



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

(21) BR 112020005064-4 A2



(22) Data do Depósito: 13/09/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 15/09/2020

(54) Título: AMINAS BETA-HIDRÓXI HETEROCÍCLICAS E SEU USO NO TRATAMENTO DE HIPERGLICEMIA

(51) Int. Cl.: C07D 207/08; C07D 211/22; A61K 31/40; A61K 31/44; A61P 3/10.

(30) Prioridade Unionista: 13/09/2017 GB 1714740.6.

(71) Depositante(es): ATROGI AB.

(72) Inventor(es): BENJAMIN PELCMAN; TORE BENGTTSSON.

(86) Pedido PCT: PCT GB2018052593 de 13/09/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/053425 de 21/03/2019

(85) Data da Fase Nacional: 13/03/2020

(57) Resumo: Trata-se de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X, R1, o anel A, m e n têm os significados conforme fornecido no relatório descritivo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: **"AMINAS BETA-HIDRÓXI HETEROCÍCLICAS E SEU USO NO TRATAMENTO DE HIPERGLICEMIA"**

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção se refere a novos compostos e composições e a seu uso no tratamento de hiperglicemia e distúrbios caracterizados por hiperglicemia, como diabetes tipo 2. Em particular, a invenção se refere a novos compostos, composições e métodos para o tratamento de afecções como diabetes tipo 2 através da ativação do receptor β_2 -adrenérgico. É importante ressaltar que esses compostos têm um perfil de efeito colateral benéfico, pois não exercem seu efeito através da liberação significativa de cAMP.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] A listagem ou discussão de um documento aparentemente publicado anteriormente neste relatório descritivo não deve ser necessariamente interpretada como um reconhecimento de que o documento é parte do estado da técnica ou é de conhecimento geral comum.

[0003] Hiperglicemia ou alto nível de açúcar no sangue é uma afecção na qual circula uma quantidade excessiva de glicose no plasma sanguíneo. Se não for tratada, a hiperglicemia pode ser um problema sério, potencialmente evoluindo para condições com risco de vida, como a cetoacidose. Por exemplo, a hiperglicemia crônica pode

causar lesões no coração e está fortemente associada a ataques cardíacos e morte em indivíduos sem doença cardíaca coronária ou histórico de insuficiência cardíaca. Existem várias causas de hiperglicemia, incluindo diabetes e resistência severa à insulina.

[0004] A resistência severa à insulina (SIR) é uma condição em que o paciente experimenta níveis muito baixos de resposta à insulina (ou, em casos extremos, nenhuma resposta à insulina). Existem várias síndromes caracterizadas por SIR, incluindo síndrome de Rabson-Mendenhall, síndrome de Donohue (hanseníase), síndromes tipo A e tipo B de resistência à insulina, síndrome HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistência à insulina e acantose nigricans), pseudoacromegalia e lipodistrofia. A maioria dessas condições tem causas genéticas, como mutações no gene do receptor de insulina. Foi relatado que a prevalência da síndrome de Donohue, síndrome de Rabson-Mendenhall e síndrome do tipo A de resistência à insulina varia de cerca de 50 casos relatados a 1 em 100.000. No entanto, como algumas doenças são graves e extremamente raras, é provável que muitos pacientes não sejam diagnosticados antes de morrerem, principalmente em áreas menos desenvolvidas do mundo. Assim, é difícil avaliar o número exato de pacientes com essas síndromes.

[0005] O padrão atual para o tratamento da hiperglicemia em pacientes com SIR é uma dieta controlada, suplementada com fármacos que afetam a sensibilidade do receptor de insulina, como metformina ou suplemento de insulina. No entanto, particularmente para distúrbios causados por mutações no gene do receptor de insulina, esse tratamento não é suficientemente eficaz e acaba sendo malsucedido.

[0006] O diabetes compreende duas doenças distintas, tipo 1 (ou diabetes dependente de insulina) e tipo 2 (diabetes independente de insulina), ambas envolvendo o mau funcionamento da homeostase da glicose. O diabetes tipo 2 afeta mais de 400 milhões de pessoas no mundo e o número está aumentando rapidamente. As complicações do diabetes tipo 2 incluem problemas cardiovasculares graves, insuficiência renal, neuropatia periférica, cegueira e, nas fases posteriores da doença, até perda de membros e, finalmente, morte. O diabetes tipo 2 é caracterizado pela resistência à insulina no músculo esquelético e no tecido adiposo, e atualmente não há cura definitiva. A maioria dos tratamentos usados hoje está focada em remediar a sinalização de insulina disfuncional ou inibir a produção de glicose no fígado, mas muitos desses tratamentos apresentam várias desvantagens e efeitos colaterais. Existe, portanto, um

grande interesse em identificar novas formas independentes de insulina para tratar o diabetes tipo 2.

[0007] No diabetes tipo 2, a via de sinalização da insulina é embotada nos tecidos periféricos, como tecido adiposo e músculo esquelético. Os métodos para o tratamento do diabetes tipo 2 incluem tipicamente mudanças no estilo de vida, bem como injeções de insulina ou medicamentos orais para regular a homeostase da glicose. Pessoas com diabetes tipo 2 nos estágios mais avançados da doença desenvolvem 'insuficiência de células beta', isto é, a incapacidade do pâncreas de liberar insulina em resposta a altos níveis de glicose no sangue. Nos estágios posteriores da doença, os pacientes geralmente precisam de injeções de insulina em combinação com medicamentos orais para controlar o diabetes. Além disso, os fármacos mais comuns têm efeitos colaterais, incluindo regulação negativa ou dessensibilização da via da insulina e/ou promoção da incorporação de lipídios no tecido adiposo, fígado e músculo esquelético. Existe, portanto, um grande interesse em identificar novas maneiras de tratar doenças metabólicas, incluindo diabetes tipo 2 que não incluem esses efeitos colaterais.

[0008] Após uma refeição, níveis aumentados de glicose no sangue estimulam a liberação de insulina pelo pâncreas. A insulina medeia a normalização dos níveis de glicose no sangue. Efeitos importantes da insulina no

metabolismo da glicose incluem a facilitação da captação de glicose no músculo esquelético e nos adipócitos e um aumento no armazenamento de glicogênio no fígado. O músculo esquelético e os adipócitos são responsáveis pela captação e utilização de glicose mediada por insulina no estado alimentado, tornando-os locais muito importantes para o metabolismo da glicose.

[0009] A via de sinalização a jusante do receptor de insulina tem sido difícil de entender em detalhes. Em resumo, o controle da captação de glicose pela insulina envolve a ativação do receptor de insulina (IR), do substrato do receptor de insulina (IRS), da fosfoinositida 3-cinase (PI3K) e, portanto, da estimulação do fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PIP3), o alvo mamífero da rapamicina (também chamado alvo mecanicista da rapamicina, mTOR), Akt/PKB (Akt) e TBC1D4 (AS160), levando à translocação do transportador de glicose 4 (GLUT4) para a membrana plasmática. A ativação do Akt é considerada necessária para a translocação do GLUT4.

[0010] Deve-se observar que os músculos esqueléticos constituem uma parte importante do peso corporal dos mamíferos e têm um papel vital na regulação do metabolismo sistêmico da glicose, sendo responsáveis por até 85% do descarte de glicose no corpo todo. A captação de glicose nos músculos esqueléticos é regulada por vários sinais

intracelulares e extracelulares. A insulina é o mediador mais bem estudado, mas também existem outros. Por exemplo, a quinase ativada por AMP (AMPK) funciona como um sensor de energia na célula, o que pode aumentar a captação de glicose e a oxidação de ácidos graxos. Devido à grande influência que os músculos esqueléticos exercem sobre a homeostase da glicose, é plausível a existência de mecanismos adicionais. À luz do aumento da prevalência de diabetes tipo 2, é de grande interesse encontrar e caracterizar novos mecanismos independentes de insulina para aumentar a captação de glicose nas células musculares.

[0011] Os níveis de glicose no sangue podem ser regulados tanto pela insulina quanto pelas catecolaminas, mas são liberados no organismo em resposta a diferentes estímulos. Enquanto a insulina é liberada em resposta ao aumento dos níveis de açúcar no sangue (por exemplo, após uma refeição), epinefrina e noradrenalina são liberadas em resposta a vários estímulos internos e externos, como exercícios, emoções e estresse, e também para manter a homeostase tecidual. A insulina é um hormônio anabólico que estimula muitos processos envolvidos no crescimento, incluindo a captação de glicose, glicogênio e formação de triglicerídeos, enquanto as catecolaminas são principalmente catabólicas.

[0012] Embora a insulina e as catecolaminas tenham normalmente efeitos opostos, foi demonstrado que eles têm ações semelhantes na captação de glicose no músculo esquelético (Nevzorova et al., *Br. J. Pharmacol*, **137**, 9, (2002)). Em particular, foi relatado que as catecolaminas estimulam a captação de glicose por meio de receptores adrenérgicos (Nevzorova et al., *Br. J. Pharmacol*, **147**, 446, (2006); Hutchinson, Bengtsson *Endocrinology* **146**, 901, (2005)) para fornecer células musculares com um substrato rico em energia. Assim, é provável que em mamíferos, incluindo humanos, os sistemas adrenérgico e de insulina possam trabalhar independentemente para regular as necessidades energéticas do músculo esquelético em diferentes situações. Como a insulina também estimula muitos processos anabólicos, incluindo alguns que promovem efeitos indesejados, como estimulação da incorporação de lipídios nos tecidos, levando a, por exemplo, obesidade, seria benéfico ser capaz de estimular a captação de glicose por outros meios; por exemplo, por estimulação dos receptores adrenérgicos (ARs).

[0013] Todos os ARs são receptores acoplados à proteína G (GPCRs) localizados na membrana celular e caracterizados por um N-terminal extracelular, seguido por sete α -hélices transmembranares (TM-1 a TM-7) conectadas por três alças intracelulares (IL-1 a IL-3) e três alças

extracelulares (EL-1 a EL-3) e, finalmente, um C-terminal intracelular. Existem três classes diferentes de RA, com padrões de expressão e perfis farmacológicos distintos: α_1 -, α_2 - e β -ARs. Os α_1 -ARs compreendem os subtipos α_{1A} , α_{1B} e α_{1D} enquanto α_2 -ARs são divididos em α_{2A} , α_{2B} e α_{2C} . Os β -ARs também são divididos nos subtipos β_1 , β_2 e β_3 , dos quais β_2 -AR é a principal isoforma nas células musculares esqueléticas. ARs são receptores acoplados à proteína G (GPCRs) que sinalizam através de mensageiros secundários clássicos, como adenosina monofosfato cíclico (cAMP) e fosfolipase C (PLC).

[0014] Muitos efeitos que ocorrem a jusante dos ARs nos músculos esqueléticos foram atribuídos à sinalização secundária clássica de mensageiros, como aumento dos níveis de cAMP, atividade da CLP e níveis de cálcio. A estimulação envolvendo os mensageiros secundários clássicos tem muitos efeitos em diferentes tecidos. Por exemplo, aumenta a frequência cardíaca, o fluxo sanguíneo, o fluxo de ar nos pulmões e a liberação de glicose no fígado, o que pode ser prejudicial ou pode ser considerado como efeitos colaterais indesejados se a estimulação dos RAs for considerada um tratamento para diabetes tipo 2. Os efeitos adversos dos agonistas clássicos do AR são, por exemplo, taquicardia, palpitações, tremores, suores, agitação e aumento dos níveis de glicose no sangue (produção de glicose no fígado). Seria,

portanto, benéfico poder ativar os ARs sem ativar esses mensageiros secundários clássicos, como o cAMP, para aumentar a captação de glicose nos tecidos periféricos sem estimular os efeitos colaterais indesejados.

[0015] A captação de glicose é estimulada principalmente por transportadores facilitadores de glicose (GLUT) que mediam a captação de glicose na maioria das células. GLUTs são proteínas transportadoras que mediam o transporte de glicose e/ou frutose sobre a membrana plasmática no gradiente de concentração. Existem catorze membros conhecidos da família GLUT, denominados GLUT1-14, divididos em três classes (Classe I, Classe II e Classe III), dependendo da especificidade do substrato e da expressão do tecido. GLUT1 e GLUT4 são as isoformas mais intensamente estudadas e, juntamente com GLUT2 e GLUT3, pertencem à Classe I, que transporta principalmente glicose (em contraste com a Classe II, que também transporta frutose). GLUT1 é expresso de forma onipresente e é responsável pelo transporte basal de glicose. O GLUT4 é expresso apenas em tecidos periféricos, como músculo esquelético, músculo cardíaco e tecido adiposo. Também foi relatado que GLUT4 é expresso em, por exemplo, cérebro, rim e fígado. GLUT4 é a principal isoforma envolvida na captação de glicose estimulada pela insulina. O mecanismo pelo qual a sinalização da insulina aumenta a captação de glicose é principalmente via translocação de GLUT4 do

armazenamento intracelular para a membrana plasmática. Sabe-se que a translocação de GLUT4 é induzida pela estimulação do receptor β_2 -adrenérgico.

[0016] Assim, um possível tratamento de uma afecção que envolva desregulação da homeostase da glicose ou captação de glicose em mamíferos, como diabetes tipo 2, envolveria a ativação do receptor β_2 -adrenérgico, levando à translocação de GLUT4 para a membrana plasmática e a promoção da captação de glicose no músculo esquelético, levando à normalização da homeostase da glicose no corpo todo. Além disso, será vantajoso se o tratamento não envolver sinalização através de cAMP, pois isso levaria a um perfil de efeito colateral favorável.

[0017] Verificou-se que o vasodilatador 4-(2-(butilamino)-1-hidroxietil)fenol, usado no tratamento de distúrbios vasculares periféricos, inicialmente aumenta o açúcar no sangue e é contraindicado no diabetes e no pré-diabetes (ver Unger H., *Zeitschrift für die Gesamte Innere Medizin und Ihre Grenzgebiete*, **16**, 742 (1961)).

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

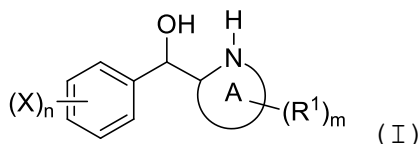
[0018] Constatou-se surpreendentemente que certas aminas heterocíclicas β -hidróxi substituídas por flúor agindo como agonistas no receptor β_2 -adrenérgico aumentam a captação de glicose no músculo esquelético.

[0019] Além disso, constatou-se que esse efeito não é mediado pela liberação significativa de cAMP, de modo que muitos dos efeitos colaterais descritos com os agonistas β_2 -adrenérgicos tradicionais (por exemplo, taquicardia, palpitação, tremor, suores, agitação e outros) possam ser reduzidos.

[0020] O uso de tais compostos na medicina representa uma estratégia promissora para o tratamento de afecções caracterizadas por altos níveis de açúcar no sangue (isto é, hiperglicemia), como o diabetes tipo 2.

COMPOSTOS DA INVENÇÃO

[0021] Em um primeiro aspecto da invenção, é fornecido um composto de fórmula I



[0022] ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, em que:

[0023] o anel A representa um heterocicloalquil de 4 a 8 membros;

[0024] cada R^1 representa independentemente C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por um ou mais halos;

[0025] cada X, independentemente, representa, halo, R^a , $-CN$, $-N_3$, $-N(R^b)R^c$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^d$, $-S(O)_pR^e$ ou $-S(O)_qN(R^f)R^g$;

[0026] R^a representa C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados independentemente a partir de G;

[0027] cada R^b , R^c , R^d , R^e , R^f e R^g , representa, independentemente, H ou C_{1-6} alquila, opcionalmente, substituída por um ou mais grupos, independentemente selecionados a partir de G;

[0028] ou, alternativamente, qualquer um dentre R^b e R^c e/ou R^f e R^g podem ser interligados para formar, juntamente com um átomo de nitrogênio ao qual os mesmos são fixados, um anel de 4 a 6 membros, cujo anel contém, opcionalmente, um heteroátomo adicional, e cujo anel é, opcionalmente, substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halo, C_{1-3} alquila opcionalmente substituída por um ou mais halo, e $=O$;

[0029] G representa halo, $-CN$, $-N(R^{a1})R^{b1}$, $-OR^{c1}$, $-S(O)_pR^{d1}$, $-S(O)_qN(R^{e1})R^{f1}$ ou $=O$;

[0030] cada R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{e1} e R^{f1} representa, independentemente, H ou C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por um ou mais halo;

[0031] ou, alternativamente, qualquer um dos R^{a1} e R^{b1} e/ou R^{e1} e R^{f1} podem ser ligados entre si para formar,

juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, um anel de 4 a 6 membros que contém opcionalmente outro heteroátomo e cujo anel é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente a partir de halo, C₁₋₃ alquila opcionalmente substituídos por um ou mais halos e = O;

[0032] m representa 0 a 9;

[0033] n representa 0 a 5;

[0034] cada p representa independentemente 0, 1 ou 2; e

[0035] cada q representa independentemente 1 ou 2,

[0036] sendo que esses compostos (incluindo sais farmacologicamente aceitáveis) podem ser aqui chamados de "compostos da invenção".

[0037] Para evitar dúvidas, o versado na técnica compreenderá que as referências aqui feitas a compostos de aspectos particulares da invenção (como o primeiro aspecto da invenção, por exemplo, compostos de fórmula I) incluirão referências a todas as modalidades e características particulares da mesma, sendo que essas modalidades e características particulares podem ser interpretadas em combinação para formar outras modalidades.

[0038] Salvo indicação em contrário, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados possuem o mesmo

significado como normalmente entendido por um versado na técnica ao qual esta invenção pertence.

[0039] Sais farmacêuticamente aceitáveis incluem sais de adição de ácido e sais de adição de base. Tais sais podem ser formados por meios convencionais, por exemplo por reação de um ácido livre ou uma forma de base livre de um composto da invenção com um ou mais equivalentes de um ácido ou base apropriado, opcionalmente em um solvente, ou em um meio em que o sal é insolúvel, seguido da remoção do referido solvente ou do referido meio, utilizando técnicas padrão (por exemplo, sob vácuo, por liofilização ou por filtração). Os sais podem também ser preparados por troca de um contra-íon de um composto da invenção na forma de um sal com outro contra-íon, por exemplo, utilizando-se uma resina de permuta iônica adequada.

[0040] Sais de adição de ácido particulares que podem ser mencionados incluem sais de carboxilato (por exemplo, sais de formiato, acetato, trifluoroacetato, propionato, isobutirato, heptanoato, decanoato, caprato, caprilato, estearato, acrilato, caproato, propiolato, ascorbato, citrato, glucuronato, glutamato, glicolato, α -hidroxibutirato, lactato, tartarato, fenilacetato, mandelato, fenilpropionato, fenilbutirato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, dinitrobenzoato, o-acetoxi-benzoato,

salicilato, nicotinato, isonicotinato, cinamato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, malato, maleato, hidroximamalato, hipurato, ftalato ou tereftalato), sais halogenados (sais de cloreto, brometo ou iodeto), sulfonato (por exemplo, benzenossulfonato, metil-, bromo- ou cloro-benzeno-sulfonato, xilenossulfonato, metanossulfonato, etanossulfonato, propanossulfonato, hidroxietanossulfonato, 1- ou 2-naftaleno-sulfonato ou sais 1,5-naftaleno-dissulfonato) ou sais de sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, fosfato, mono-hidrogenofosfato, di-hidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato ou sais de nitrato e semelhantes.

[0041] Sais de adição de base particulares que podem ser mencionados incluem sais formados com metais alcalinos (tais como sais Na e K), metais alcalinoterrosos (tais como sais Mg e Ca), bases orgânicas (tais como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina e lisina) e bases inorgânicas (como amônia e hidróxido de alumínio). Mais particularmente, os sais de adição de base que podem ser mencionados incluem Mg, Ca e, mais particularmente, sais de K e Na.

[0042] Sais farmacêuticamente aceitáveis particulares que podem ser mencionados incluem sais de acetato.

[0043] Outros sais farmaceuticamente aceitáveis que podem ser mencionados incluem sais de maleato e cloridrato (HCl).

[0044] Para evitar dúvidas, os compostos da invenção podem existir como sólidos e, assim, o escopo da invenção inclui todas as suas formas amorfas, cristalinas e parte cristalinas, e podem também existir como óleos. Quando os compostos da invenção existem nas formas cristalina e parte cristalina, tais formas podem incluir solvatos, que estão incluídos no escopo da invenção. Os compostos da invenção podem também existir em solução.

[0045] Os compostos do primeiro aspecto da invenção podem conter ligações duplas e podem existir como isômeros geométricos *E* (*entgegen*) e *Z* (*zusammen*) sobre cada ligação dupla individual. Todos esses isômeros e suas misturas estão incluídos no escopo da invenção.

[0046] Os compostos do primeiro aspecto da invenção também podem exibir tautomerismo. Todas as formas tautoméricas e suas misturas estão incluídas no escopo da invenção.

[0047] Os compostos do primeiro aspecto da invenção também podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem, portanto, exibir isômeros ópticos e/ou diastereoisomerismo. Os diastereoisômeros podem ser separados usando técnicas convencionais, por exemplo,

cromatografia ou cristalização fracionada. Os vários estereoisômeros (isto é, enantiômeros) podem ser isolados por separação de uma mistura racêmica ou outra mistura dos compostos usando técnicas convencionais, por exemplo, cristalização fracionada ou HPLC. Alternativamente, os isômeros ópticos desejados podem ser obtidos de materiais de partida opticamente ativos apropriados sob condições que não causam racemização ou epimerização (isto é, um método de 'pool quiral'), por reação do material de partida apropriado com um 'auxiliar quiral' que pode ser posteriormente removido em um estágio adequado, por derivatização (isto é, uma resolução, incluindo uma resolução dinâmica); por exemplo, com um ácido homociral seguido de separação dos derivados diastereoméricos por meios convencionais, como cromatografia, ou por reação com um reagente quiral apropriado ou catalisador quiral, tudo sob condições conhecidas pelo versado na técnica. Todos os estereoisômeros e suas misturas estão incluídos no escopo da invenção.

