do ácido borónico.

Lisboa, 27 de Novembro de 2014

FIG. 1



**PE1689757**

## **REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

### **Documentos de patentes citadas na Descrição**

- WO 9819998 A
- WO 0034241 A
- US 6124305 A
- WO 9938501 A
- WO 9515309 A
- US 6617346 B
- US 6432969 B
- US 6380398 B
- US 6172081 B
- US 6166063 B
- US 6124305 B
- US 6110949 B
- US 6107317 B
- US 6011155 B
- US 6395767 B
- US 4379786 A
- US 4904769 A
- US 4639436 A
- US 4572912 A
- US 5594016 A
- US 5614492 A, Habener
- US 5346701 A
- US 5631224 A
- US 56459800 A
- US 67902700 A
- US 09519079 B
- WO 9639384 A
- WO 9639385 A
- WO 9826859 A
- WO 9943663 A
- WO 200047206 A
- EP 978279 A
- EP 1041068 A
- US 5952322 A
- US 5998463 A
- US 5596872 A
- US 5739135 A
- US 5712279 A
- US 5760246 A
- US 5827875 A
- US 5885983 A
- US 5962440 A
- US 3983140 A
- US 4231938 A
- US 4346227 A
- US 4448784 A
- US 4450171 A
- US 5354772 A
- US 5006530 A
- US 5177080 A
- US 4681893 A
- US 5273995 A
- US 5385929 A
- US 5686104 A
- US 5011930 A
- US 5280440 A
- US 5712396 A
- US 4871721 A
- US 4924024 A
- US 3674836 A
- US 4759923 A
- US 4027009 A
- WO 0038722 A
- EP 818448 A
- US 5447954 A
- WO 9712615 A
- WO 9712613 A
- WO 9638144 A
- US 5541204 A
- US 5770615 A
- US 5491134 A
- US 5776983 A
- US 5488064 A
- WO 9721993 U
- WO 09900353 A
- GB 98284425 A
- US 09506749 B

### **Literatura que não é de patentes citada na Descrição**

- *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, vol. 66, 2
- MURAKAMI et al. A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation--Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats. *Diabetes*, 1998, vol. 47, 1841-47



## PE1689757

- **BILLER** et al. *J. Med. Chem.*, 1988, vol. 11 (10), 1869-1871
- **BILLER, S. A. ; NEUENSCHWANDER, K. ; PON-PIPOM, M. M. ; POULTER, C. D.** *Current Pharmaceutical Design*, 1996, vol. 2, 1-40
- **P. ORTIZ DE MONTELLANO** et al. *J. Med. Chem.*, 1977, vol. 20, 243-249 [0113]
- **COREY ; VOLANTE.** *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, vol. 98, 1291-1293
- **MCCLARD, R. W.** et al. *J.A.C.S.*, 1987, vol. 10, 5544
- **CAPSON, T. L.** *PhD dissertation, June, 1987*, 16, 17, 40-4348-51
- **NICOLOSI** et al. The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters. *Atherosclerosis*, 1998, vol. 137 (1), 77-85
- **GHISELLI ; GIANCARLO.** The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein. *Cardiovasc. Drug Rev.*, 1998, vol. 16 (1), 16-30
- **SMITH, C.** et al. RP 73183: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1996, vol. 6 (1), 47-50
- ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals. **KRAUSE** et al. *Inflammation: Mediators Pathways*. CRC, 1995, 173-98
- **SLISKOVIC** et al. ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents. *Curr. Med. Chem.*, 1994, vol. 1 (3), 204-25
- **STOUT** et al. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. *Chemtracts: Org. Chem.*, 1995, vol. 8 (6), 359-62
- *Atherosclerosis*, 1995, vol. 115, 45-63
- *J. Med. Chem.*, 1998, vol. 41, 973
- *Drugs of the Future*, 1999, vol. 24, 425-430
- Physicians' Desk Reference
- **SENDOBRY** et al. Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties. *Brit. J. Pharmacology*, 1997, vol. 120, 1199-1206
- **CORNICELLI** et al. 15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease. *Current Pharmaceutical Design*, 1999, vol. 5, 11-20
- Remington. *The Science and Practise of Pharmacy*. 1995
- *Design of Prodrugs*. Elsevier, 1985
- **RAHFELD, J. ; SCHUTKOWSKI, M. ; FAUST, J. ; NEUBERT., BARTH, A. ; HEINS, J.** *Biol. Chem. Happe-Seyler*, 1991, vol. 372, 313-318
- **NAGATSU, T. ; HINO, M. ; FUYAMADA, H. ; HAYAKAWA, T. ; SAKAKIBARA, S. ; NAKAGAWA, Y. ; TAKEMOTO, T.** *Anal. Biochem.*, 1976, vol. 74, 466-476
- **T.W. GREENE ; P. G. WUTS.** *Protective Groups In Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, 1999 [0211]