[0048] Como aqui utilizado, o termo heterocicloalquila pode se referir a grupos não aromáticos, saturados e monocíclicos, em que pelo menos um átomo compreendido no anel é um heteroátomo (isto é, grupos heterocíclicos saturados). Em particular, esses grupos podem compreender de 1 a 4 heteroátomos, tais como heteroátomos

selecionados de O, S e N, que N pode estar presente em graus de substituição secundários ou terciários.

[0049] Para evitar dúvidas, o anel A, como descrito nos compostos de fórmula I, contém um átomo de nitrogênio essencial e um átomo de carbono essencial, representados na posição 2 do anel A (isto é, na posição alfa de ambos os átomos de nitrogênio essenciais do anel A e do carbono contendo o grupo -OH essencial).

[0050] Para evitar dúvidas, o anel A pode ser substituído por um número de grupos R^1 , tal como aqui definido, que é definido pelo número de m, tal como aqui definido. O especialista compreenderá que o número (máximo) e a posição de tais substituintes serão ditados pela natureza do anel heterocíclico, tal como pelo tamanho do anel e pelo número e tipo de heteroátomos nele compreendidos. Assim, onde m é definido como 0 a 9, deve ser entendido que o valor 9 representa um máximo teórico ao considerar os anéis heterocíclicos que podem estar presentes como anel A e que, para certos grupos heterocíclicos que representam o anel A, o valor máximo real para m pode ser mais baixo, como será prontamente determinado pelo perito. Além disso, o especialista compreenderá que esses substituintes podem estar presentes em porções adequadas compreendidas no anel A, como porções C (carbono) e porções N (nitrogênio) secundárias.

[0051] Em particular, o anel A, conforme definido aqui, pode compreender um ou dois heteroátomos (incluindo a porção NH essencial), que podem ser selecionados (além da porção NH essencial) de O, S e N (por exemplo, O e N, como N). Assim, além da fração NH essencial, o anel A, como aqui definido, pode compreender até um heteroátomo adicional, que pode ser selecionado dentre O, S e N (por exemplo, O e N, como N).

[0052] Em particular, o anel A, como aqui definido, pode ter 4 a 6 membros. Por exemplo, o anel A, conforme definido aqui, pode ser de 4 a 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos (isto é, até um heteroátomo adicional), que podem ser selecionados entre O, S e N (por exemplo, O e N, como N).

[0053] Mais particularmente, o anel A, como aqui definido, pode ter 5 ou 6 membros. Por exemplo, o anel A, conforme definido aqui, pode ter 5 ou 6 membros, compreendendo um ou dois heteroátomos (isto é, até um heteroátomo adicional), que podem ser selecionados entre O, S e N (por exemplo, O e N, como N).

[0054] Grupos heterocicloalquil específicos que podem ser mencionados (por exemplo, em relação ao anel A, como definido para compostos de fórmula I, incluindo todas as suas modalidades) incluem azetidínil (por exemplo, azetidina-2-il, em que a posição 1 é o átomo de N),

pirrolidinil (por exemplo, pirrolidina -2-il), piperidinil (por exemplo, piperidin-2-il) e azepanil (por exemplo, azepan-2-il). Grupos heterocicloalquil mais particulares que podem ser mencionados incluem pirrolidinil (por exemplo, pirrolidina-2-il) e piperidinil (por exemplo, piperidin-2-il).

[0055] Como aqui utilizado, as referências aos grupos halo e/ou halogênio se referem cada um independentemente a fluoro, cloro, bromo e iodo (por exemplo, fluoro (F) e cloro (Cl), tal como F).

[0056] A menos que especificado de outra forma, os grupos C_{1-z} alquila (em que z é o limite superior do intervalo) aqui definidos podem ser de cadeia linear ou, quando houver um número suficiente (isto é, no mínimo três) de átomos de carbono, podem ser de cadeia ramificada e/ou cíclica (formando assim um grupo C_{3-z} -cicloalquila). Quando existe um número suficiente (isto é, um mínimo de quatro) de átomos de carbono, esses grupos também podem ser cíclicos. Grupos alquila cíclicos que podem ser mencionados incluem ciclopropilmetila e ciclo-hexiletila. Quando existe um número suficiente de átomos de carbono, esses grupos também podem ser multicíclicos (por exemplo, bicíclicos ou tricíclicos) ou espirocíclicos. Esses grupos alquilas também podem estar saturados ou, quando houver um número suficiente (isto é, no mínimo dois) de átomos de carbono, ser

insaturados (formando, por exemplo, um grupo C_{2-z} alquênila ou C_{2-z} alquínila). Grupos alquila particulares que podem ser mencionados incluem grupos alquila saturados.

[0057] Para evitar dúvidas, como usado aqui, as referências a heteroátomos terão seu significado normal, como entendido por um versado na técnica na técnica. Heteroátomos particulares que podem ser mencionados incluem fósforo, selênio, telúrio, silício, boro, oxigênio, nitrogênio e enxofre (por exemplo, oxigênio, nitrogênio e enxofre).

[0058] Para evitar dúvidas, as referências a grupos (por exemplo, quando empregados no contexto de grupos cicloalquila) policíclicos (por exemplo, bicíclicos ou tricíclicos) se referem a sistemas de anéis em que pelo menos duas cisões seriam necessárias para converter esses anéis em uma cadeia linear, com o número mínimo de cisões correspondente ao número de anéis definido (por exemplo, o termo bicíclico pode indicar que um mínimo de duas cisões seria necessário para converter os anéis em uma cadeia reta). Para evitar dúvidas, o termo bicíclico (por exemplo, quando empregado no contexto de grupos alquila) pode se referir a grupos nos quais o segundo anel de um sistema de dois anéis é formado entre dois átomos adjacentes do primeiro anel e também pode se referir a grupos nos quais dois átomos não

adjacentes estão ligados por um grupo alquilenos, que grupos posteriores podem ser chamados de ponte.

[0059] A presente invenção também abrange compostos marcados isotopicamente da presente invenção que são idênticos aos aqui citados, mas pelo fato de que um ou mais átomos são substituídos por um átomo com uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa geralmente encontrado na natureza (ou o mais abundante encontrado na natureza). Todos os isótopos de qualquer átomo ou elemento particular como aqui especificado estão contemplados dentro do escopo dos compostos da invenção. Assim, os compostos da invenção também incluem compostos deuterados, isto é, em que um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos pelo isótopo de hidrogênio deuterio.

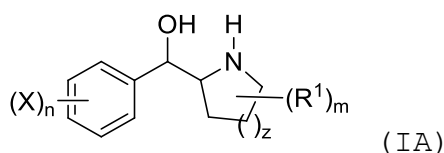
[0060] Para evitar dúvidas, nos casos em que a identidade de dois ou mais substituintes em um composto da invenção possa ser a mesma, as identidades reais dos respectivos substituintes não são de forma alguma interdependentes. Por exemplo, na situação em que dois ou mais grupos X estão presentes, esses grupos X podem ser iguais ou diferentes. Da mesma forma, quando dois ou mais grupos X estão presentes e cada um representa halo, os grupos halo em questão podem ser iguais ou diferentes. Da mesma forma, quando mais do que um R^a está presente e cada um representa independentemente C_{1-6} alquila substituída por um

ou mais grupo G, as identidades de cada G são em nenhuma maneira interdependente.

[0061] O versado na técnica observará que os compostos da invenção que são o objeto desta invenção incluem aqueles que são estáveis. Ou seja, os compostos da invenção incluem aqueles que são suficientemente robustos para sobreviver ao isolamento, por exemplo, a partir de uma mistura de reação, até um grau de pureza útil.

[0062] Todas as modalidades da invenção e características particulares aqui mencionadas podem ser tomadas isoladamente ou em combinação com quaisquer outras modalidades e/ou características específicas aqui mencionadas (descrevendo assim modalidades mais particulares e características particulares como aqui divulgadas) sem sair da descrição da invenção.

[0063] Em certas modalidades do primeiro aspecto da invenção, é fornecido um composto de fórmula IA (isto é, o composto de fórmula I pode ser um composto de fórmula IA)



[0064] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

[0065] R^1 , X e n são como aqui definidos;

[0066] z representa 0 a 2; e em que

[0067] quando z representa 0, então m representa 0 a 5, ou quando z representa 1, então m representa 0 a 7 ou quando z representa 2, então m representa 0 a 9.

[0068] Para evitar dúvidas, o técnico entenderá que:

[0069] quando z representa 0 (isto é, o anel que contém o átomo de nitrogênio essencial é um anel de azetidina), então m pode ser 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 (por exemplo, 0 ou 1), como 1, 2, 3, 4 ou 5 (isto é, 1 a 5);

[0070] quando z representa 1 (isto é, o anel que contém o átomo de nitrogênio essencial é um anel de pirrolidina), então m pode ser 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 (por exemplo, 0 ou 1), como 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 (isto é, 1 a 7); e

[0071] quando z representa 2 (isto é, o anel que contém o átomo de nitrogênio essencial é um anel de piperidina), então m pode ser 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 (por exemplo, 0 ou 1), como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 (isto é, 1 a 9).

[0072] Em modalidades particulares, z representa 1 ou 2.

[0073] Em certas modalidades, z representa 1.

[0074] Em certas modalidades, z representa 2.

[0075] Em certas modalidades, onde o grupo heteroarila que representa o anel A é uma piperidina (isto é, onde z representa 2):

[0076] o anel A não é substituído na posição 4; e/ou

[0077] R^1 representa C_{2-6} alquila, em particular em que m representa 1 a 9.

[0078] Em certas modalidades, onde o grupo heteroaril que representa o anel A é uma piperidina (isto é, onde z representa 2), o anel A não é substituído na posição 4.

[0079] Em outras modalidades particulares, R^1 representa C_{1-6} alquila opcionalmente substituída por um ou mais F (por exemplo, dois ou três), tais como C_{1-3} alquila opcionalmente substituída por três F (por exemplo, onde a três F está ligado ao terminal carbono do alquila C_{1-3} , por exemplo 3,3,3-trifluoropropila).

[0080] Em modalidades mais particulares, R^1 representa C_{1-6} alquila, tal como C_{1-3} alquila.

[0081] Em certas modalidades, em que z representa 2, R^1 representa pelo menos C_2 alquila, por exemplo C_{2-6} alquila, tal como C_{2-3} alquila.

[0082] Em modalidades particulares, R^1 representa C_{1-6} alquila (por exemplo, C_{3-6} alquila), particularmente em que o carbono ligado ao anel contendo o átomo de N é essencial

não ramificado, por exemplo, representado por uma porção -CH₂-.

[0083] Grupos particulares de R¹ que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais o grupo alquila (por exemplo, um grupo C₁₋₆ alquila) é linear ou parte-cíclico (em particular, em que o grupo é parte-cíclico, de modo que o carbono ligado ao anel que contém o átomo de N essencial é não ramificada, por exemplo porção química -CH₂-).

[0084] Outros grupos particulares R¹ que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais o grupo alquila (por exemplo, a C₁₋₆ alquila) é linear (por exemplo, metila, etila, *n*-propila, *n*-butila, *n*-pentila ou *n*-hexila).

[0085] Em certas modalidades, R¹ representa metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, *terc*-butila, 2-pentila, ciclopentila, -CH₂-ciclopropila, *n*-hexila ou ciclo-hexila.

[0086] Em ainda outras modalidades do primeiro aspecto da invenção, R¹ representa metila, etila ou *n*-propila.

[0087] Em modalidades particulares que podem ser mencionados, em que *z* representa 1, R¹ representa C₂₋₆ alquila.

[0088] Em modalidades mais particulares, R¹ representa C₂₋₆ alquila, tal como C₂₋₃ alquila.

[0089] Em modalidades ainda mais particulares, R^1 representa C_{2-6} alquila (por exemplo, C_{2-3} alquila), particularmente em que o carbono ligado ao anel contendo o átomo de N essencial é não ramificado, por exemplo, representado por uma porção $-CH_2-$.

[0090] Em grupos particulares de R^1 que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais o grupo alquila (por exemplo, um grupo C_{2-6} alquila) é linear ou parte-cíclico (em particular, em que o grupo é parte-cíclico, de modo que o carbono ligado ao anel que contém o átomo de N essencial não é ramificado, por exemplo, porção $-CH_2-$).

[0091] Outros grupos particulares de R^1 que podem ser mencionados incluem aqueles nos quais o grupo alquila (por exemplo, a C_{2-6} alquila) é linear (por exemplo, etila, *n*-propila, *n*-butila, *n*-pentila ou *n*-hexila).

[0092] Em certas modalidades, R^1 representa etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, *terc*-butila, 2-pentila, ciclopentila, $-CH_2$ -ciclopropila, *n*-hexila ou ciclohexila.

[0093] Em ainda outras modalidades do primeiro aspecto da invenção, R^1 representa *n*-propila.

[0094] Em certas modalidades, R^1 não representa *terc*-butila.

[0095] O versado na técnica compreenderá que os prefixos "*n*-", "*sec*-" e "*terc*-" quando aplicados a grupos

alquila indicam os termos "*normal*", "*secundário*" e "*terciário*". O termo "*normal*" indica um grupo alquila linear em que o ponto de ligação do grupo ao restante de uma molécula é através de um átomo de carbono no final da cadeia de carbono e, portanto, esse átomo de carbono está ligado a um outro átomo de carbono. O termo "*secundário*" indica que o ponto de ligação do restante da molécula ao grupo alquila é através de um átomo de carbono adjacente ao final da cadeia de carbono e, portanto, esse carbono está ligado a outros dois átomos de carbono. O termo "*terciário*" indica que o ponto de ligação do grupo alquila ao restante de uma molécula é através de um átomo de carbono que está ligado a outros três átomos de carbono.

[0096] Em certas modalidades do primeiro aspecto da invenção, é fornecido o composto de fórmula IA em que, quando z representa 0, m representa 0 a 4 (por exemplo 1) e, quando presente, R^1 representa C_{1-6} alquila, (por exemplo, metila, etila ou *n*-propila), como C_{2-6} alquila (por exemplo, etila ou *n*-propila, particularmente *n*-propila). Em tais modalidades, R^1 pode estar localizado nas posições 3 ou 4 do anel que contém o átomo de nitrogênio essencial (com o ponto de ligação à porção essencial de hidroxila benzila sendo a posição 2). Em modalidades particulares, o R^1 pode estar na posição 4 do anel que contém o átomo de nitrogênio essencial.

[0097] Em modalidades alternativas do primeiro aspecto da invenção, proporciona-se um composto de fórmula IA em que quando z representa 1, o símbolo m representa 0 a 6 (por exemplo, 1) e R^1 representa C_{1-6} alquila (por exemplo metila, etila ou n -propila, como etila ou n -propila, particularmente n -propila), como C_{2-6} alquila (por exemplo, etila ou n -propila). Em tais modalidades, R^1 pode estar localizado nas posições 3, 4 ou 5 posições do anel que contém o átomo de nitrogênio essencial. Em modalidades particulares, o R^1 pode estar na posição 5 do anel que contém o átomo de nitrogênio essencial (com o ponto de ligação à porção essencial hidroxilo benzilo sendo a posição 2).

[0098] Em ainda outras modalidades alternativas do primeiro aspecto da invenção, proporciona-se um composto de fórmula IA em que, quando z representa 2, m representa 0 a 8 (por exemplo, 1) e R^1 representa C_{1-6} alquila (por exemplo metila, etila ou n -propila, como etila ou n -propila, particularmente n -propila), como C_{2-6} alquila (por exemplo, etila ou n -propila, particularmente n -propila). Em tais modalidades, R^1 pode estar localizado na posição 2, 3, 4, 5, ou 6 do anel que contém o átomo de nitrogênio essencial. Em modalidades particulares, o R^1 pode estar na posição 6 do anel que contém o átomo de nitrogênio essencial (com o ponto de ligação à porção essencial hidroxilo benzilo sendo a posição 2).

[0099] Em modalidades particulares do primeiro aspecto da invenção, proporciona-se um composto de fórmula IA em que, quando z representa 0, m representa 1 e R^1 representa C_{1-3} alquila (por exemplo, C_{2-3} alquila), em seguida, o R^1 substituinte é localizado na posição 4 do anel que contém o átomo de nitrogênio essencial (com o ponto de ligação à porção essencial hidroxilo benzilo sendo a posição 2).

[0100] Em modalidades particulares alternativas do primeiro aspecto da invenção, proporciona-se um composto de fórmula IA em que quando z e m representam 1, e R^1 representa C_{1-3} alquila (por exemplo, C_{2-3} alquila), então o substituinte R^1 está localizado na posição 5 do anel que contém o átomo de nitrogênio essencial (com o ponto de ligação à porção essencial hidroxil benzila sendo a posição 2).

[0101] Em ainda outras modalidades alternativas do primeiro aspecto da invenção, é fornecido o composto de fórmula IA em que, quando z representa 2, m representa 1 e R^1 representa C_{1-3} alquila (por exemplo, C_{2-3} alquila), em seguida, o substituinte R^1 está localizado na posição 6 do anel que contém o átomo de nitrogênio essencial (com o ponto de ligação à porção essencial hidroxil benzila sendo a posição 2).

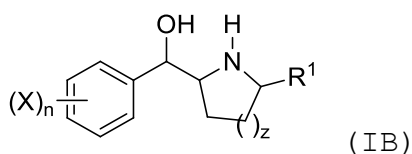
[0102] Por conseguinte, em modalidades preferidas, em que m representa 1, R¹ representa C₁₋₃ alquila (por exemplo, C₂₋₃ alquila) e pode ser localizado em:

[0103] quando z representa 0, a posição 4 do anel contendo o átomo de nitrogênio essencial (isto é, a posição 4 de um anel de azetidina); ou

[0104] quando z representa 1, a posição 5 do anel contendo o átomo de nitrogênio essencial (isto é, a posição 5 de um anel de pirrolidina); ou

[0105] quando z representa 2, a posição 6 do anel contendo o átomo de nitrogênio essencial (isto é, a posição 6 de um anel de piperidina).

[0106] Assim, em modalidades particulares do primeiro aspecto da invenção, proporciona-se um composto de fórmula IB



[0107] ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que R¹, X, n e z são como aqui definidos.

[0108] Em certas modalidades dos compostos da invenção (isto é, compostos das fórmulas I, IA ou IB) em que cada X representa, independentemente, halo (por exemplo, F ou Cl), R^a, -CN, -N₃, -N(R^b)R^c, -NO₂ ou -OR^d, em que R^a representa C₁₋₄ alquila

opcionalmente substituída por um ou mais F, e em que R^b , R^c e R^d representam, cada um, independentemente, H ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída por um ou mais F.

[0109] Por exemplo, cada X pode representar independentemente halo, R^a , -CN, $-N_3$, $-N(R^b)R^c$, $-NO_2$ ou $-OR^d$ em que R^a representa C_{1-4} alquila opcionalmente substituída por um ou mais F, e R^b , R^c e R^d representam cada um independentemente H ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituído por um ou mais F.

[0110] Em ainda outras modalidades, cada X pode representar independentemente halo, R^a , -CN, $-N_3$, $-NH_2$, $-NO_2$ ou $-OR^d$, em que R^a representa uma C_{1-4} alquila opcionalmente substituída por um ou mais F, e cada R^d representa independentemente H ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída por um ou mais F (por exemplo, H).

[0111] Em modalidades mais particulares, cada X representa, independentemente, F, Cl, R^a , $-NH_2$, -CN ou -OH, em que R^a representa C_{1-4} alquila (por exemplo, C_{1-2} alquila), opcionalmente substituída por um ou mais F (por exemplo, R^a representa $-CHF_2$ ou $-CF_3$ (por exemplo, $-CF_3$)).

[0112] Em modalidades mais particulares, cada X representa, independentemente, F, Cl, R^a , $-NH_2$, -CN ou -OH, em que R^a representa C_{1-2} alquila opcionalmente substituída por um ou mais F (por exemplo, R^a representa $-CH_3$, $-CHF_2$ ou $-CF_3$ (por exemplo, $-CF_3$)).

[0113] De acordo com outras modalidades particulares, cada X representa, independentemente, F, Cl, R^a ou -OH, em que R^a representa C₁₋₂ alquila opcionalmente substituída por um ou mais F (por exemplo, -CF₃).

[0114] Em ainda outras modalidades particulares, cada X representa, independentemente, F, Cl, -NH₂, -CF₃ ou -OH. Em uma outra modalidade, cada X representa independentemente -OH.

[0115] Em uma certa modalidade, cada X representa independentemente Cl ou F (por exemplo, onde n representa 0, 1 ou 2, como 1). Em uma modalidade adicional, cada X representa independentemente F (por exemplo, onde n representa 0, 1 ou 2, como 1).

[0116] Em certas modalidades, onde mais de um grupo X está presente (isto é, n representa 2 a 4, como onde n representa 2), apenas um grupo X pode representar -OR^d. Por exemplo, em certas modalidades, onde mais de um grupo X está presente (isto é, n representa 2 a 4, como onde n representa 2), apenas um grupo X pode representar -OH.

[0117] Em algumas modalidades dos compostos da invenção, n representa 0, 1, 2 ou 3 (por exemplo, 1 ou 2, por exemplo, 1).

[0118] Em certas modalidades dos compostos da invenção, n representa 0, 1 ou 2 (por exemplo, 0 ou 1).

[0119] Em outras modalidades dos compostos da invenção, n representa 1, 2 ou 3 (por exemplo, 1 ou 2).

[0120] Em modalidades particulares dos compostos da invenção, n representa 0 ou 1 (por exemplo, 1).

[0121] Em certas modalidades, em que n representa 0 a 3 (por exemplo, 3), cada X representa independentemente halo (por exemplo, F ou Cl, tal como F), -NH₂, -CF₃ ou -OH. Em outras determinadas modalidades, em que n representa 3, cada X representa, independentemente, F, -NH₂ ou -OH. Em tais modalidades, os grupos X podem estar localizados nas posições 3, 4 ou 5 do anel benzeno essencial.

[0122] Em certas modalidades, em que n representa 0 a 2 (por exemplo, 2), cada X representa, independentemente, F, Cl, -NH₂ ou -OH. Em tais modalidades, os grupos X podem estar localizados nas posições 3 e 4, ou nas posições 3- e 5 do anel benzeno essencial.

[0123] Em certas modalidades, em que n representa 0 a 2 (por exemplo, 2), cada X representa independentemente F ou -OH. Em tais modalidades, os grupos X podem estar localizados nas posições 3 e 4, ou nas posições 3 e 5 do anel benzeno essencial.

[0124] Em certas modalidades, onde n representa 1, X representa Cl, F ou -OH (por exemplo, Cl ou F, como F). Em tais modalidades, o grupo X pode estar localizado na posição 3 do anel benzeno essencial.

[0125] Em outras modalidades:

[0126] n representa 2 ou 3 e/ou (por exemplo, e)

[0127] cada X representa, independentemente, halo (por exemplo, F ou Cl, tal como F), -NH₂, -CF₃ ou -OH,

[0128] particularmente onde esses grupos X estão localizados nas posições 3, 4 ou 5 do anel benzeno essencial.

[0129] Em outras modalidades, é fornecido um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que o anel benzeno essencial não é substituído nas posições 2 e 6.

[0130] Em modalidades particulares do primeiro aspecto da invenção:

[0131] cada X representa, independentemente, halo, R^a ou -OR^d;

[0132] R^a representa C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída por um ou mais F;

[0133] R^d representa H ou C₁₋₄ alquila opcionalmente substituído por um ou mais F; e/ou (por exemplo, e)

[0134] n representa 0, 1, 2 ou 3.

[0135] Em modalidades mais particulares:

[0136] cada X representa, independentemente, F, Cl, R^a ou -OH;

[0137] R^a representa C₁₋₂ alquila opcionalmente substituída por um ou mais F; e/ou (por exemplo, e)

[0138] n representa 0, 1 ou 2 (por exemplo, 1 ou 2).

[0139] Em modalidades ainda mais particulares:

[0140] cada X representa, independentemente, F, Cl, -CH₃ ou -OH;

[0141] n representa 1 ou 2 (por exemplo, 1); e/ou (por exemplo, e)

[0142] pelo menos um X está na posição 3 ou na posição 4 no grupo fenila ao qual está ligado.

[0143] Exemplos de modalidades mais particulares incluem aqueles em que:

[0144] X representa independentemente F ou -OH cujos substituintes estão na posição 3 e 4 no grupo fenila ao qual estão ligados; e

[0145] n representa 2.

[0146] Exemplos de modalidades mais particulares incluem aqueles em que:

[0147] X representa independentemente F está na posição 3 e 5 no grupo fenila ao qual eles estão ligados; e

[0148] n representa 2.

[0149] Outros exemplos de modalidades mais particulares incluem aqueles em que X representa F, Cl, R^a ou -OH, R^a representa C₁₋₂ alquila opcionalmente substituída por um ou mais F (por exemplo, R^a pode representar -CH₃, -CF₃ ou -CHF₂ (por exemplo, -CHF₂)) e n representa 1.

[0150] Ainda mais exemplos de modalidades mais particulares incluem aqueles em que X representa F ou -OH (por exemplo, -OH) e n representa 1. Exemplos de tais modalidades incluem aqueles em que os substituintes X estão na posição 3 e 4 no grupo fenila ao qual estão ligados.

[0151] Outros exemplos de modalidades mais particulares incluem aqueles em que:

[0152] X representa F ou -OH (por exemplo, -OH) na posição 3 no grupo fenila ao qual está ligado; e n representa 1.

[0153] Mais exemplos de modalidades mais particulares incluem aqueles em que:

[0154] X representa Cl, F ou -OH (por exemplo, F) na posição 3 no grupo fenila ao qual está ligado; e n representa 1.

[0155] Mais exemplos de modalidades mais particulares incluem aqueles em que:

[0156] X representa Cl ou F na posição 2 no grupo fenila ao qual está ligado; e n representa 1.

[0157] Outros exemplos alternativos de modalidades mais particulares incluem aqueles em que:

[0158] X representa F ou -OH (por exemplo, -OH) na posição 4 no grupo fenila ao qual está ligado; e n representa 1.

[0159] Em modalidades particulares que podem ser mencionadas, pelo menos um X está presente (isto é, n representa pelo menos 1) e representa outro que não -OH.

[0160] Em modalidades mais particulares que podem ser mencionadas, pelo menos um X está presente e representa F.

[0161] Em uma modalidade particular do primeiro aspecto da invenção, é fornecido um composto de fórmula IB em que:

[0162] n e z representa 1

[0163] R¹ representa -CH₃ ou *n*-propila (por exemplo, *n*-propila); e

[0164] X representa F ou -OH (por exemplo, F) e está na posição 4 sobre o grupo fenila ao qual está ligado.

[0165] Em outro exemplo particular do primeiro aspecto da invenção, é fornecido um composto de fórmula IB em que:

[0166] n e representa 1

[0167] R¹ representa H;

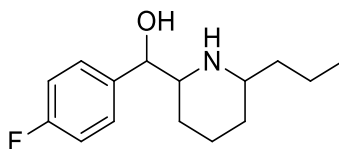
[0168] R² representa -CH₃ ou *n*-propila; e

[0169] X representa F ou -OH (por exemplo, F) e está na posição 3 sobre o grupo fenila ao qual está ligado.

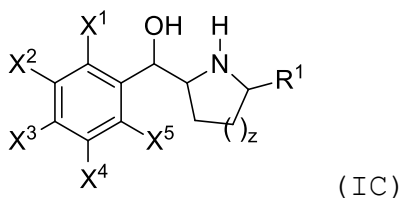
[0170] Em certas modalidades que podem ser mencionadas, quando n representa 2 ou mais (isto é, mais do que um substituinte X está presente), não mais do que um X

pode representar um grupo selecionado dentre $-N(R^b)R^c$ e $-OR^d$ (particularmente em que R^b , R^c e R^d representam H).

[0171] Para que não restem dúvidas, em um exemplo particular de um composto de fórmula IB em que n representa 1, z representa 2, R^1 representa H, R^2 representa *n*-propila e X é F e está na posição 4 sobre o grupo fenila ao qual está ligado, o composto de fórmula I pode ser representado como:



[0172] Em outras modalidades particulares dos compostos da invenção, o composto da fórmula I é um composto de fórmula IC



[0173] em que z e R^1 são como aqui definidos (para evitar dúvidas, incluindo todas as suas modalidades), e X^1 , X^2 , X^3 , X^4 e X^5 representam, cada um, independentemente, H ou X, em que X é como aqui definido (incluindo todas as modalidades do mesmo).

[0174] Em certas modalidades, é fornecido um composto de fórmula IC, em que:

[0175] X^1 e X^5 representam, cada um, independentemente, H, F ou Cl; e

[0176] X^2 , X^3 e X^4 representam cada um, independentemente, H, halo (por exemplo, F ou Cl, como F), R^a , -CN, -N₃, -N(R^b)R^c, -NO₂ ou -OR^d; em que R^a representa C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída por um ou mais F, e em que R^b, R^c e R^d representam, cada um, independentemente, H ou C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída por um ou mais F.

[0177] Em modalidades particulares, é fornecido um composto de fórmula IC, em que X^1 representa H.

[0178] Em outras modalidades, é fornecido um composto de fórmula estrutural IC, em que X^3 representa H, F, -NH₂ ou -OH.

[0179] Em modalidades particulares, é fornecido um composto de fórmula estrutural IC, em que X^3 representa H, F ou OH.

[0180] Em modalidades mais particulares, é fornecido um composto de fórmula estrutural IC, em que X^3 representa F ou -OH.

[0181] Em modalidades ainda mais particulares, é fornecido um composto de fórmula estrutural IC, em que X^3 representa F.

[0182] Em certas modalidades, é fornecido um composto de fórmula estrutural IC, em que X^2 representa Cl,

F ou -OH (por exemplo, F), tal como em que X^1 , X^3 , X^4 e X^5 representam H.

[0183] Assim, em outras modalidades, é fornecido um composto de fórmula IC, em que:

[0184] X^1 representa H; e

[0185] X^5 representa H, F, Cl ou $-CH_3$; e

[0186] X^2 , X^3 e X^4 representam, cada um, independentemente, H, halo, R^a , $-CN$, $-N_3$, $-N(R^b)R^c$, $-NO_2$ ou $-OR^d$, em que R^a representa C_{1-4} alquila opcionalmente substituída por um ou mais F, e em que R^b , R^c e R^d representam, cada um, independentemente, H ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída por um ou mais F.

[0187] Em modalidades particulares:

[0188] X^1 , X^2 e X^5 representam cada um H; e

[0189] X^3 e X^4 representam, cada um, independentemente, H, halo, R^a , $-CN$, $-NH_2$, ou $-OH$, em que R^a representa C_{1-2} alquila opcionalmente substituída por um ou mais F (por exemplo, R^a pode representar $-CF_3$ ou $-CHF_2$).

[0190] Em outras modalidades particulares:

[0191] X^1 , X^2 e X^5 representam cada um H; e

[0192] X^3 e X^4 representam, cada um, independentemente, H, halo, $-NH_2$, $-CN$ ou $-OH$.

[0193] Em modalidades mais particulares:

[0194] X^1 , X^2 e X^5 representam cada um H; e

[0195] X^3 e X^4 representam, cada um, independentemente, H, halo (por exemplo, F, Cl), $-NH_2$ ou $-OH$.

[0196] Em modalidades ainda mais particulares:

[0197] X^1 , X^2 e X^5 representam cada um H; e

[0198] X^3 e X^4 representam, cada um, independentemente, H, F, Cl, $-NH_2$ ou $-OH$.

[0199] Em modalidades ainda mais particulares:

[0200] X^1 , X^2 e X^5 representam cada um H; e

[0201] X^3 e X^4 representam, cada um, independentemente, H, F ou $-OH$.

[0202] Em certas modalidades:

[0203] cada um dentre X^1 , X^2 , X^3 , X^4 e X^5 representam H; ou

[0204] X^1 , X^2 , X^3 e X^5 representam H e X^4 representa F ou $-OH$ (por exemplo, F);

[0205] X^1 , X^2 , X^4 e X^5 representam H e X^3 representa F ou $-OH$ (por exemplo, F).

[0206] Em modalidades alternativas:

[0207] X^1 e X^5 representam cada um H;

[0208] X^2 e X^4 representam, cada um, independentemente, halo, R^a , $-CN$, $-N_3$, $-N(R^b)R^c$, $-NO_2$ ou $-OR^d$, em que R^a representa C_{1-4} alquila opcionalmente substituída por um ou mais F, e em que R^b , R^c e R^d representam, cada um,

independentemente, H ou C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída por um ou mais F; e

[0209] X³ representa H, halo, R^a, -CN, -N₃, -N(R^b)R^c, -NO₂ ou -OR^d; em que R^a representa C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída por um ou mais F, e em que R^b, R^c e R^d representam, cada um, independentemente, H ou C₁₋₄ alquila opcionalmente substituída por um ou mais F.

[0210] Em outras modalidades alternativas:

[0211] X¹ e X⁵ representam, cada um, H;

[0212] X² e X⁴ representam, cada um, independentemente, F, Cl, R^a ou OR^d; em que R^a representa C₁₋₂ alquila opcionalmente substituída por um ou mais F, e em que R^d representa H ou C₁₋₂ alquila opcionalmente substituída por um ou mais F; e

[0213] X³ representa H, -N(R^b)R^c ou -OR^d; em que R^b, R^c e R^d representam cada um, independentemente, H ou C₁₋₂ alquila opcionalmente substituída por um ou mais F.

[0214] Em modalidades ainda mais particulares:

[0215] X¹ e X⁵ representam, cada um, H;

[0216] X² e X⁴ representam, cada um, independentemente, F, Cl, -CF₃ ou -OH; e

[0217] X³ representa H, -NH₂ ou -OH.

[0218] Em ainda mais modalidades alternativas:

[0219] X¹ e X⁵ representam, cada um, H;

[0220] X^2 e X^4 representam, cada um, independentemente, F ou -OH; e

[0221] X^3 representa H ou -OH.

[0222] Em certas modalidades:

[0223] X^1 , X^3 e X^5 representam cada um H; e

[0224] X^2 e X^4 , cada, representam F.

[0225] Em outras modalidades:

[0226] X^1 , X^3 e X^4 representam cada um H; e

[0227] X^2 e X^3 , cada, representam F.

[0228] Em outras modalidades:

[0229] X^1 , X^3 , X^4 e X^5 representam H; e

[0230] X^2 representa H, F ou -OH.

[0231] Em outras modalidades:

[0232] X^1 , X^3 , X^4 e X^5 representam H; e

[0233] X^2 representa H, Cl, F ou -OH (por exemplo, Cl, F ou OH, tal como F).

[0234] Em outras modalidades:

[0235] X^2 , X^3 , X^4 e X^5 representam H; e

[0236] X^1 representa H, Cl ou F (por exemplo, Cl ou F, tal como F).

[0237] Em outras modalidades:

[0238] X^1 , X^2 , X^4 e X^5 representam H; e

[0239] X^3 representa H ou F (por exemplo, F).

[0240] O versado na técnica vai entender que determinados grupos X (e as posições e o número dos mesmos,

tais como podem corresponder aos grupos X^1 a X^5 em compostos de fórmula IC) que podem ser mencionados incluem aqueles presentes nos exemplos aqui fornecidos.

[0241] Do mesmo modo, o versado na técnica irá entender que grupos particulares de R^1 , R^2 e R^3 grupos que podem ser mencionados incluem aqueles presentes nos exemplos aqui fornecidos.

[0242] Por exemplo, em uma modalidade específica de um composto de fórmula IC:

[0243] R^1 representa um grupo metila ou *n*-propila;

[0244] *n* representa 1; e

[0245] X representa -OH e na posição 3 no grupo fenila ao qual está ligado (isto é, em um composto de fórmula IC, X^1 , X^3 , X^4 e X^5 representam H e X^2 representa -OH).

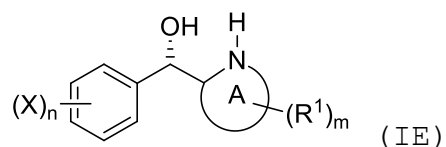
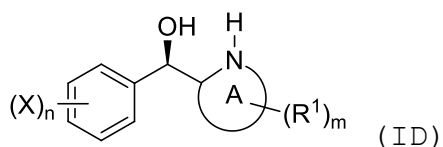
[0246] Como aqui descrito, os compostos do primeiro aspecto da invenção também podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem, portanto, exibir óptico e/ou diastereoisomerismo. Além disso, verificou-se que determinados desses ópticos e/ou diastereoisômeros podem mostrar utilidade aumentada no tratamento de hiperglicemia ou distúrbios caracterizados por hiperglicemia (como diabetes tipo 2), como descrito aqui.

[0247] O especialista compreenderá que o composto de fórmula I pode ser tal que o carbono substituído com o grupo

-OH essencial esteja na configuração (R) ou na configuração (S), como entendido pelos especialistas na técnica.

[0248] Em modalidades particulares, o carbono substituído com o grupo -OH essencial está na configuração (R).

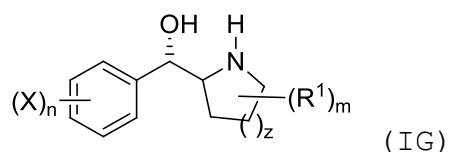
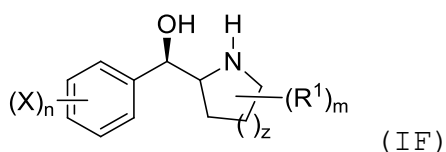
[0249] Por exemplo, o composto de fórmula I pode ser um composto de fórmulas ID ou IE



[0250] em que n , m , A , X e R^1 são tal como aqui descritos (isto é, como descrito no primeiro aspecto da invenção, incluindo todas as modalidades e características específicas, bem como combinações dos mesmos).

[0251] Em uma modalidade particular, o composto de fórmula I é um composto de fórmula ID.

[0252] Como tal, o composto da fórmula ID pode ser um composto da fórmula IF e o composto da fórmula IE pode ser um composto de fórmula IG



[0253] em que:

[0254] n , z , X e R^1 são como aqui definidos,

[0255] tal como em que

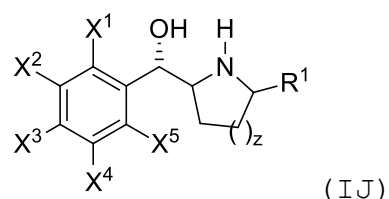
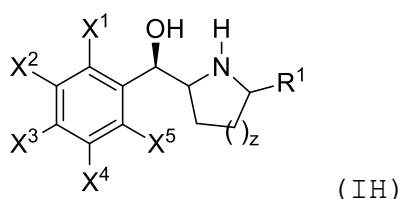
[0256] z representa 0, 1 ou 2,

[0257] n representa 1 ou 2 e X representa F ou -OH e está na posição 3 e/ou (por exemplo, ou) 4 do grupo fenila, e

[0258] R¹ é como definido aqui (por exemplo, metila, etila ou n-propila, tal como etila ou n-propila, em particular n-propila).

[0259] Em uma modalidade particular, o composto de fórmula I é um composto de fórmula IF.

[0260] Em particular, o composto de fórmula IF pode ser um composto da fórmula IH, e o composto da fórmula IG pode ser um composto da fórmula IJ



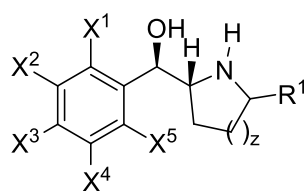
[0261] em que z, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, R¹ e R² são como aqui descritos (isto é, como descrito no primeiro aspecto da invenção, incluindo todas as modalidades e características particulares, e combinações das mesmas).

[0262] Em uma modalidade particular, o composto de fórmula I é um composto de fórmula IH.

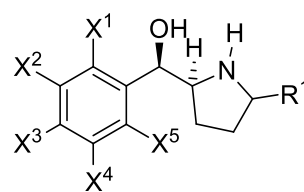
[0263] O especialista compreenderá que, além do carbono que contém o grupo hidróxi essencial, os compostos da invenção podem compreender outros estereocentros. Para

evitar dúvidas, a menos que especificado, a estereoquímica em todos os estereocentros (incluindo a estereoquímica presente em posições diferentes do carbono que contém o grupo hidróxi essencial) pode estar em qualquer configuração (por exemplo, na configuração *R* ou *S*) ou pode estar presente em compostos como uma mistura dos mesmos (isto é, uma mistura racêmica).

[0264] Em modalidades particulares, o composto da fórmula IH é um composto da fórmula IK ou um composto da fórmula IL



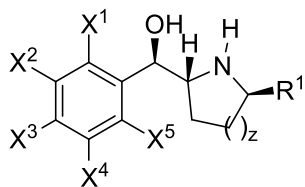
(IK)



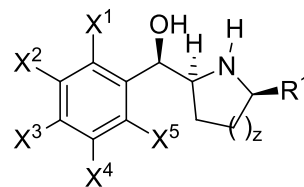
(IL)

[0265] em que X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , R^1 e z são como aqui descritos (isto é, como descrito no primeiro aspecto da invenção, incluindo todas as modalidades e características particulares, e combinações das mesmas).

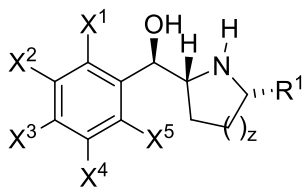
[0266] Em outras modalidades particulares, o composto da fórmula IK é um composto da fórmula IM ou um composto da fórmula IN, e o composto da fórmula IL é um composto da fórmula IO ou um composto da fórmula IP



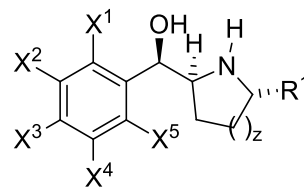
(IM)



(IO)



(IN)



(IP)

[0267] em que X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , R^1 e z são como aqui descritos (isto é, como descrito no primeiro aspecto da invenção, incluindo todas as modalidades e características particulares, e combinações das mesmas).

[0268] Em modalidades particulares da invenção, é fornecido um composto de qualquer uma das fórmulas IA a IP, em que:

[0269] X^1 e X^5 representam, cada um, H;

[0270] X^2 representa H, F ou -OH;

[0271] X^3 e X^4 representam, cada um, independentemente, H ou F

[0272] z representa 0; e

[0273] R^1 representa H, metila, etila ou *n*-propila (por exemplo, etila ou *n*-propila, tal como *n*-propila).

[0274] Em modalidades alternativas da invenção, é fornecido um composto de qualquer uma das fórmulas IA a IP, em que:

[0275] X^1 e X^5 representam, cada um, H;

[0276] X^2 representa H, F ou -OH;

[0277] X^3 e X^4 representam, cada um, independentemente, H ou F

[0278] z representa 1; e

[0279] R^1 representa H, metila, etila ou *n*-propila (por exemplo, etila ou *n*-propila, tal como *n*-propila).

[0280] Em outras modalidades alternativas da invenção, é fornecido um composto de qualquer uma das fórmulas IA a IP, em que:

[0281] X^1 e X^5 representam, cada um, H;

[0282] X^2 representa H, F ou -OH;

[0283] X^3 e X^4 representam, cada um, independentemente, H ou F

[0284] z representa 2; e

[0285] R^1 representa H, metila, etila ou *n*-propila (por exemplo, etila ou *n*-propila, tal como *n*-propila).

[0286] Em modalidades particulares, o composto da invenção não é um composto selecionado da lista que consiste em:

[0287] (5-metilpirrolidin-2-il)(fenil)metanol;

[0288] (S)-(3,4-diclorofenil)((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)metanol;

[0289] rel-(1R)-((2S)-4-metilpirrolidin-2-il)(fenil)metanol;

[0290] (1S)-((2R)-4-metilpirrolidin-2-il) (fenil)metanol;

[0291] (S)-((2R,4S)-4-metilpirrolidin-2-il) (fenil)metanol;

[0292] (S)-((2R,4R)-4-metilpirrolidin-2-il) (fenil)metanol;

[0293] (4-metilpirrolidin-2-il) (fenil)metanol;

[0294] (3-metilpirrolidin-2-il) (fenil)metanol;

[0295] (6-metilpiperidin-2-il) (fenil)metanol;

[0296] (R)-(4-metoxifenil) ((2R,6S)-6-metilpiperidin-2-il)metanol;

[0297] rel-(R)-(4-metoxifenil) ((2R,6S)-6-metilpiperidin-2-il)metanol;

[0298] rel-(S)-(4-metoxifenil) ((2S,6R)-6-metilpiperidin-2-il)metanol;

[0299] 4-(hidroxi (6-metilpiperidin-2-il)metil)benzeno-1,2-diol;

[0300] 2-amino-4-(hidroxi (6-metilpiperidin-2-il)metil) fenol;

[0301] 2-hidroxi-5-(hidroxi (6-metilpiperidin-2-il)metil)benzamida;

[0302] 2-(2-hidroxi-5-(hidroxi (6-metilpiperidin-2-il)metil) fenil)acetamida;

[0303] 4-(hidroxi (5-metilpiperidin-2-il)metil)benzeno-1,2-diol;

[0304] 2-amino-4-((5-butilpiperidin-2-il)(hidroxi)metil)fenol;

[0305] 5-((5-butilpiperidin-2-il)(hidroxi)metil)-2-hidroxibenzamida;

[0306] 2-(5-((5-butilpiperidin-2-il)(hidroxi)metil)-2-hidroxifenil)acetamida;

[0307] (3-metilpiperidin-2-il)(fenil)metanol;

[0308] 4-(hidroxi(3-metilpiperidin-2-il)metil)benzeno-1,2-diol;

[0309] (4-metilpiperidin-2-il)(fenil)metanol;

[0310] 4-(hidróxi(4-metilpiperidin-2-il)metil)benzeno-1,2-diol;

[0311] (4-(terc-butil)piperidin-2-il)(fenil)metanol;

[0312] rel-(S)-((2R,4S)-4-(terc-butil)piperidin-2-il)(fenil)metanol;

[0313] rel-(S)-((2S,4R)-4-(terc-butil)piperidin-2-il)(fenil)metanol; e

[0314] (4-etilpiperidin-2-il)(fenil)metanol.

[0315] Em modalidades mais particulares, o composto da invenção não é um composto selecionado da lista que consiste em:

[0316] (5-metilpirrolidin-2-il)(fenil)metanol;

[0317] (S)-(3,4-diclorofenil)((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)metanol;

[0318] rel-(1R)-((2S)-4-metilpirrolidin-2-il)(fenil)metanol;

[0319] (1S)-((2R)-4-metilpirrolidin-2-il)(fenil)metanol;

[0320] (S)-((2R,4S)-4-metilpirrolidin-2-il)(fenil)metanol;

[0321] (S)-((2R,4R)-4-metilpirrolidin-2-il)(fenil)metanol;

[0322] (4-metilpirrolidin-2-il)(fenil)metanol;

[0323] (3-metilpirrolidin-2-il)(fenil)metanol;

[0324] (6-metilpiperidin-2-il)(fenil)metanol;

[0325] (R)-(4-metoxifenil)((2R,6S)-6-metilpiperidin-2-il)metanol;

[0326] rel-(R)-(4-metoxifenil)((2R,6S)-6-metilpiperidin-2-il)metanol;

[0327] rel-(S)-(4-metoxifenil)((2S,6R)-6-metilpiperidin-2-il)metanol;

[0328] 4-(hidroxi(6-metilpiperidin-2-il)metil)benzeno-1,2-diol;

[0329] 2-amino-4-(hidroxi(6-metilpiperidin-2-il)metil)fenol;

[0330] 2-hidroxi-5-(hidroxi(6-metilpiperidin-2-il)metil)benzamida;

[0331] 2-(2-hidroxi-5-(hidroxi(6-metilpiperidin-2-il)metil)fenil)acetamida;

[0332] 4-(hidroxi(5-metilpiperidin-2-il)metil)benzeno-1,2-diol;

[0333] 2-amino-4-((5-butilpiperidin-2-il)(hidroxi)metil)fenol;

[0334] 5-((5-butilpiperidin-2-il)(hidroxi)metil)-2-hidroxibenzamida;

[0335] 2-(5-((5-butilpiperidin-2-il)(hidroxi)metil)-2-hidroxifenil)acetamida;

[0336] (3-metilpiperidin-2-il)(fenil)metanol;

[0337] 4-(hidroxi(3-metilpiperidin-2-il)metil)benzeno-1,2-diol;

[0338] (4-metilpiperidin-2-il)(fenil)metanol;

[0339] 4-(hidroxi(4-metilpiperidin-2-il)metil)benzeno-1,2-diol;

[0340] (4-(terc-butil)piperidin-2-il)(fenil)metanol;

[0341] rel-(S)-((2R,4S)-4-(terc-butil)piperidin-2-il)(fenil)metanol;

[0342] rel-(S)-((2S,4R)-4-(terc-butil)piperidin-2-il)(fenil)metanol; e

[0343] (4-etilpiperidin-2-il)(fenil)metanol,

[0344] e seis farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0345] Em modalidades ainda mais particulares, o composto da invenção não é um composto selecionado da lista que consiste em:

- [0346] (5-metilpirrolidin-2-il) (fenil)metanol;
- [0347] 3,4-diclorofenil (5-metilpirrolidin-2-il)metanol;
- [0348] 4-metilpirrolidin-2-il (fenil)metanol;
- [0349] 4-metilpirrolidin-2-il (fenil)metanol;
- [0350] 4-metilpirrolidin-2-il (fenil)metanol;
- [0351] 4-metilpirrolidin-2-il (fenil)metanol;
- [0352] 4-metilpirrolidin-2-il (fenil)metanol;
- [0353] 3-metilpirrolidin-2-il (fenil)metanol;
- [0354] 6-metilpiperidin-2-il (fenil)metanol;
- [0355] 4-metoxifenil (6-metilpiperidin-2-il)metanol;
- [0356] 4-metoxifenil (6-metilpiperidin-2-il)metanol;
- [0357] 4-metoxifenil (6-metilpiperidin-2-il)metanol;
- [0358] 4- (hidroxi (6-metilpiperidin-2-il)metil)benzeno-1,2-diol;
- [0359] 2-amino-4- (hidroxi (6-metilpiperidin-2-il)metil) fenol;
- [0360] 2-hidroxi-5- (hidroxi (6-metilpiperidin-2-il)metil)benzamida;
- [0361] 2- (2-hidroxi-5- (hidroxi (6-metilpiperidin-2-il)metil) fenil) acetamida;

[0362] 4-(hidroxi(5-metilpiperidin-2-il)metil)benzeno-1,2-diol;

[0363] 2-amino-4-((5-butilpiperidin-2-il)(hidroxi)metil)fenol;

[0364] 5-((5-butilpiperidin-2-il)(hidroxi)metil)-2-hidroxibenzamida;

[0365] 2-(5-((5-butilpiperidin-2-il)(hidroxi)metil)-2-hidroxifenil)acetamida;

[0366] (3-metilpiperidin-2-il)(fenil)metanol;

[0367] 4-(hidroxi(3-metilpiperidin-2-il)metil)benzeno-1,2-diol;

[0368] (4-metilpiperidin-2-il)(fenil)metanol;

[0369] 4-(hidroxi(4-metilpiperidin-2-il)metil)benzeno-1,2-diol;

[0370] (4-(terc-butil)piperidin-2-il)(fenil)metanol;

[0371] 4-(terc-butil)piperidin-2-il(fenil)metanol;

[0372] 4-(terc-butil)piperidin-2-il(fenil)metanol;

e

[0373] 4-etilpiperidin-2-il(fenil)metanol,

[0374] e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0375] Em uma certa modalidade, o composto da invenção não é 4-etilpiperidin-2-il(fenil)metanol, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, o sal HCl).

[0376] Em outras modalidades, o composto da invenção não é (ou, também não é) 4-(hidroxi(piperidin-2-il)metil)benzeno-1,2-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0377] Compostos particulares do primeiro aspecto da invenção que podem ser mencionados incluem os compostos dos exemplos aqui fornecidos, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Assim, compostos da invenção que podem ser mencionados incluem:

[0378] 3-fluorofenil(6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0379] 3,5-difluorofenil(6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0380] 3,4-difluorofenil(6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0381] 3-(hidroxi(6-propilpiperidin-2-il)metil)fenol;

[0382] 3-fluorofenil(5-propilpirrolidin-2-il)metanol;

[0383] 3-(hidroxi(5-propilpirrolidin-2-il)metil)fenol;

[0384] 3-(hidroxi(5-metilpirrolidin-2-il)metil)fenol; e

[0385] 5-metilpirrolidin-2-il (fenil) metanol,
[0386] e sais farmaceuticamente aceitáveis dos
mesmos.

[0387] Compostos mais particulares da invenção
(particularmente, compostos de fórmulas ID a IP) que podem
ser mencionados incluem:

[0388] (R) - (3-fluorofenil) ((2R, 6R) - 6-
propilpiperidin-2-il) metanol;

[0389] (R) - (3-fluorofenil) ((2R, 6S) - 6-
propilpiperidin-2-il) metanol;

[0390] (R) - (3, 5-difluorofenil) ((2R, 6S) - 6-
propilpiperidin-2-il) metanol;

[0391] (R) - (3, 4-difluorofenil) ((2R, 6S) - 6-
propilpiperidin-2-il) metanol;

[0392] 3 - ((R) - hidroxil ((2R, 6S) - 6-propilpiperidin-2-
il) metil) fenol;

[0393] 3 - ((R) - hidroxil ((2R, 6R) - 6-propilpiperidin-2-
il) metil) fenol;

[0394] (R) - (3-fluorofenil) ((2R, 5R) - 5-
propilpirrolidin-2-il) metanol;

[0395] 3 - ((R) - hidroxil ((2R, 5R) - 5-propilpirrolidin-2-
il) metil) fenol;

[0396] 3 - ((R) - hidroxil (5-metilpirrolidin-2-
il) metil) fenol; e

[0397] (R) - (5-metilpirrolidin-2-il) (fenil) metanol,

[0398] e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0399] Compostos ainda mais particulares de fórmula I que podem ser mencionados incluem:

[0400] (R)-(3-fluorofenil)((2R,6R)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0401] (R)-(3-fluorofenil)((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0402] (R)-(3,5-difluorofenil)((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0403] (R)-(3,4-difluorofenil)((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0404] 3-((R)-hidroxi((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metil)fenol;

[0405] 3-((R)-hidroxi((2R,6R)-6-propilpiperidin-2-il)metil)fenol;

[0406] (R)-(3-fluorofenil)((2R,5R)-5-propilpirrolidin-2-il)metanol;

[0407] 3-((R)-hidroxi((2R,5R)-5-propilpirrolidin-2-il)metil)fenol;

[0408] 3-((R)-hidroxi((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)metil)fenol;

[0409] 3-((R)-hidroxi((2R,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)metil)fenol;

[0410] (R)-((2*S*,5*S*)-5-metilpirrolidin-2-il)(fenil)metanol; e

[0411] (R)-((2*R*,5*R*)-5-metilpirrolidin-2-il)(fenil)metanol,

[0412] e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0413] Outros compostos de fórmula I que podem ser mencionados incluem:

[0414] 3-fluorofenil(6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0415] 3-(hidroxi(6-propilpiperidin-2-il)metil)fenol;

[0416] 4-fluorofenil(-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0417] 2-fluorofenil(6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0418] 2-fluorofenil(6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0419] 3-fluorofenil(-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0420] 3-(hidroxi(6-propilpiperidin-2-il)metil)fenol;

[0421] 3-clorofenil(6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0422] 3-clorofenil(6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0423] 2-fluorofenil (6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0424] 2-fluorofenil (6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0425] 2-clorofenil (6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0426] 4-fluorofenil (6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0427] 4-fluorofenil (6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0428] 3,5-difluorofenil (6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0429] 3,4-difluorofenil) (6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0430] 3-fluorofenil (6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0431] 3-clorofenil (6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0432] 3-clorofenil (6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0433] 3- (hidroxi (6-propilpiperidin-2-il)metil) fenol;

[0434] 3- (hidroxi (6-propilpiperidin-2-il)metil) fenol;

[0435] 3-fluorofenil (6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0436] 3-fluorofenil (6-propilpiperidin-2-il)metanol;

- [0437] 3-clorofenil (6-propilpiperidin-2-il)metanol;
- [0438] 3-hidroxifenil (6-propilpiperidin-2-il)metanol;
- [0439] 3-hidroxifenil (6-propilpiperidin-2-il)metanol;
- [0440] 3-fluorofenil (5-propilpirrolidin-2-il)metanol;
- [0441] 3- (hidroxi (5-propilpirrolidin-2-il)metil) fenol;
- [0442] 3-fluorofenil (5-propilpirrolidin-2-il)metanol;
- [0443] 3-fluorofenil (5-propilpirrolidin-2-il)metanol;
- [0444] 3-fluorofenil (5-propilpirrolidin-2-il)metanol;
- [0445] 3-fluorofenil (5-propilpirrolidin-2-il)metanol;
- [0446] 3-fluorofenil (5-propilpirrolidin-2-il)metanol;
- [0447] 3- (hidroxi (5-propilpirrolidin-2-il)metil) fenol;
- [0448] 3-clorofenil (5-propilpirrolidin-2-il)metanol; e
- [0449] 3-clorofenil (5-propilpirrolidin-2-il)metanol,

[0450] e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0451] Ainda outros compostos de fórmula I que podem ser mencionados incluem:

[0452] (*S*)-(3-fluorofenil)((2*R*,6*R*)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0453] 3-((*S*)-hidroxi((2*R*,6*R*)-6-propilpiperidin-2-il)metil)fenol;

[0454] (*R*)-(4-fluorofenil)((2*R*,6*R*)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0455] (*R*)-(2-fluorofenil)((2*R*,6*R*)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0456] (*S*)-(2-fluorofenil)((2*R*,6*R*)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0457] (*S*)-(3-fluorofenil)((2*R*,6*S*)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0458] 3-((*R*)-hidróxi((2*R*,6*R*)-6-propilpiperidin-2-il)metil)fenol;

[0459] (*R*)-(3-clorofenil)((2*R*,6*S*)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0460] (*S*)-(3-clorofenil)((2*R*,6*S*)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0461] (*R*)-(2-fluorofenil)((2*R*,6*S*)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0462] (S)-(2-fluorofenil) ((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0463] (R)-(2-clorofenil) ((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0464] (R)-(4-fluorofenil) ((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0465] (S)-(4-fluorofenil) ((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0466] (S)-(3,5-difluorofenil) ((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0467] (S)-(3,4-difluorofenil) ((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0468] (R)-(3-fluorofenil) ((2S,6R)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0469] (R)-(3-clorofenil) ((2S,6R)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0470] (S)-(3-clorofenil) ((2S,6R)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0471] 3-((R)-hidroxi ((2S,6R)-6-propilpiperidin-2-il)metil)fenol;

[0472] 3-((S)-hidroxi ((2S,6R)-6-propilpiperidin-2-il)metil)fenol;

[0473] (R)-(3-fluorofenil) ((2S,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0474] (S)-(3-fluorofenil)((2S,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0475] (R)-(3-clorofenil)((2S,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0476] (R)-(3-hidroxifenil)((2S,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0477] (S)-(3-hidroxifenil)((2S,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol;

[0478] (S)-(3-fluorofenil)((2R,5R)-5-propilpirrolidin-2-il)metanol;

[0479] 3-((S)-hidroxi((2R,5R)-5-propilpirrolidin-2-il)metil)fenol;

[0480] (R)-(3-fluorofenil)((2S,5S)-5-propilpirrolidin-2-il)metanol;

[0481] (S)-(3-fluorofenil)((2S,5S)-5-propilpirrolidin-2-il)metanol;

[0482] (R)-(3-Fluorofenil)((2S,5R)-5-propilpirrolidin-2-il)metanol;

[0483] (S)-(3-Fluorofenil)((2S,5R)-5-propilpirrolidin-2-il)metanol;

[0484] (R)-(3-fluorofenil)((2R,5S)-5-propilpirrolidin-2-il)metanol;

[0485] 3-((R)-hidroxi((2R,5S)-5-propilpirrolidin-2-il)metil)fenol;

[0486] (R)-(3-clorofenil) ((2R,5R)-5-propilpirrolidin-2-il)metanol; e

[0487] (R)-(3-clorofenil) ((2R,5R)-5-propilpirrolidin-2-il)metanol,

[0488] e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0489] A pessoa versada entenderá que as referências a estereoisômero(s) específico(s) de um composto de fórmula I (por exemplo, no caso de compostos de fórmula I, em que o carbono substituído pelo grupo -OH essencial está na configuração R, como representado pelos compostos de fórmula ID, IF, IH, IK, IL, IM, IN, IO, IP) se referirá ao estereoisômero específico presente na ausência substancial do(s) outro(s) estereoisômero(s) (correspondente(s)) (por exemplo, no caso de compostos da fórmula I, em que o carbono substituído pelo grupo -OH está na configuração oposta, isto é, a configuração S).

[0490] Por exemplo, referências a um composto de fórmula IH irão se referir a esse composto presente na ausência substancial do correspondente estereoisômero oposto (isto é, um composto de fórmula IJ).

[0491] Conforme usado aqui, as referências à ausência substancial dos outros estereoisômeros opostos correspondentes se referirão ao estereoisômero desejado (por exemplo, no caso de compostos de fórmula I, em que o carbono

substituído pelo grupo -OH essencial está na configuração (R)) estar presente com uma pureza de pelo menos 80% (por exemplo, pelo menos 90%, como pelo menos 95%) em relação ao estereoisômero oposto (por exemplo, no caso de compostos de fórmula I, em que o carbono substituído pelo grupo -OH essencial está na configuração S). Alternativamente, em tais casos, os compostos podem estar indicados para estarem presentes na ausência substancial do composto na outra configuração (isto é, configuração (S)), que pode indicar que o composto na configuração relevante está presente em um excesso enantiomérico (e.e.) ou quando dois ou mais centros estereogênicos são definidos, em excesso diastereomérico (d.e.), de pelo menos 90% (como pelo menos 95%, pelo menos 98% ou, particularmente, pelo menos 99%, por exemplo, pelo menos 99,9%).

[0492] Para evitar dúvidas, onde a estereoquímica de mais de uma posição é especificada, o composto estará presente na ausência substancial de todos os outros diastereoisômeros.

[0493] Para evitar dúvidas, onde a estereoquímica de uma posição específica não é especificada, os compostos da invenção incluirão compostos em que essa posição tem configuração estereoquímica disponível e misturas (por exemplo, misturas racêmicas). Portanto, os compostos referidos como tendo uma estereoquímica específica em uma

posição definida (por exemplo, no caso de compostos da fórmula I, o carbono substituído pelo grupo -OH essencial estando na configuração *R*) também pode ter estereoquímica em uma ou mais outras posições, e assim pode existir como misturas de enantiômeros ou diastereoisômeros em relação à estereoquímica nessas posições.

USOS MÉDICOS

[0494] Como aqui indicado, os compostos da invenção e, portanto, composições e kits compreendendo os mesmos, são úteis como produtos farmacêuticos.

[0495] Assim, de acordo com um segundo aspecto da invenção, é fornecido um composto do primeiro aspecto da invenção, como definido anteriormente (isto é, um composto como definido no primeiro aspecto da invenção, incluindo todas as modalidades e características particulares do mesmo), para uso como um produto farmacêutico (ou para uso em medicamentos).

[0496] Para evitar dúvidas, as referências a compostos como definido no primeiro aspecto da invenção incluirão referências a compostos de fórmula I (incluindo todas as suas modalidades) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[0497] Da mesma forma, em uma modalidade adicional do segundo aspecto da invenção, o composto da invenção não

é 4-etilpiperidin-2-il(fenil)metanol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo (por exemplo, o HCl).

[0498] Em outras modalidades do segundo aspecto da invenção, o composto da invenção não é (ou, também não é) 4-(hidroxi(piperidin-2-il)metil) benzeno-1,2-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0499] Tal como aqui indicado, os compostos da invenção podem ser de utilização particular no tratamento de hiperglicemia ou um distúrbio caracterizado por hiperglicemia.

[0500] Assim, em um terceiro aspecto da invenção, é fornecido um composto do primeiro aspecto da invenção, como definido anteriormente, para uso no tratamento de hiperglicemia ou um distúrbio caracterizado por hiperglicemia.

[0501] Em um terceiro aspecto alternativo da invenção, é fornecida a utilização de um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável, na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de hiperglicemia ou um distúrbio caracterizado por hiperglicemia.

[0502] Em um terceiro aspecto alternativo adicional da invenção, é fornecido um método de tratamento de hiperglicemia ou um distúrbio caracterizado por hiperglicemia compreendendo a administração a um paciente em necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um

composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0503] Para evitar dúvidas, o termo "hiperglicemia", conforme aqui utilizado, será entendido pelos versados na técnica como se referindo a uma condição em que uma quantidade excessiva de glicose circula no plasma sanguíneo do indivíduo que experimenta o mesmo. Em particular, pode se referir a um sujeito (por exemplo, um sujeito humano) com níveis de glicose no sangue superiores a cerca de 10,0 mmol/l (como superiores a cerca de 11,1 mmol/l, por exemplo, superiores a cerca de 15 mmol/l), embora possa também se referir a um sujeito (por exemplo, um sujeito humano) com níveis de glicose no sangue superiores a cerca de 7 mmol/l por um período prolongado de tempo (por exemplo, por mais de 24 horas, como por mais de 48 horas).

[0504] O versado compreenderá que as referências ao tratamento de uma condição particular (ou, similarmente, ao tratamento dessa condição) assumem os seus significados normais no campo da medicina. Em particular, os termos podem referir-se a conseguir uma redução na gravidade de um ou mais sintomas clínicos associados à condição. Por exemplo, no caso de diabetes tipo 2, o termo pode se referir à redução dos níveis de glicose no sangue. Em modalidades particulares, no caso de tratamento de hiperglicemia ou condições caracterizadas por hiperglicemia, o termo pode se referir a

uma redução dos níveis de glicose no sangue (por exemplo, para ou abaixo de cerca de 10,0 mmol/ml (por exemplo, para níveis na faixa de cerca de 4,0 mmol/l a cerca de 10,0 mmol/l), como até ou abaixo de 7,5 mmol/ml (por exemplo, para níveis na faixa de cerca de 4,0 mmol/l a cerca de 7,5 mmol/l) ou até ou abaixo de cerca de 6 mmol/ml (por exemplo, para níveis na faixa de cerca de 4,0 mmol/l a cerca de 6,0 mmol/l)).

[0505] Como aqui utilizado, as referências a pacientes se referirão a um sujeito vivo sendo tratado, incluindo pacientes mamíferos (por exemplo, humanos). Assim, em modalidades particulares do primeiro aspecto da invenção, o tratamento é em um mamífero (por exemplo, um humano).

[0506] Como aqui utilizado, o termo quantidade terapeuticamente eficaz se referirá a uma quantidade de um composto que confere um efeito terapêutico ao paciente tratado. O efeito pode ser objetivo (isto é, mensurável por algum ensaio ou marcador) ou subjetivo (isto é, o sujeito dá uma indicação e/ou sente um efeito).

[0507] Embora os compostos do primeiro aspecto da invenção possam possuir atividade farmacológica como tal, certos derivados farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, "protegidos") de compostos da invenção podem existir ou ser preparados que podem não possuir essa atividade, mas podem ser administrados parenteralmente ou oralmente e depois

disso são metabolizados no corpo para formar compostos da invenção. Tais compostos (que podem possuir alguma atividade farmacológica, desde que essa atividade seja sensivelmente menor que a dos compostos ativos aos quais são metabolizados) podem, portanto, ser descritos como "profármacos" dos compostos da invenção.

[0508] Como aqui utilizado, as referências aos profármacos incluirão compostos que formam um composto da invenção, em uma quantidade experimentalmente detectável, dentro de um tempo predeterminado, após administração entérica ou parentérica (por exemplo, administração oral ou parentérica). Todos os profármacos dos compostos do primeiro aspecto da invenção estão incluídos no escopo da invenção.

[0509] Para evitar dúvidas, os compostos do primeiro aspecto da invenção são úteis porque possuem atividade farmacológica e/ou são metabolizados no corpo após administração oral ou parentérica para formar compostos que possuem atividade farmacológica. Em particular, como descrito aqui, os compostos do primeiro aspecto da invenção são úteis no tratamento de hiperglicemia ou distúrbios caracterizados por hiperglicemia (como diabetes tipo 2), cujos termos serão facilmente entendidos por um versado na técnica (como aqui descrito).

[0510] Em uma modalidade específica, o tratamento é de um distúrbio (que também pode ser referido como uma condição ou doença) caracterizado por hiperglicemia.

[0511] Em modalidades particulares, os compostos da invenção (isto é, compostos de fórmula I, incluindo todas as modalidades da mesma) são para uso no tratamento de diabetes tipo 2 (ou úteis na fabricação de um medicamento para tal tratamento, ou úteis em um método para tal tratamento, como aqui descrito).

[0512] Em modalidades particulares do primeiro aspecto da invenção, a doença é diabetes tipo 2, tais como diabetes de tipo 2 de um subtipo selecionado a partir da lista que consiste em diabetes de maturidade de início nos jovens (MODY), diabetes propenso a cetose em adultos, diabetes autoimune latente de adultos (LADA) e diabetes gestacional.

[0513] Em outras modalidades particulares, o tratamento da diabetes tipo 2 é em um paciente não obeso.

[0514] Para evitar dúvidas, o versado na técnica entenderá que pacientes com um Índice de Massa Corporal (IMC) maior que 30 são considerados obesos.

[0515] Em modalidades particulares, o tratamento pode ser de hiperglicemia em um paciente que corre o risco de desenvolver diabetes tipo 2, condição que pode ser definida como pré-diabetes. Assim, os compostos da invenção

podem ser úteis na prevenção de diabetes tipo 2 (por exemplo, em um paciente com pré-diabetes).

[0516] Conforme usado no presente documento, o termo prevenção (e, de modo similar, prevenir) inclui referências à profilaxia da doença ou distúrbio (e vice-versa). Como tal, referências à prevenção também podem ser referências à profilaxia e vice-versa. Em particular, o termo pode se referir a alcançar uma redução na probabilidade do paciente (ou sujeito saudável) desenvolver a condição (por exemplo, pelo menos uma redução de 10%, tal como pelo menos uma redução de 20%, 30% ou 40%, por exemplo, pelo menos uma redução de 50%).

[0517] Em modalidades mais particulares, o diabetes tipo 2 é caracterizado pelo paciente exibindo resistência severa à insulina (SIR).

[0518] Em outras modalidades, o tratamento pode ser de hiperglicemia em um paciente com diabetes tipo 1. Assim, os compostos da invenção podem ser úteis no tratamento da hiperglicemia na diabetes tipo 1.

[0519] O versado na técnica entenderá que compostos da invenção podem ser úteis no tratamento da hiperglicemia em pacientes com produção de insulina prejudicada, como em pacientes com fibrose cística. Assim, em outras modalidades, o distúrbio caracterizado por hiperglicemia é o diabetes relacionado à fibrose cística.

[0520] Em modalidades particulares que podem ser mencionadas, o distúrbio caracterizado por hiperglicemia é (ou é caracterizado por) resistência severa à insulina (SIR), que pode ser entendida pelos versados na técnica como referindo-se a distúrbios em que normalmente o sujeito tem normal ou, em alguns casos, casos aumentaram, a produção de insulina, mas reduziu significativamente a sensibilidade à insulina. Em casos particulares, esses pacientes podem não ser obesos (por exemplo, com um peso saudável). Assim, em modalidades particulares, esses tratamentos são realizados em pacientes que não são definidos como obesos (por exemplo, em pacientes que são definidos como tendo um peso saudável).

[0521] Por exemplo, o SIR pode ser identificado em um paciente com base no referido paciente com insulina em jejum >150 pmol/L e/ou pico de insulina no teste de tolerância à glicose >1.500 pmol/L, particularmente em indivíduos com IMC <30 kg/m² (qual paciente pode, de outro modo, ter tolerância normal à glicose).

[0522] Mais particularmente, o SIR pode ser caracterizado por o paciente não ter resposta significativa à presença de insulina, o que pode resultar de um defeito (por exemplo, um defeito genético) na função do receptor de insulina.

[0523] Os distúrbios específicos que podem ser caracterizados por SIR incluem: síndrome de Rabson-

Mendenhall, síndrome de Donohue (*leprechaunism*), síndromes tipo A e tipo B de resistência à insulina, síndromes HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistência à insulina e *acanthosis nigricans*), pseudoacromegalia e lipodistrofia.

[0524] Os distúrbios mais específicos que podem ser caracterizados pelo SIR incluem a síndrome de Donohue e a síndrome do tipo A de resistência à insulina e, ainda mais particularmente, a síndrome de Rabson-Mendenhall.

[0525] O versado na técnica compreenderá que o tratamento com compostos do primeiro aspecto da invenção pode ainda compreender (isto é, ser combinado com) tratamento(s) adicional(is) (isto é, adicionais/outros) para a mesma condição. Em particular, o tratamento com compostos da invenção pode ser combinado com outros meios para o tratamento de diabetes tipo 2, como tratamento com um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento de diabetes tipo 2, como é conhecido pelos versados na técnica, tais como terapias compreendendo exigir que o paciente sofra uma mudança de dieta e/ou realize regimentos de exercícios e/ou procedimentos cirúrgicos projetados para promover a perda de peso (como cirurgia de banda gástrica).

[0526] Em particular, o tratamento com compostos da invenção pode ser realizado em combinação com (por exemplo, em um paciente que também está sendo tratado com) um ou mais

(por exemplo, um) compostos adicionais (isto é, agentes terapêuticos) que:

[0527] (i) são capazes de reduzir os níveis de açúcar no sangue; e/ou

[0528] (ii) são sensibilizadores de insulina; e/ou

[0529] (iii) aumentar a liberação de insulina,

[0530] todos os quais são descritos abaixo.

[0531] Em modalidades alternativas, os compostos do primeiro aspecto da invenção (isto é, compostos da invenção) podem ser úteis no tratamento de uma doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD).

[0532] Doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) é definida pelo acúmulo excessivo de gordura na forma de triglicerídeos (esteatose) no fígado (designado como um acúmulo histológico de mais de 5% de hepatócitos). É o distúrbio hepático mais comum em países desenvolvidos (por exemplo, afeta em torno de 30% de adultos nos EUA) e a maioria dos pacientes são assintomáticos. Se deixada subtratada, a condição pode piorar progressivamente e pode, por fim, levar à cirrose do fígado. NAFLD é particularmente predominante em pacientes obesos, com cerca de 80% das pessoas com a doença.

[0533] Um subgrupo de pacientes com NAFLD (por exemplo, entre 2 e 5% dos adultos nos EUA) exibe lesão e inflamação das células hepáticas, além de acúmulo excessivo

de gordura. Esta condição, designada como esteato-hepatite não alcoólica (NASH), é praticamente indistinguível histologicamente de esteato-hepatite alcoólica. Embora a esteatose simples observada em NAFLD não esteja diretamente correlacionada com o aumento da morbidade ou mortalidade em curto prazo, a progressão dessa condição para NASH aumenta drasticamente os riscos de cirrose, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular. De fato, o NASH agora é considerado uma das principais causas de cirrose (incluindo cirrose criptogênica) no mundo desenvolvido.

[0534] A causa exata de NASH ainda por ser elucidada, e quase certamente não é a mesma em todos os pacientes. Está mais intimamente relacionada à resistência à insulina, obesidade e síndrome metabólica (que inclui doenças relacionadas ao diabetes mellitus tipo 2, resistência à insulina, obesidade central (truncal), hiperlipidemia, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), hipertrigliceridemia e hipertensão). No entanto, nem todos os pacientes com essas condições têm NASH, e nem todos os pacientes com NASH sofrem de uma dessas condições. No entanto, dado que a NASH é uma afecção potencialmente fatal, que leva à cirrose, insuficiência hepática e o carcinoma hepatocelular, um tratamento eficaz é claramente necessário.

[0535] Em modalidades particulares, os compostos da invenção (isto é, compostos da fórmula I, incluindo todas as

modalidades da mesma) são para uso no tratamento de uma doença hepática gordurosa não alcoólica (ou útil na fabricação de um medicamento para esse tratamento, ou útil na um método para esse tratamento, como descrito aqui).

[0536] O processo pelo qual a gordura triglicéridica se acumula nas células hepáticas é chamado de esteatose (isto é, esteatose hepática). O versado na técnica compreenderá que o termo "esteatose" abrange a retenção anormal de gordura (isto é, lipídios) dentro de uma célula. Assim, em modalidades particulares do primeiro aspecto da invenção, o tratamento ou prevenção é de uma doença hepática gordurosa que é caracterizada por esteatose.

[0537] Durante a esteatose, o excesso de lipídios se acumula nas vesículas que deslocam o citoplasma da célula. Com o tempo, as vesículas podem crescer o suficiente para distorcer o núcleo, e a condição é conhecida como esteatose macrovesicular. Caso contrário, a condição pode ser referida como esteatose microvesicular. A esteatose é amplamente inofensiva em casos leves; no entanto, grandes acúmulos de gordura no fígado podem causar problemas de saúde significativos. Os fatores de risco associados à esteatose incluem diabetes mellitus, desnutrição proteica, hipertensão, obesidade, anoxia, apneia do sono e presença de toxinas na célula.

[0538] Como aqui descrito, a doença hepática gordurosa é mais comumente associada ao álcool ou a uma síndrome metabólica (por exemplo, diabetes, hipertensão, obesidade ou dislipidemia). Portanto, dependendo da causa subjacente, a doença hepática gordurosa pode ser diagnosticada como doença hepática gordurosa relacionada ao álcool ou doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD).

[0539] As doenças ou condições específicas associadas à doença hepática gordurosa que não estão relacionadas ao álcool incluem condições metabólicas, como diabetes, hipertensão, obesidade, dislipidemia, abetalipoproteinemia, doenças de armazenamento de glicogênio, doença de Weber-Christian, fígado gorduroso agudo da gravidez e lipodistrofia. Outros fatores não relacionados ao álcool relacionados a doenças hepáticas gordurosas incluem desnutrição, nutrição parenteral total, perda de peso severa, síndrome de realimentação, circulação extracelular jejunoileal, circulação gástrica, síndrome dos ovários policísticos e diverticulose.

[0540] Verificou-se que os compostos da invenção são particularmente úteis no tratamento ou prevenção de NAFLD, que pode ser referida como uma doença hepática gordurosa que não está relacionada ao álcool. Uma doença hepática gordurosa "não relacionada ao álcool" pode ser diagnosticada em que o consumo de álcool do paciente não é considerado o principal

fator causal. Um limiar típico para diagnosticar uma doença hepática gordurosa como "não relacionada ao álcool" é um consumo diário de menos de 20 g para mulheres e menos de 30 g para homens.

[0541] Se não tratados, os indivíduos que sofrem de doença hepática gordurosa podem começar a sentir inflamação do fígado (hepatite). Foi postulado que uma das possíveis causas dessa inflamação pode ser o dano peroxidativo lipídico nas membranas das células hepáticas. A inflamação de um fígado gorduroso pode levar a várias condições graves e, portanto, é desejável tratar ou prevenir a doença do fígado gorduroso antes que ocorra a inflamação. Assim, em modalidades particulares do primeiro aspecto da invenção, o tratamento ou prevenção é de um NAFLD que está associado à inflamação.

[0542] A esteato-hepatite não alcoólica (NASH) é a forma mais agressiva de NAFLD e é uma condição na qual o acúmulo excessivo de gordura (esteatose) é acompanhado por inflamação do fígado. Se avançado, o NASH pode levar ao desenvolvimento de tecido cicatricial no fígado (fibrose) e, eventualmente, cirrose. Como descrito acima, verificou-se que os compostos da invenção são úteis no tratamento ou prevenção de NAFLD, particularmente quando acompanhados por inflamação do fígado. Segue-se que os compostos da invenção também são úteis no tratamento ou prevenção de NASH.

Portanto, em uma modalidade adicional do primeiro aspecto da invenção, o tratamento ou prevenção é de esteato-hepatite não alcoólica (NASH).

[0543] O versado na técnica compreenderá que o tratamento com compostos do primeiro aspecto da invenção pode ainda compreender (isto é, ser combinado com) tratamento(s) adicional(is) (isto é, adicionais/outros) para a mesma condição. Em particular, o tratamento com compostos da invenção pode ser combinado com outros meios para o tratamento de uma doença hepática gordurosa, como aqui descrito, como tratamento com um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento de uma doença hepática gordurosa como conhecido dos versados na técnica; por exemplo, terapias compreendendo exigir que o paciente sofra uma mudança de dieta e/ou realize regimentos de exercícios e/ou procedimentos cirúrgicos projetados para promover a perda de peso (como cirurgia da banda gástrica).

[0544] Em particular, o tratamento com compostos da invenção pode ser realizado em combinação com (por exemplo, em um paciente que também está sendo tratado com) um ou mais (por exemplo, um) compostos adicionais (isto é, agentes terapêuticos) que são capazes de reduzir o nível de gordura (por exemplo, triglicerídeos) no fígado.

[0545] As referências ao tratamento de uma doença hepática gordurosa podem se referir a uma redução

terapeuticamente significativa de gordura (por exemplo, níveis de triglicerídeos) nas células hepáticas (como uma redução de pelo menos 5% em peso, por exemplo, uma redução de pelo menos 10% ou em 20% ou mesmo 25%).

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[0546] Como descrito aqui, os compostos do primeiro e, portanto, do segundo e terceiro aspectos da invenção são úteis como produtos farmacêuticos. Tais compostos podem ser administrados isoladamente ou podem ser administrados por meio de composições/formulações farmacêuticas conhecidas.

[0547] Em um quarto aspecto da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo um composto como definido no segundo ou terceiro aspecto da invenção, e opcionalmente um ou mais adjuvante, diluente e/ou carreador farmacêuticamente aceitável.

[0548] O versado na técnica entenderá que as referências aqui a compostos do primeiro aspecto da invenção que são para usos particulares (e, da mesma forma, a usos e métodos de uso relacionados a compostos da invenção) também podem se aplicar a composições farmacêuticas compreendendo compostos da invenção como aqui descrito.

[0549] Em um quinto aspecto da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica para uso no tratamento de hiperglicemia ou um distúrbio caracterizado por hiperglicemia (como aqui definido, como diabetes tipo 2)

compreendendo um composto conforme definido no primeiro aspecto da invenção, e opcionalmente um ou mais adjuvante, diluente e/ou carreador farmacêuticamente aceitável.

[0550] Em um quinto aspecto alternativo da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica para utilização no tratamento ou prevenção de uma doença do fígado gorduroso não alcoólico, tal como aqui definido.

[0551] Em um quinto aspecto alternativo da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica para utilização no tratamento ou prevenção de uma doença do fígado gorduroso não alcoólico, tal como aqui definido.

[0552] O versado na técnica entenderá que os compostos do primeiro aspecto da invenção podem atuar sistemicamente e/ou localmente (isto é, em um local específico).

[0553] O versado na técnica entenderá que os compostos e composições descritos nos primeiro a quinto aspectos da invenção serão normalmente administrados por via oral, intravenosa, subcutânea, bucal, retal, dérmica, nasal, traqueal, brônquica, sublingual, intranasal, tópica, por qualquer outra via parenteral ou via inalação, em uma forma de dosagem farmacêuticamente aceitável. As composições farmacêuticas como aqui descritas incluirão composições na forma de comprimidos, cápsulas ou elixires para administração oral, supositórios para administração retal,

soluções ou suspensões estéreis para administração parentérica ou intramuscular e similares. Alternativamente, particularmente onde tais compostos da invenção atuam localmente, composições farmacêuticas podem ser formuladas para administração tópica.

[0554] Assim, em modalidades particulares dos quarto e quinto aspectos da invenção, a formulação farmacêutica é fornecida em uma forma de dosagem farmacêuticamente aceitável, incluindo comprimidos ou cápsulas, formas líquidas a serem tomadas por via oral ou por injeção, supositórios, cremes, géis, espumas, inalantes (por exemplo, para aplicação intranasal) ou formas adequadas para administração tópica. Para evitar dúvidas, em tais modalidades, os compostos da invenção podem estar presentes como um sólido (por exemplo, uma dispersão sólida), líquido (por exemplo, em solução) ou em outras formas, como na forma de micelas.

[0555] Por exemplo, na preparação de formulações farmacêuticas para administração oral, o composto pode ser misturado com ingredientes sólidos em pó, como lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amido, amilopectina, derivados de celulose, gelatina ou outro ingrediente adequado, bem como com agentes desintegrantes e lubrificantes, tais como estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearil fumarato de sódio e ceras de polietileno glicol. A mistura

pode então ser processada em grânulos ou comprimida em comprimidos.

[0556] Cápsulas de gelatina mole podem ser preparadas com cápsulas contendo um ou mais compostos ativos (por exemplo, compostos do primeiro e, portanto, segundo e terceiro aspectos da invenção e, opcionalmente, agentes terapêuticos adicionais), juntamente com, por exemplo, óleo vegetal, gordura, ou outro carreador adequado para cápsulas de gelatina mole. Do mesmo modo, as cápsulas de gelatina dura podem conter esses compostos em combinação com ingredientes em pó sólidos, como lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amido de batata, amido de milho, amido de milho, amilopectina, derivados de celulose ou gelatina.

[0557] As unidades de dosagem para administração retal podem ser preparadas (i) na forma de supositórios que contêm o(s) composto(s) misturado(s) com uma base gorda neutra; (ii) na forma de cápsula retal de gelatina que contém a substância ativa em uma mistura com óleo vegetal, óleo de parafina ou outro carreador adequado para cápsulas retais de gelatina; (iii) sob a forma de um micro enema pré-fabricado; ou (iv) na forma de uma formulação de micro enema seco a ser reconstituída em um solvente adequado imediatamente antes da administração.

[0558] Preparações líquidas para administração oral podem ser preparadas na forma de xaropes ou suspensões, por

exemplo, soluções ou suspensões, contendo o(s) composto(s) e o restante da formulação que consiste em açúcar ou álcoois de açúcar e uma mistura de etanol, água, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol. Se desejado, essas preparações líquidas podem conter agentes corantes, aromatizantes, sacarina e carboximetilcelulose ou outro agente espessante. As preparações líquidas para administração oral também podem ser preparadas na forma de um pó seco para ser reconstituído com um solvente adequado antes do uso.

[0559] As soluções para administração parentérica podem ser preparadas como uma solução do(s) composto(s) em um solvente farmacologicamente aceitável. Estas soluções também podem conter ingredientes estabilizadores e/ou ingredientes tamponantes e são dispensadas em doses unitárias na forma de ampolas ou frascos. As soluções para administração parentérica também podem ser preparadas como uma preparação seca a ser reconstituída com um solvente adequado extemporaneamente antes do uso.

[0560] O versado na técnica compreenderá que os compostos da invenção e seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, podem ser administrados (por exemplo, como formulações descritas acima) em doses variadas, com doses adequadas sendo prontamente determinadas por um versado na técnica na técnica. Dosagens orais, pulmonares e tópicas (e dosagens subcutâneas, embora essas dosagens

possam ser relativamente inferiores) podem variar entre cerca de 0,01 µg/kg de peso corporal por dia (µg/kg/dia) a cerca de 200 µg/kg/dia, preferencialmente cerca de 0,01 a cerca de 10 µg/kg/dia, e mais preferencialmente cerca de 0,1 a cerca de 5,0 µg/kg/dia. Por exemplo, quando administrado oralmente, o tratamento com tais compostos pode compreender a administração de formulações tipicamente que contêm entre cerca de 0,01 µg e cerca de 2000 mg, por exemplo, entre cerca de 0,1 µg e cerca de 500 mg ou entre 1 µg e cerca de 100 mg (por exemplo, 20 µg a cerca de 80 mg) do(s) ingrediente(s) ativo(s). Quando administradas por via intravenosa, as doses mais preferidas variarão de cerca de 0,001 a cerca de 10 µg/kg/hora durante a infusão de taxa constante. Vantajosamente, o tratamento pode compreender a administração de tais compostos e composições em uma única dose diária, ou a dose diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes ao dia (por exemplo, duas vezes ao dia com referência às doses aqui descritas, como uma dose de 10 mg, 20 mg, 30 mg ou 40 mg duas vezes ao dia ou 10 µg, 20 µg, 30 µg ou 40 µg duas vezes ao dia).

[0561] De qualquer forma, o versado na técnica (por exemplo, o médico) será capaz de determinar a dosagem real que será mais adequada para um paciente individual, o que provavelmente variará com a via de administração, o tipo e

a gravidade da condição. a ser tratado, bem como as espécies, idade, peso, sexo, função renal, função hepática e resposta do paciente em particular a ser tratado. As dosagens acima mencionadas são exemplares do caso médio; podem, evidentemente, haver casos individuais em que são necessárias gamas de dosagem mais altas ou mais baixas, e essas estão dentro do escopo desta invenção.

[0562] Como aqui descrito acima, o versado na técnica compreenderá que o tratamento com compostos do primeiro aspecto da invenção pode compreender ainda (isto é, ser combinado com) outros tratamentos (isto é, adicionais/outros) para a mesma condição. Em particular, o tratamento com compostos da invenção pode ser combinado com outros meios para o tratamento de hiperglicemia ou um distúrbio caracterizado por hiperglicemia (como aqui definido, como diabetes tipo 2), como tratamento com um ou mais outros agentes terapêuticos que é útil no tratamento de hiperglicemia ou um distúrbio caracterizado por hiperglicemia (como aqui definido, como diabetes tipo 2).

[0563] Em modalidades particulares dos quarto e quinto aspectos da invenção, a composição farmacêutica pode ainda compreender um ou mais agentes terapêuticos adicionais (isto é, outro).

[0564] Em modalidades mais particulares, o um ou mais agente terapêutico adicional é um agente para o

tratamento de diabetes tipo 2, como conhecido pelos versados na técnica, tal como a metformina, sulfonilureias (por exemplo carbutamida, aceto-hexamida, clorpropamida, tolbutamida. Glipizida (glucotrol), gliclazida, glibenclamida, gliburida (Micronase), glibornurida, gliquidona, glisoxepida, gliclopiramida, glimepirida (Amaril), glimiprima, JB253 ou JB558), tiazolidinedionas (por exemplo, pioglitazona (troglitazona (Rezulin)), inibidores dipeptidil peptidase-4 (por exemplo, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptin, anagliptin, teneligliptin, alogliptina, trelagliptin, gemigliptin, dutogliptin e omarigliptin), inibidores de SGLT2 (por exemplo dapagliflozina, empagliflozin, canagliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, etabonato de sergliflozina, etabonato de remogliflozina e ertugliflozina) e análogos do peptídeo-1 (GLP-1) do tipo glucagon.

[0565] O versado na técnica entenderá que combinações de agentes terapêuticos também podem ser descritas como um produto combinado e/ou fornecidas como um kit de peças.

[0566] Em um sexto aspecto da invenção, é fornecido um produto combinado que compreende:

[0567] (A) um composto como definido no primeiro aspecto da invenção; e

[0568] (B) um ou mais agentes terapêuticos adicionais,

[0569] em que cada um dos componentes (A) e (B) é formulado em mistura por adição, opcionalmente com um ou mais adjuvante, diluente ou carreador farmacêuticamente aceitável.

[0570] Em um sétimo aspecto da invenção, é fornecido um kit de peças que compreende:

[0571] (a) um composto como definido no primeiro (ou segundo e/ou terceiro) aspecto da invenção, (ou uma composição farmacêutica compreendendo o mesmo) ou uma composição farmacêutica como definida no quarto ou quinto aspecto da invenção; e

[0572] (b) um ou mais outro agente terapêutico, opcionalmente em mistura por adição com um ou mais adjuvantes, diluentes ou carreadores farmacêuticamente aceitáveis,

[0573] cujos componentes (a) e (b) são, cada um, fornecidos em uma forma que é adequada para administração em conjunção com a outra.

[0574] Em modalidades particulares (por exemplo, dos sexto e sétimo aspectos da invenção), o agente terapêutico adicional é um agente terapêutico que é útil para o tratamento de hiperglicemia ou um distúrbio caracterizado

por hiperglicemia (por exemplo, diabetes tipo 2), como é conhecido pelos versados na técnica (como os aqui descritos).

[0575] Por exemplo, em modalidades particulares dos quarto a quinto aspectos da invenção, o agente terapêutico adicional é um agente que:

[0576] (i) é capaz de reduzir os níveis de açúcar no sangue; e/ou

[0577] (ii) é um sensibilizador de insulina; e/ou

[0578] (iii) é capaz de aumentar a liberação de insulina,

[0579] cujos agentes serão prontamente identificados pelos versados na técnica e incluem, em particular, os agentes terapêuticos disponíveis comercialmente (por exemplo, agentes sujeitos a uma autorização de introdução no mercado em um ou mais territórios, como uma autorização de comercialização na Europa ou nos EUA).

[0580] O versado na técnica entenderá que referências a agentes terapêuticos capazes de reduzir os níveis de glicose no sangue podem se referir a compostos capazes de reduzir os níveis de sangue em pelo menos 10% (como pelo menos 20%, pelo menos 30% ou pelo menos 40%, por exemplo, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70% ou pelo menos 80%, por exemplo, pelo menos 90%) quando comparado com os níveis de glicose no sangue antes do tratamento com o composto relevante.

[0581] Em modalidades alternativas dos sexto e sétimo aspectos da invenção, o agente terapêutico adicional é um agente para o tratamento ou prevenção de uma doença hepática gordurosa não alcoólica (como NASH), cujos agentes serão facilmente identificados pelos versados na técnica e incluem, em particular, os agentes terapêuticos disponíveis comercialmente (por exemplo, agentes sujeitos a uma autorização de introdução no mercado em um ou mais territórios, como uma autorização de comercialização na Europa ou nos EUA.)

PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS/COMPOSIÇÕES

[0582] As composições/formulações farmacêuticas, produtos combinados e kits como aqui descritos podem ser preparados de acordo com a prática farmacêutica padrão e/ou aceita.

[0583] Assim, em um aspecto adicional da invenção, é fornecido um processo para a preparação de uma composição/formulação farmacêutica, como definido aqui anteriormente, que compreende colocar em associação um composto da invenção, como definido aqui anteriormente, com um ou mais adjuvantes, diluentes ou carreadores farmacêuticamente aceitáveis.

[0584] Em aspectos adicionais da invenção, é fornecido um processo para a preparação de um produto combinado ou kit de peças, conforme definido anteriormente,

processo esse que compreende a associação de um composto da invenção, conforme definido anteriormente, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo com o outro agente terapêutico que é útil no tratamento de hiperglicemia ou um distúrbio caracterizado por hiperglicemia (por exemplo, diabetes tipo 2) e pelo menos um adjuvante, diluente ou carreador farmacologicamente aceitável.

[0585] Como aqui utilizado, as referências a colocar em associação significarão que os dois componentes são tornados adequados para administração em conjunto uns com os outros.

[0586] Assim, em relação ao processo para a preparação de um kit de peças como definido aqui anteriormente, ao associar os dois componentes "em associação" uns aos outros, foi incluído que os dois componentes do kit de peças podem ser:

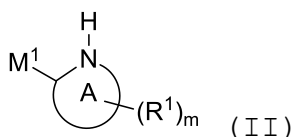
[0587] (i) fornecidos como formulações separadas (ou seja, de forma independente um do outro), que são subsequentemente reunidas para uso em conjunção uns com os outros em terapia de combinação; ou

[0588] (ii) embalados e apresentados juntos como componentes separados de um "pacote de combinação" para uso em conjunção um com o outro em terapia de combinação.

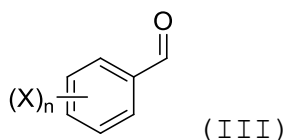
[0589] Os compostos como definidos no primeiro aspecto da invenção (isto é, compostos da invenção) podem ser preparados de acordo com técnicas que são bem conhecidas pelos versados na técnica, tais como as descritas nos exemplos fornecidos a seguir.

[0590] Por exemplo, foi fornecido um processo para a preparação de um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido no primeiro aspecto da invenção, cujo processo compreende:

[0591] (i) reação de um composto de fórmula II

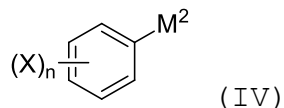


[0592] em que m , R^1 e o anel A são como aqui definidos acima, e em que M^1 representa um metal ou halogeneto apropriado (por exemplo, Li), com um composto de fórmula III

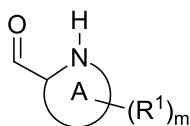


[0593] em que n e X são como aqui definidos acima, sob condições conhecidas pelos versados na técnica, como em um solvente adequado (por exemplo, éter dietílico) e opcionalmente na presença de uma base adequada (como TMEDA);

[0594] (i) reação de um composto de fórmula IV

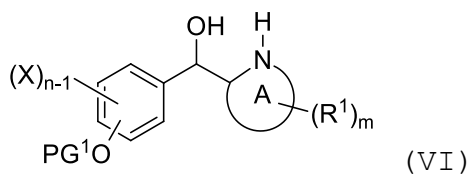


[0595] em que n e X são como aqui definidos, e em que M² representa um halogeneto de metal ou de metal adequado (por exemplo, um brometo de metal, tais como MgBr), com um composto de fórmula V



[0596] em que m, R¹ e o anel A são tal como aqui definido, sob condições conhecidas por aqueles versados na técnica, tal como em um solvente adequado (por exemplo THF);

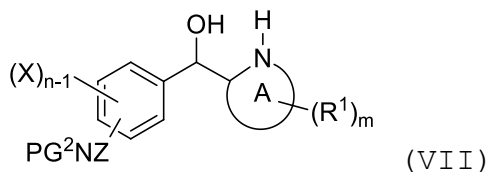
[0597] (iii) para compostos em que pelo menos um X esteja presente e represente -OH, desproteção de um composto de fórmula V



[0598] em que n, m e R¹ são tal como foram aqui anteriormente definidos, PG¹ representa um grupo de proteção apropriado tal como é conhecido dos versados na técnica (por exemplo, benzila) em condições conhecidas pelos versados na técnica (por exemplo: no caso de um grupo de proteção de benzila, na presença de hidrogênio e um catalisador adequado

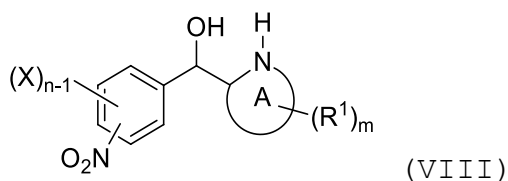
ou um ácido adequado; no caso de alquila, como metila, na presença de BBr_3 , HBr ou sulfetos de alquila);

[0599] (iv) para compostos em que pelo menos um X está presente e representa $-\text{NH}_2$, desproteção de um composto de fórmula VII



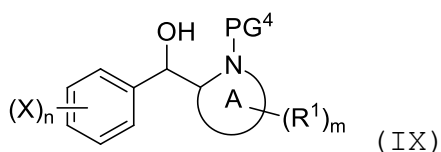
[0600] em que n , m , X e R^1 são tal como foram aqui anteriormente definidos, Z represente H ou PG^3 , em que cada PG^2 e PG^3 representa um grupo de proteção apropriado tal como é conhecido dos versados na técnica (por exemplo, grupos protetores de carbamato, tais como grupos de proteção de *tert*-butiloxycarbonila (Boc), fluorenilmetiloxycarbonila (Fmoc) e carboxibenzila (Cbz) ou um grupo de proteção de amida, como acetila e benzoíla) em condições conhecidas pelos versados na técnica (por exemplo, no caso de Boc, na presença de um ácido adequado (por exemplo, ácido trifluoroacético ou HCl)).

[0601] (v) para os compostos em que pelo menos um X está presente e representa NH_2 , redução de um composto de fórmula VIII



[0602] em que n , X e R^1 são tal como aqui anteriormente definidos, sob condições conhecidas pelos versados na técnica (por exemplo, por hidrogenação, tal como a hidrogenação utilizando hidrogênio gasoso e um catalisador adequado, como conhecido pelos versados na técnica, (por exemplo Pd-C, PtO_2 , níquel de Raney), Fe ou Zn em meio ácido (por exemplo, AcOH), boro-hidretos, em conjunto com um catalisador adequado (por exemplo, $NaBH_4$ e níquel de Raney), ou agentes tais como $SnCl_2$, $TiCl_3$, SmI_2 e semelhantes. Os versados na técnica compreenderão que certos grupos funcionais, tais como o -OH essencial e/ou os grupos $-NHR^1$) podem necessitar de ser protegidos (e desprotegido) uma ou mais vezes durante a reação, que proteções (e desproteção) pode ser realizada utilizando técnicas conhecidas pelos versados na técnica;

[0603] (vi) desproteção de um composto de fórmula IX



[0604] em que n , m , X e R^1 são como definido anteriormente, e PG^4 representa um grupo de proteção apropriado tal como é conhecido dos peritos na arte (por exemplo, um grupo carbamato, protector, tal como *terc*-butiloxicarbonila (Boc), fluorenilmetiloxicarbonila (Fmoc) ou carboxibenzila (Cbz), ou um grupo de proteção de amida,

como acetil e benzoíla), em condições conhecidas dos versados na técnica (por exemplo, no caso de Boc, na presença de um ácido adequado (por exemplo, ácido trifluoroacético ou HCl)).

[0605] Os compostos das fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII e IX estão disponíveis comercialmente, são conhecidos na literatura ou podem ser obtidos por analogia com os processos descritos neste documento ou por procedimentos sintéticos convencionais, de acordo com técnicas padrão, a partir de materiais de partida disponíveis (por exemplo, benzaldeídos, estirenos ou brometos de fenacila adequadamente substituídos (ou cloreto de fenacila e similares)), utilizando reagentes e condições de reação apropriados. A esse respeito, o versado pode consultar, inter alia, "*Comprehensive Organic Synthesis*" por B. M. Trost e I. Fleming, Pergamon Press, 1991. Outras referências que podem ser empregadas incluem "*Science of Synthesis*", Volumes 9-17 (Hetarenes e Sistemas de Anéis Relacionados), Georg Thieme Verlag, 2006.

[0606] Os substituintes X e R¹, como aqui definido anteriormente, pode ser modificado uma ou mais vezes, depois ou durante os processos descritos acima para a preparação de compostos de fórmula I por meio de métodos que são bem conhecidos dos versados na técnica. Exemplos de tais métodos incluem substituições, reduções, oxidações, desidrogenações,

alquilações, desalquações, acilações, hidrólises, esterificações, eretificações, halogenações e nitrações. Os grupos precursores podem ser alterados para um grupo diferente, ou para os grupos definidos na fórmula I, a qualquer momento durante a sequência da reação. O versado na técnica também pode se referir a "*Comprehensive Organic Functional Group Transformations*" por AR Katritzky, O. Meth-Cohn e C.W. Rees, Pergamon Press, 1995 e/ou "*Comprehensive Organic Transformations*" por RC Larock, Wiley-VCH, 1999.

[0607] Tais compostos podem ser isolados a partir de suas misturas de reação e, se necessário, purificados usando técnicas convencionais conhecidas pelos versados na técnica. Assim, os processos para a preparação de compostos da invenção, como aqui descritos, podem incluir, como etapa final, isolamento e opcionalmente purificação do composto da invenção (por exemplo, isolamento e opcionalmente purificação do composto de fórmula I).

[0608] O versado na técnica compreenderá que os compostos de fórmula I que têm estereoquímica específica podem ser fornecidos por reação de materiais de partida adequados com a estereoquímica necessária nos processos descritos aqui. Além disso, o versado compreenderá que os materiais de partida adequados com a estereoquímica necessária podem ser preparados por analogia com os processos aqui descritos.

[0609] Será apreciado pelos versados na técnica que, nos processos descritos acima e daqui em diante, os grupos funcionais de compostos intermediários podem necessitar de ser protegidos por grupos de proteção. A proteção e desproteção de grupos funcionais pode ocorrer antes ou depois de uma reação nos esquemas acima mencionados.

[0610] Os grupos de proteção podem ser aplicados e removidos de acordo com técnicas que são bem conhecidas dos versados na técnica e como descrito a seguir. Por exemplo, compostos/intermediários protegidos aqui descritos podem ser convertidos quimicamente em compostos desprotegidos utilizando-se técnicas padrão de desproteção. O tipo de química envolvida determinará a necessidade e o tipo de grupos de proteção, bem como a sequência para a realização da síntese. O uso de grupos de proteção é totalmente descrito em "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3ª edição, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

[0611] Compostos como aqui descritos (em particular, compostos como definidos no primeiro e, portanto, segundo e terceiro aspectos da invenção) podem ter a vantagem de poderem ser mais eficazes do que, serem menos tóxicos do que, ter ação mais longa do que, ser mais potente que, produz menos efeitos colaterais do que, é mais facilmente absorvido e/ou tem um melhor perfil farmacocinético (por exemplo, maior biodisponibilidade oral e/ou menor depuração) do que e/ou

tem outras propriedades farmacológicas, físicas ou químicas úteis, compostos conhecidos na arte anterior, para uso nas indicações acima indicadas ou de outra forma. Em particular, esses compostos podem ter a vantagem de serem mais eficazes e/ou exibirem propriedades vantajosas *in vivo*.

[0612] Sem pretender estar limitado pela teoria, pensa-se que os compostos aqui descritos sejam agonistas potentes do receptor β_2 -adrenérgico, o que permite um aumento da captação de glicose nas células do músculo esquelético.

[0613] Além disso, acredita-se que os compostos aqui descritos sejam agonistas do receptor β_2 -adrenérgico sem (ou com apenas um efeito mínimo) induzir a produção de cAMP. Pensa-se que isso permita o aumento da captação de glicose nas células musculares esqueléticas com níveis mais baixos de efeitos colaterais do que resultaria de outros tratamentos. Além disso, acredita-se que a combinação de compostos como aqui descrito com agentes terapêuticos capazes de diminuir os níveis de glicose no sangue forneça uma terapia de combinação eficaz.

EXEMPLOS

[0614] A presente invenção é ilustrada por meio dos seguintes exemplos.

[0615] Os produtos químicos e reagentes foram obtidos de fornecedores comerciais e foram utilizados como recebidos, a menos que indicado de outra forma. Todas as

reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade foram realizadas em vidraria seca em forno ou chama, sob pressão positiva de nitrogênio ou argônio.

ABREVIACÕES

[0616] As abreviaturas como aqui utilizadas serão conhecidas pelos versados na técnica. Em particular, as seguintes abreviações podem ser usadas aqui.

[0617]	AcOH	ácido acético
[0618]	aq	aquoso
[0619]	atm	atmosfera
[0620]	Boc ₂ O	di- <i>terc</i> -butildicarbonato
[0621]	BuLi	butil lítio
[0622]	DIPEA	<i>N,N</i> -di-isopropiletilamina
[0623]	DMAP	4-dimetilaminopiridina
[0624]	DMF	dimetilformamida
[0625]	DMSO	dimetilsulfóxido
[0626]	eq	equivalente
[0627]	EtOAc	acetato de etila
[0628]	HMPA	hexametilfosforamida
[0629]	MeCN	acetonitrila
[0630]	MeOH	metanol
[0631]	Pd-C	paládio em carbono
[0632]	ta	temperatura ambiente
[0633]	sat	saturado
[0634]	TFA	ácido trifluoroacético

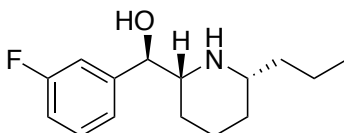
[0635] THF tetra-hidrofurano

[0636] TMEDA *N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina

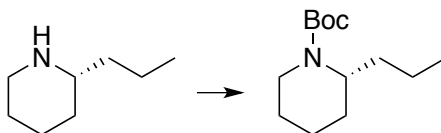
COMPOSTOS DE EXEMPLO

[0637] No caso de haver uma discrepância entre a nomenclatura e a estrutura dos compostos, conforme representado graficamente, é o último que preside (a menos que seja contradito por quaisquer detalhes experimentais que possam ser dados e/ou a menos que esteja claro no contexto).

EXEMPLO 1: (R)-(3-FLUOROFENIL)((2R,6R)-6-PROPILPIPERIDIN-2-IL)METANOL



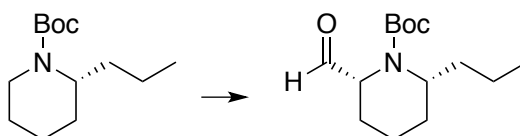
(a) (R)-2-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



[0638] DIPEA (2,2 ml, 12,7 mmol) foi adicionado a uma solução de (R)-(+)-cloridrato de conina (0,52 g, 3,2 mmol) em CH₂Cl₂ (20 ml) à temperatura ambiente. Após 10 min de Boc₂O (0,76 g, 3,5 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 18 h. Foi adicionada água e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. Os extratos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, concentrados e

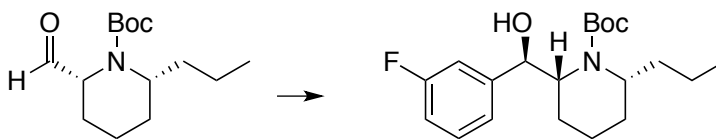
purificados por cromatografia para fornecer o composto do título (0,72 mg, 3,15 mmol, 99%).

(b) (2*R*,6*R*)-2-formil-6-propilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila



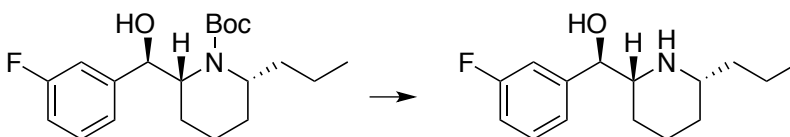
[0639] *sec*-BuLi (1,3 M em ciclo-hexano, 1,6 ml, 2,1 mmol) foi adicionado gota a gota a uma mistura agitada de (*R*)-2-propilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila (270 mg, 1,2 mmol), TMEDA (0,39 ml, 2,6 mmol) e Et₂O (5 ml) a -78 °C. A mistura foi deixada aquecer a -40 °C durante 1 h, mantida a essa temperatura por 1 h e resfriada a -78 °C. DMF (0,92 ml, 11,9 mmol) foi adicionado em uma porção e a mistura foi lentamente deixada aquecer até -40 °C e agitada a essa temperatura por 1 h. H₂O (4 ml) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e extraiu-se com Et₂O. As extratos combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas. MeOH (6 ml) e K₂CO₃ foram adicionados ao resíduo e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h e vertida em NH₄Cl (aq, sat). A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ e os extratos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, concentrada e purificada por cromatografia para fornecer o composto em sub-título (0,20 g, 0,78 mmol, 66%).

(c) (2*R*,6*R*)-2-((*R*)-(3-fluorofenil(hidroxi)metil)-6-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



[0640] Adicionou-se brometo de fluorofenilmagnésio (0,94 mmol em THF, preparado a partir de 1-bromo-3-fluorobenzeno e Mg) a uma solução de (2*R*,6*R*)-2-formil-6-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (0,20 mg, 0,78 mmol) em THF (5 ml) a -20 °C. A mistura foi agitada a -20 °C durante 20 min e NH₄Cl (aq, sat, 5 ml) foi adicionado. A mistura foi extraída com CH₂Cl₂ e os extratos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, concentrada e purificada por cromatografia para fornecer o composto em sub-título (146 g, 0,42 mmol, 53%).

(d) (*R*)-(3-Fluorofenil)((2*R*,6*R*)-6-propilpiperidin-2-il)metanol

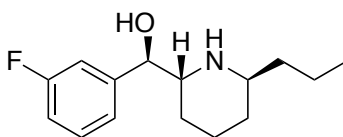


[0641] NaOH (0,64 mg, 16 mmol) em H₂O (0,5 ml) foi adicionado a uma solução de (2*R*,6*R*)-2-((*R*)-(3-fluorofenil(hidroxi)metil)-6-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (140 mg, 0,40 mmol) em EtOH (1 ml). A mistura foi aquecida em um frasco selado a 120 °C durante 20 h, arrefecida e concentrada. HCl (aq, 1 M) foi

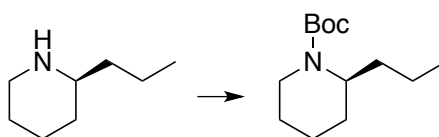
adicionado para ajustar o pH a 7, e a mistura foi extraída com EtOAc e os extratos combinados foram secos sobre Na₂SO₄, concentrada e purificada por cromatografia para fornecer o composto do título (70 mg, 0,28 mmol, 70%).

[0642] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 4,41 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,86 (br s, 2H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,55 - 2,47 (m, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,71 - 1,63 (m, 1H), 1,43 - 1,27 (m, 5H), 1,27 - 1,14 (m, 2H), 1,09 - 0,97 (m, 1H), 0,90 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

EXEMPLO 2: (R)-(3-FLUOROFENIL)((2R,6S)-6-PROPILPIPERIDIN-2-IL)METANOL

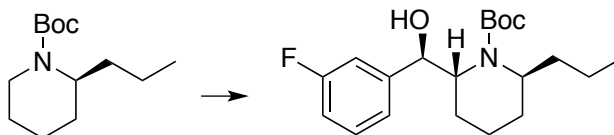


(a) (S)-2-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



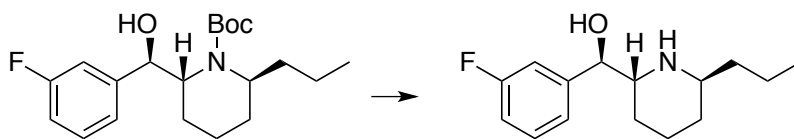
[0643] O composto do subtítulo foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 1, Etapa (a) a partir de cloridrato de (S)-(+)-coni-ina.

(b) (2R,6S)-2-((R)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-6-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



[0644] *sec*-BuLi (1,3 M em ciclo-hexano, 1,6 ml, 2,1 mmol) foi adicionado gota a gota a uma mistura agitada de (*S*)-2-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (270 mg, 1,2 mmol), TMEDA (0,39 ml, 2,6 mmol) e Et₂O (5 ml) a -78 °C. A mistura foi deixada aquecer a -30 °C durante 1 h, mantida a essa temperatura por 1 h e resfriada a -78 °C. Foi adicionado gota a gota 3-fluorobenzaldeído (0,12 ml, 1,1 mmol) e a mistura foi agitada a -78 °C durante 30 min. H₂O (4 ml) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e extraiu-se com Et₂O. As extratos combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia para fornecer o composto do subtítulo (164 mg, 0,47 mmol, 42%).

(c) (R)-(3-Fluorofenil)((2*R*,6*S*)-6-propilpiperidin-2-il)metanol

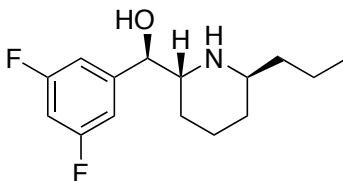


[0645] Uma mistura de (2*R*,6*S*)-2-((*R*)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-6-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (81 mg, 0,23 mmol), CeCl₃·7H₂O (129 mg, 0,35 mmol), NaI (44,9 mg, 0,30 mmol) e MeCN (4 ml) foi aquecida em um frasco selado a 100 °C durante 1 h. Foi

adicionado NaOH (aq, 1 M, 20 ml) e EtOAc (20 ml) e a mistura foi agitada até ficar incolor. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com H₂O, seca sobre Na₂SO₄ e concentrou-se. O resíduo foi purificado por cromatografia para fornecer o composto do título (40 mg, 0,16 mmol, 69%).

[0646] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 2H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 4,61 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,87 (br s, 2H), 2,73 - 2,81 (m, 2H), 2,44 - 2,47 (m, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 2H), 1,75 - 1,68 (m, 1H), 1,65 - 1,57 (m, 2H), 1,46 - 1,30 (m, 6H), 1,21 - 1,12 (m, 1H), 0,92 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

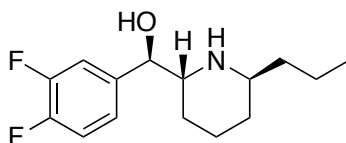
EXEMPLO 3: (R)-(3,5-DIFLUOROFENIL)((2R,6S)-6-PROPILPIPERIDIN-2-IL)METANOL



[0647] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 2, usando 3,5-difluorobenzaldeído na etapa (b).

[0648] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6,96 - 6,88 (m, 2H), 6,75 - 6,69 (m, 1H), 4,77 - 6,93 (m, 1H), 4,61 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,48 (br s, 2H), 2,73 - 2,81 (m, 1H), 3,23 - 2,47 (m, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 3,07 - 3,02 (m, 6H), 1,92 - 1,84 (m, 2H), 1,68 - 1,56 (m, 3H), 1,55 - 1,34 (m, 1H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

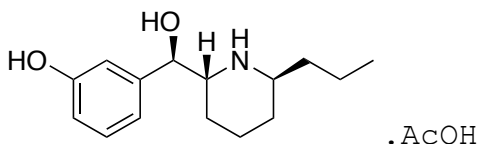
EXEMPLO 4: (R) - (3,4-DIFLUOROFENIL) ((2R,6S) -6-PROPILPIPERIDIN-2-IL) METANOL



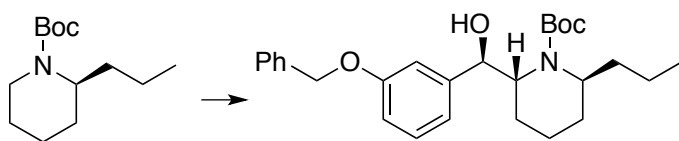
[0649] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 2, usando 3,4-difluorobenzaldeído na etapa (b).

[0650] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,21 - 7,51 (m, 1H), 7,7 - 2,0 (m, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 2H), 4,63 (ddd, $J = 10,6, 9,3, 1,3$ Hz, 1H), 3,03 (dd, $J = 2,97$), 2,91 Hz, 1H), 2,86 (ddd, $J = 9,7, 5,1, 1,72$ Hz, 1H), 1,64 - 1,57 (m, 2H), 1,53 - 1,44 (bs, 1H), 1,45 - 1,31 (m, 5H), 1,29 - 1,20 (m, 1H), 0,93 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

EXEMPLO 5: ACETATO DE 3-((R)-HIDRÓXI ((2R,6S) -6-PROPILPIPERIDIN-2-IL) METIL) FENOL

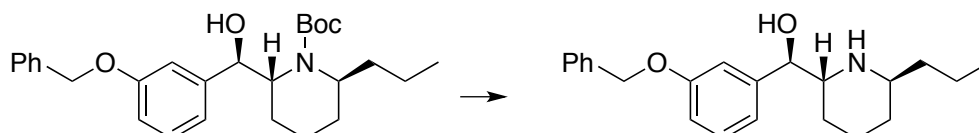


(a) (2R,6S) -2-((R) - (3-(benziloxi) fenil) (hidroxi) metil) -6-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila



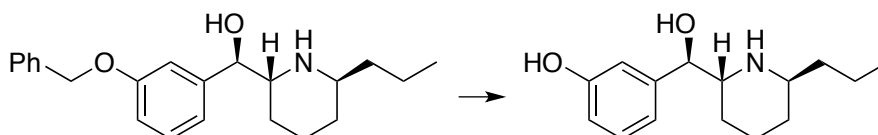
[0651] O composto do subtítulo foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 2, Etapa (b), usando 3-benziloxibenzaldeído.

(b) (R)-(3-(Benziloxi)fenil)((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol



[0652] KOH (501 mg, 9,1 mmol) em H₂O (2 ml) foi adicionado a uma solução de (2R,6S)-2-((R)-(3-(benziloxi)fenil)(hidróxi)metil)-6-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila (100 mg, 0,23 mmol) em EtOH (2 ml). A mistura foi aquecida em um frasco selado a 140 °C durante 7 d, arrefeceu-se e repartiu-se entre EtOAc e H₂O. A camada aq foi extraída com EtOAc e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentrada e purificada por cromatografia para fornecer o composto do título (30 mg, 0,088 mmol, 39%).

(c) acetato de 3-((R)-hidróxi((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metil)fenol

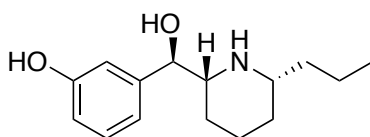


[0653] Uma mistura de (R)-(3-(benziloxi)fenil)((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol (30 mg, 0,088 mmol), Pd-C (10%, 9,4 mg, 0,0088 mmol) e AcOH

(2 ml) foram hidrogenados a 9 bar e à temperatura ambiente durante 2h. A mistura foi filtrada através de Celite e o bolo do filtro lavado com AcOH. Os filtratos foram concentrados e purificados por cromatografia em fase reversa para fornecer o composto do título (10 mg, 0,032 mmol, 37%).

[0654] ^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,02 – 7,00 (m, 1H), 6,97 – 6,92 (m, 2H), 4,84 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,60 – 3,54 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,94 – 1,89 (m, 1H), 1,85 – 1,55 (m, 6H), 1,52 – 1,35 (m, 3H), 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

EXEMPLO 6: 3-((R)-HIDRÓXI((2R,6R)-6-PROPILPIPERIDIN-2-IL)METIL)FENOL

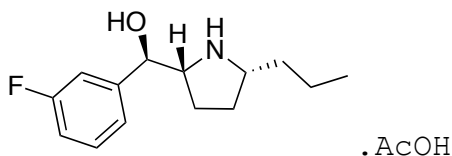


[0655] O composto do título foi obtido de acordo com o Exemplo 1, Etapas (c) e (d), a partir de (2R,6R)-2-formil-6-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila usando brometo de 3-benziloxymagnésio na Etapa (c) seguido por desbenzilação de acordo com o Exemplo 5, Etapa (c). A purificação por cromatografia de fase reversa na última etapa forneceu o sal de ácido acético (20%), bem como a base livre (42%).

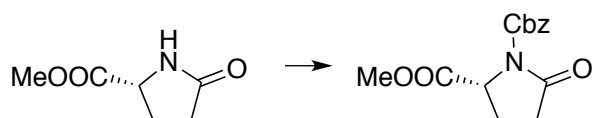
[0656] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,14 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,49 – 5,01 (br s, 3H),

4,61 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,10 - 2,95 (m, 1H), 2,72 - 2,84 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,76 - 1,60 (m, 2H), 1,60 - 1,10 (m, 7 H), 0,83 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

EXEMPLO 7: ACETATO DE (R)-(3-FLUOROFENIL)((2R,5R)-5-PROPILPIRROLIDIN-2-IL)METANOL

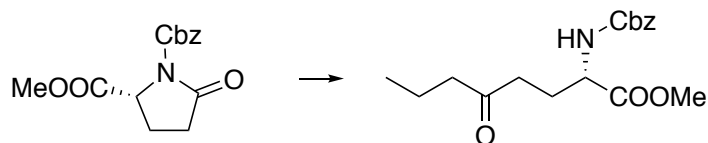


(a) (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila



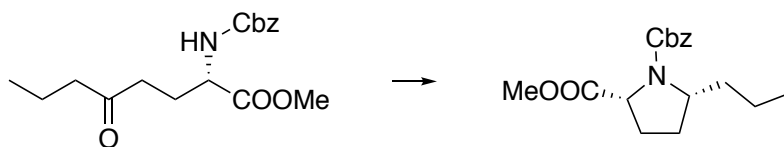
[0657] Adicionou-se cloroformato de benzila (0,85 ml, 5,9 mmol) durante 20 min a uma solução de (R)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de metila (500 mg, 3,5 mmol), DMAP (0,19 g, 1,6 mmol) e DIPEA (0,82 ml) em MeCN (7 ml) à temperatura ambiente. Após 2 h, porções adicionais de DMAP (0,19 g, 1,6 mmol), DIPEA (0,82 ml) e cloroformato de benzila (0,85 ml, 5,9 mmol) foram adicionadas e a agitação foi continuada por mais 3 h. A mistura foi concentrada e EtOAc foi adicionado ao resíduo. A mistura foi extraída com salmoura, seca sobre Na_2SO_4 , concentrada e purificada por cromatografia para fornecer o composto em sub-título (775 g, 2,8 mmol, 80%).

(b) (S)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-5-oxo-octanoato de metila



[0658] Uma solução de cloreto de *n*-propilmagnésio (1 M, 4,32 ml, 4,32 mmol) e TMEDA (0,47 ml, 4,32 mmol) em THF (4,32 ml) foi adicionada ao longo de 15 minutos a uma solução de (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila (400 mg, 1,44 mmol) em THF a -78 °C. A mistura foi agitada a -78 °C durante 30 min e *i*-PrOH (2 ml) seguido por NH₄Cl (aq, sat, 2 ml) foram adicionados. O banho de arrefecimento foi removido e a mistura foi agitada durante 45 min repartida entre CH₂Cl₂ e H₂O. A camada aq foi extraída com CH₂Cl₂ e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, concentrada e purificada por cromatografia para fornecer o composto em sub-título (267 mg, 0,80 mmol, 55%).

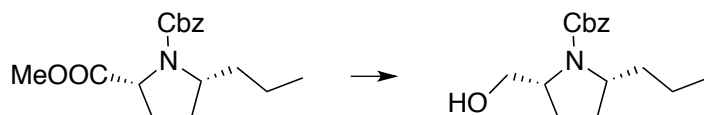
(c) (2R,5R)-5-propilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila



[0659] BF₃-Et₂O (0,144 ml, 1,15 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de (S)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-5-oxo-octanoato de metila (350 mg, 1,04 mmol) e Ph₃SiH (0,30 g, 1,15 mmol) em CH₂Cl₂ (3 ml)

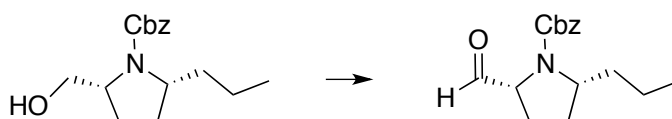
a -78 °C. A mistura foi agitada a -78 °C durante 15 min, o banho de arrefecimento foi removido e a agitação foi continuada durante 1h. NaHCO₃ (aq, sat) e CH₂Cl₂ foram adicionados. A camada aq foi extraída com CH₂Cl₂ e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, concentrada e purificada por cromatografia para fornecer o composto em sub-título (255 mg, 0,84 mmol, 80%).

(d) (2*R*,5*R*)-2-(hidroximetil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila



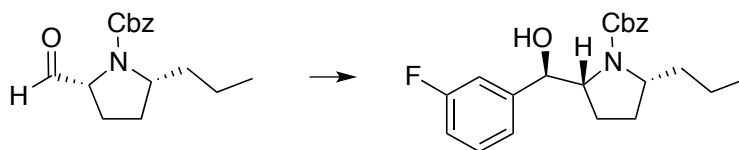
[0660] Foi adicionado LiBH₄ (4 M em THF, 61 µl, 0,25 mmol) a uma solução de (2*R*,5*R*)-5-propilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila (50 mg, 0,16 mmol) em THF (1 ml) a 0 °C. A mistura foi lentamente deixada atingir a temperatura ambiente e arrefecida a 0 °C. H₂O (2 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄ e concentrada para fornecer o composto em sub-título (43 mg, 0,16 mmol, 95%).

(e) (2*R*,5*R*)-2-formil-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila



[0661] Periodinano Dess-Martin (169 mg, 0,40 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) foi adicionado a uma solução de (2*R*,5*R*)-2-(hidroximetil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila (92 mg, 0,33 mmol) em CH_2Cl_2 (4 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. CH_2Cl_2 foi adicionada e a mistura foi lavada com NaHCO_3 (aq, sat), salmoura, secou-se sobre MgSO_4 , concentrou-se e purificou-se por cromatografia para se obter o composto em sub-título (61 mg, 0,22 mmol, 67%).

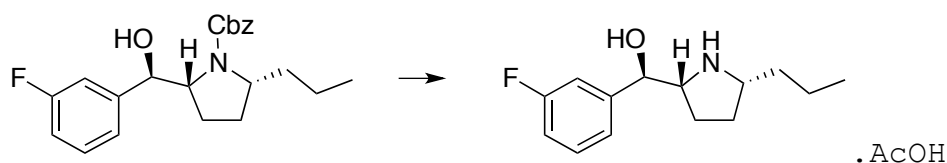
(f) (2*R*,5*R*)-2-((*R*)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila



[0662] Uma solução de (2*R*,5*R*)-2-formil-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila (77 mg, 0,28 mmol) em THF (0,5 ml) foi adicionada a uma suspensão agitada de CeCl_3 (138 mg, 0,56 mmol) em THF (0,5 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 40 min e brometo de 3-fluorofenil magnésio (1 M em THF, 0,42 ml, 0,42 mmol) foi adicionado a -78°C . A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h e NH_4Cl (aq, sat, 5 ml) seguido por EtOAc e H_2O foram adicionados. A camada aq foi extraída com EtOAc e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre

Na₂SO₄, concentrada e purificada por cromatografia para fornecer o composto em sub-título (39 mg, 0,10 mmol, 38%).

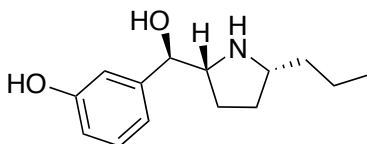
(g) acetato de (R)-(3-fluorofenil)((2R,5R)-5-propilpirrolidin-2-il)metanol



[0663] O composto do título foi preparado a partir de (2R,5R)-2-((R)-(3-fluorofenil)hidroxi)metil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila de acordo com o procedimento do Exemplo 5, Etapa (c).

[0664] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32 - 7,25 (m, 1H, sobreposição), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 7,00 - 6,92 (m, 1H), 6,55 - 5,82 (br s, 2H), 4,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (s, 3H, sobreposição), 2,00 - 1,92 (m, 1H, sobreposição), 1,78 - 1,45 (m, 5H), 1,42 - 1,27 (m, 2H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

EXEMPLO 8: 3-((R)-HIDRÓXI((2R,5R)-5-PROPILPIRROLIDIN-2-IL)METIL)FENOL

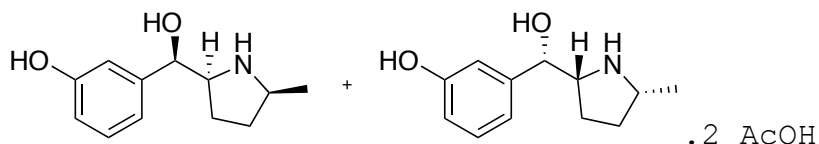


[0665] O composto do título foi preparado a partir de (2R,5R)-2-formil-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila e brometo de 3-benziloxifenilmagnésio, de acordo com

o procedimento no Exemplo 7, Etapa (f), seguido de desbenilação de acordo com o procedimento no Exemplo 5, Etapa (c).

[0666] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,14 – 7,07 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,80 – 6,74 (m, 1H), 6,74 – 6,65 (m, 1H), 6,11 – 4,73 (br s, 2H), 4,64 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,75 – 3,62 (m, 1H), 3,41 – 3,28 (m, 1H), 2,09 – 1,91 (m, 1H), 1,79 – 1,57 (m, 5H), 1,40 – 1,17 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

EXEMPLO 9: MISTURA RACÊMICA DE ACETATO DE 3-((R)-HIDRÓXI((2S,5S)-5-METILPIRROLIDIN-2-IL)METIL)FENOL E ACETATO DE 3-((S)-HIDRÓXI((2R,5R)-5-METILPIRROLIDIN-2-IL)METIL)FENOL



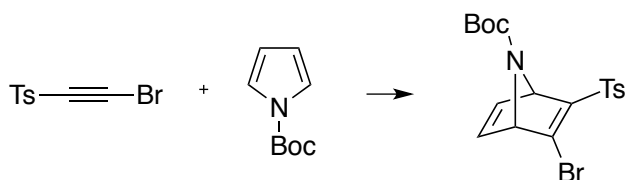
(a) 1-bromo-2-tosilacetileno



[0667] AgNO_3 (0,56 g, 3,3 mmol), seguido por *N*-bromossuccinimida (6,5 g, 36,6 mmol) foi adicionado a uma solução de tosilacetileno (6,0 g, 33,3 mmol) em acetona (140 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h e filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado e o resíduo purificado

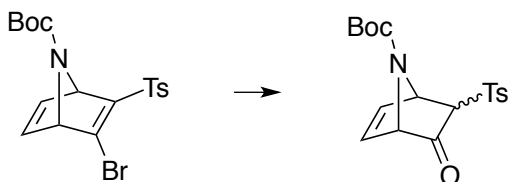
por cromatografia para fornecer o composto do subtítulo (7.8 mg, 30,1 mmol, 91%).

(b) 2-bromo-3-tosil-7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-7-carboxilato de *terc*-butila



[0668] Uma mistura de 1-bromo-2-tosilacetileno (1 g, 3,9 mmol) e 1-*terc*-butoxicarbonilpirrol (3,2 g, 19,3 mmol) foi aquecida em um recipiente selado, a 90 °C durante 2 h. A mistura foi permitida resfriar e purificada por cromatografia para fornecer o composto subtítulo (0,71 g, 1,67 mmol, 43%).

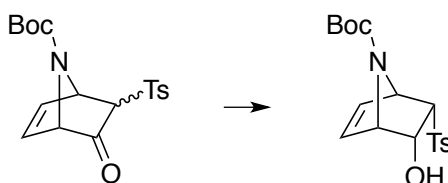
(c) 5-oxo-6-tosil-7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2-eno-7-carboxilato de *terc*-butila



[0669] Foi adicionada trietilamina (2,6 ml, 18,9 mmol) a uma solução de 2-bromo-3-tosil-7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-7-carboxilato de *terc*-butila (1,61 g, 3,8 mmol) em MeCN (50 ml) à temperatura ambiente. Dietilamina (0,47 ml, 4,5 mmol) foi adicionada lentamente e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Foi adicionado HCl (4 M, 16 ml) e a mistura foi

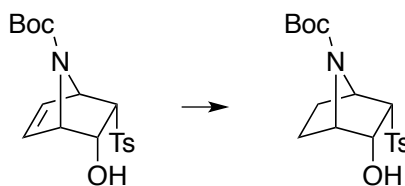
agitada à temperatura ambiente durante 3 h. CH_2Cl_2 (140 ml) foi adicionado e a mistura foi lavada com H_2O . A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia para fornecer o composto do subtítulo (0,98 g, 2,7 mmol, 72%).

(d) (5-hidroxi-6-tosil-7-azabibiciclo[2.2.1]hept-2-eno-7-carboxilato de (*cis*)-(endo)-*terc*-butila



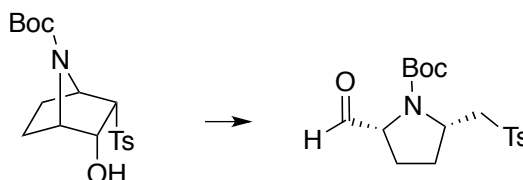
[0670] LiBH_4 (4 M em THF, 0,69 ml, 0,28 mmol) foi adicionado rapidamente a uma solução de 5-oxo-6-tosil-7-azabibiciclo[2.2.1]hept-2-eno-7-carboxilato de *terc*-butila (1 g, 2,75 mmol) em THF (20 ml) a -78°C . Após 15 min a -78°C , NH_4Cl (aq, sat, 3 ml) foi adicionado e a mistura agitada foi deixada atingir a temperatura ambiente. EtOAc foi adicionado e a mistura foi lavada com H_2O , salmoura e concentrou-se. O resíduo foi purificado por cromatografia para fornecer o composto do subtítulo (670 mg, 1,83 mmol, 67%).

(e) 2-hidroxi-3-tosil-7-azabibiciclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (*cis*)-(endo)-*terc*-butila



[0671] O hidrogênio foi borbulhado através de uma mistura de (5-hidroxi-6-tosil-7-azabicyclo[2.2.1]hept-2-eno-7-carboxilato de (*cis*)-(endo)-*tert*-butila (670 mg, 1,83 mmol), Pd-C (10%, 195 mg, 0,18 mmol) e MeOH (18 ml) à temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi filtrada através de Celite e concentrada para fornecer o composto do subtítulo com um rendimento quantitativo que foi utilizado no próximo passo sem qualquer purificação adicional.

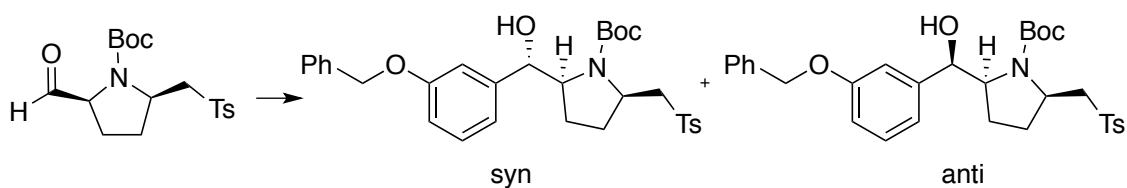
(f) 2-formil-5-(tosilmetil)pirrolidina-1-carboxilato de (*cis*)-*tert*-butila



[0672] NaOH (2,3 M em MeOH, 0,15 ml, 0,35 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-hidroxi-3-tosil-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de (*cis*)-(endo)-*tert*-butila (0,51 g, 1,39 mmol) em MeOH (20 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h, após o que foram adicionados NH₄Cl (aq, sat) e EtOAc. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentrada para fornecer o composto em

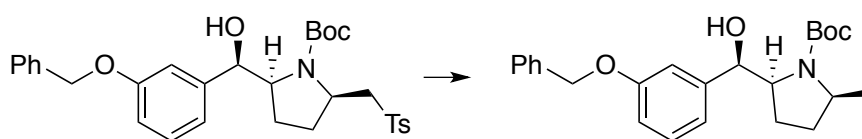
sub-título (0,51 mg, 1,37 mmol, 99%), o qual foi utilizado na etapa seguinte sem qualquer purificação adicional.

(g) 2-(3-(benziloxi)fenil)(hidroxi)metil)-5-(tosilmetil)pirrolidina-1-carboxilato de (*sin*)-*terc*-butila e 2-(3-(benziloxi)fenil)(hidroxi)metil)-5-(tosilmetil)pirrolidina-1-carboxilato de (*anti*)-*terc*-butila



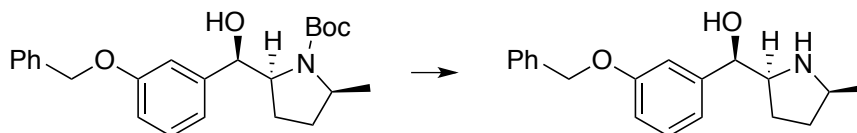
[0673] Deixou-se 2-formil-5-(tosilmetil)pirrolidina-1-carboxilato de (*cis*)-*terc*-butila (352 mg, 0,96 mmol) reagir com brometo de 3-benziloxifenilmagnésio de acordo com o procedimento no Exemplo 7, Etapa (f) para após a separação cromatográfica, obter misturas racêmicas de 2-(3-(benziloxi)fenil)(hidroxi)metil)-5-(tosilmetil)pirrolidina-1-carboxilato de (*sin*) *terc*-butila (179 mg, 0,32 mmol, 34%) e 2-(3-(benziloxi)fenil)(hidroxi)metil)-5-(tosilmetil)pirrolidina-1-carboxilato de (*anti*) *terc*-butila (233 mg, 0,42 mmol, 44%).

(h) 2-(3-(benziloxi)fenil)(hidroxi)metil)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de (*anti*)-*terc*-butila



[0674] Foi adicionado gota a gota SmI_2 (0,05 M em THF, 31 ml, 1,5 mmol) a uma mistura de 2-(3-(benziloxi)fenil)(hidroxi)metil)-5-(tosilmetil)pirrolidina-1-carboxilato de (*anti*)-*terc*-butila (134 mg, 0,24 mmol), HMPA (0,80 ml, 4,6 mmol) e THF (4 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 22 h. NH_4Cl (aq, sat, 30 ml) e foi adicionado EtOAc (20 ml) e após 5 minutos as fases foram separadas e a fase aq foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas sobre Na_2SO_4 e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia para fornecer o composto do subtítulo (35 mg, 0,09 mmol, 36%).

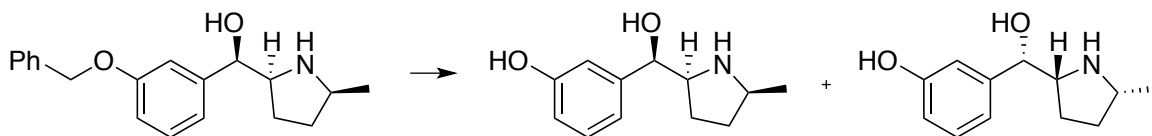
(i) (*anti*)-(3-(Benziloxi)fenil)(5-metilpirrolidin-2-il)metanol



[0675] Foi adicionado NaOH (aq, 0,5 M, 2,5 ml, 1,2 mmol) a uma mistura de 2-(3-(benziloxi)fenil)(hidroxi)metil)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de (*anti*)-*terc*-butila (53 mg, 0,13 mmol) em EtOH (2,5 ml). A mistura foi aquecida em um frasco selado a 120 °C. Após 64 h e após 84 h, porções adicionais de NaOH (aq, 0,5 M, 2,5 ml, 1,2 mmol) foram adicionadas e após 108 h outra porção de NaOH (aq, 0,5 M, 2,5 ml, 1,2 mmol) e EtOH (1 ml)

foram adicionados. Após 132 h, a mistura foi concentrada e extraída com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secaram-se sobre Na₂SO₄ e concentraram-se. O resíduo foi purificado por cromatografia para fornecer o composto do subtítulo (15 mg, 0,05 mmol, 38%).

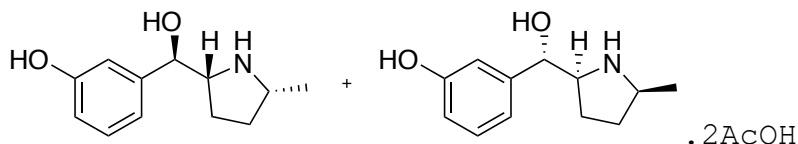
(j) Mistura racêmica de acetato de 3-((R)-hidróxi((2S,5S)-5-metilpirrolidin-2-il)metil)fenol e acetato de 3-((S)-hidróxi((2R,5R)-5-metilpirrolidin-2-il)metil)fenol



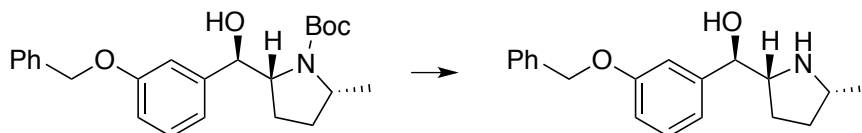
[0676] Os compostos do título foram preparados de acordo com o procedimento no Exemplo 5, Etapa (c), a partir de (anti)-(3-(benziloxi)fenil)(5-metilpirrolidin-2-il)metanol.

[0677] ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7,40-7,32 (m, 1H), 7,05-6,98 (m, 1H), 6,97-6,93 (s, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,95 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,77-3,65 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,81-1,64 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

EXEMPLO 10: MISTURA RACÊMICA DE ACETATO DE 3-((R)-HIDRÓXI((2R,5R)-5-METILPIRROLIDIN-2-IL)METIL)FENOL E ACETATO DE 3-((S)-HIDRÓXI((2S,5S)-5-METILPIRROLIDIN-2-IL)METIL)FENOL



(a) (*sin*)-(3-(Benziloxi)fenil)(5-metilpirrolidin-2-il)metanol



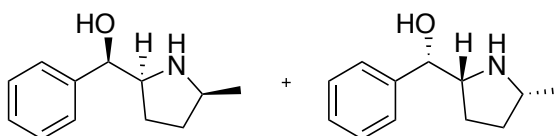
[0678] TFA (52 μ l, 68 μ mol) foi adicionado gota a gota a uma solução de (*sin*)-2-(3-(benziloxi)fenil)(hidroxi)metil)-5-metilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila (do Exemplo 9, etapa (g) utilizando o procedimento do Exemplo 9, etapa (h)) (27 mg, 68 μ mol) e CH_2Cl_2 (1 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h e concentrada. Foi adicionado DIPEA (47 μ l, 0,27 mmol) e o material foi purificado por cromatografia para dar uma mistura dos compostos do subtítulo (6 mg, 20 μ mol, 30%).

(b) Mistura racêmica de acetato de 3-((*R*)-hidróxi(2*R*,5*R*)-5-metilpirrolidin-2-il)metil)fenol e acetato de 3-((*S*)-hidróxi(2*S*,5*S*)-5-metilpirrolidin-2-il)metil)fenol

[0679] Os compostos do título foram preparados de acordo com o procedimento no Exemplo 5, Etapa (c), a partir de (*sin*)-(3-(benziloxi)fenil)(5-metilpirrolidin-2-il)metanol.

[0680] ^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 7,40-7,32 (m, 1H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 3H), 4,90-4,74 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,95 - 1,69 (m, 3H), 1,45 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H).

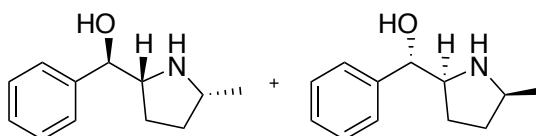
EXEMPLO 11: MISTURA RACÊMICA DE (R)-((2S,5S)-5-METILPIRROLIDIN-2-IL) (FENIL)METANOL E (S)-((2R,5R)-5-METILPIRROLIDIN-2-IL) (FENIL)METANOL



[0681] Os compostos do título foram obtidos de acordo com o Exemplo 9, utilizando brometo de fenilmagnésio na Etapa (g).

[0682] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,42-7,28 (m, 4H), 7,28-7,20 (m, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 3,69-3,56 (m, 1H), 3,76- 3,06 (s largo, 2H, sobreposição), 3,46-3,32 (m, 1H), 1,93-1,74 (m, 2H), 1,50-1,34 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 3H).

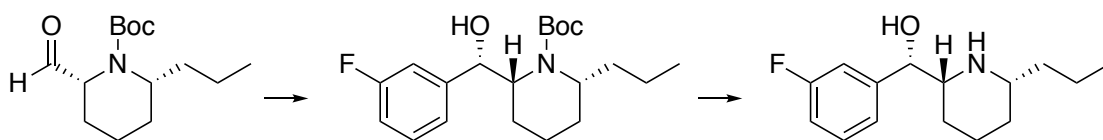
EXEMPLO 12: MISTURA RACÊMICA DE (R)-((2R,5R)-5-METILPIRROLIDIN-2-IL) (FENIL)METANOL E (S)-((2S,5S)-5-METILPIRROLIDIN-2-IL) (FENIL)METANOL



[0683] Os compostos do título foram obtidos de acordo com o Exemplo 9, utilizando brometo de fenilmagnésio na Etapa (g).

[0684] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,39-7,30 (m, 4H), 7,29-7,23 (m, 1H), 4,60 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,59-2,97 (br. s, 2H, sobreposição), 1,99-1,89 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

EXEMPLO 13: (S) - (3-FLUOROFENIL) ((2R,6R) -6-PROPILPIPERIDIN-2-IL) METANOL

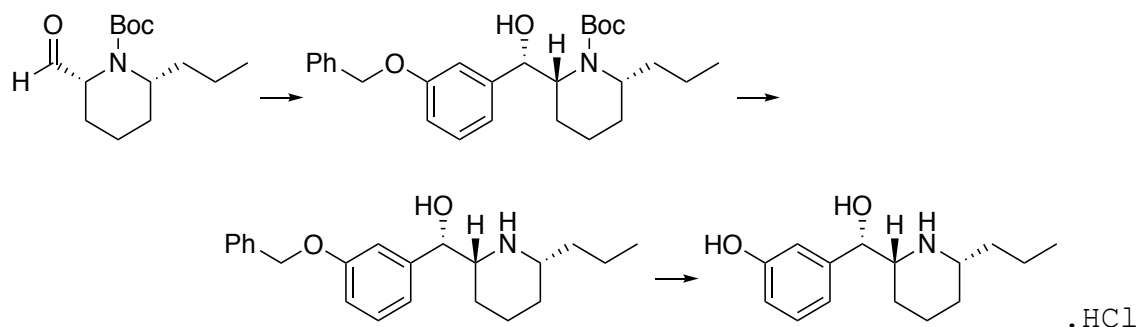


[0685] O composto do título foi obtido a partir de brometo de 3-fluorofenilmagnésio e (2R,6R)-2-formil-6-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila, primeiro, isolando o intermediário de (2R,6R)-2-((S)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-6-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa de purificação cromatográfica descrita no Exemplo 1, Etapa (c) seguida pela remoção do grupo de proteção como descrito em Exemplo 1, Etapa (d).

[0686] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 4,84 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,04 (br s, 2H), 2,93 - 2,88 (m, 1H), 2,71 - 2,62 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,73 - 1,64 (m, 1H), 1,51

- 1,18 (m, 7H), 1,11 - 0,99 (m, 1H), 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

EXEMPLO 14: CLORIDRATO DE 3-((S)-HIDRÓXI((2R,6R)-6-PROPILPIPERIDIN-2-IL)METIL)FENOL



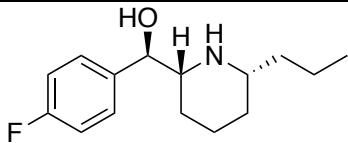
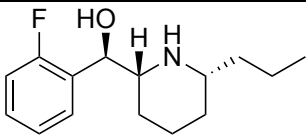
[0687] O composto do título foi obtido de acordo com o Exemplo 6 a partir de (2R,6R)-2-formil-6-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila e brometo de 3-benziloximagnésio. O intermediário (2R,6R)-2-((S)-(3-(benziloxi)fenil)(hidroxi)metil)-6-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila foi isolado durante a etapa de purificação cromatográfica e os grupos protetores foram removidos como descrito no Exemplo 1, Etapa (d) e Exemplo 5, Etapa (c). Finalmente, foi obtido como o sal cloridrato por dissolução em Et₂O seguida de precipitação por adição de HCl (2M em Et₂O).

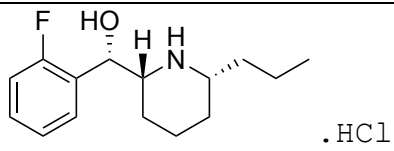
[0688] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 6,74 - 6,70 (m, 1H), 5,02 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,34 - 3,27 (m, 1H, sobreposto com MeOD), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,91 - 1,83 (m,

1H), 1,79 - 1,58 (m, 3H), 1,57 - 1,28 (m, 6H), 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

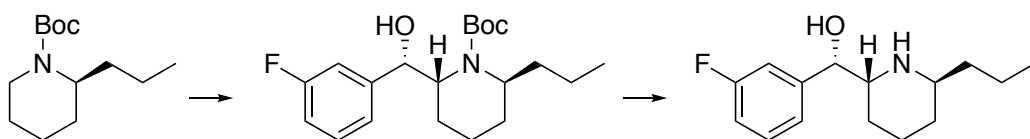
[0689] Os compostos da Tabela 1 foram obtidos de acordo com os procedimentos descritos nos Exemplos 1, 13 e 14 utilizando o brometo de fenilmagnésio adequadamente substituído.

TABELA 1

<i>Exemplo</i> 15	
<i>(R)-(4-Fluorofenil)((2R,6R)-6-propilpiperidin-2-yl)metanol</i>	
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 4,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 1,90 (br s, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,62 (m, 1H), 1,42 - 1,19 (m, 6H), 1,15 - 1,06 (m, 1H), 1,06 - 0,93 (m, 1H), 0,94 - 0,86 (m, 3H).	
<i>Exemplo</i> 16	
<i>(R)-(2-Fluorofenil)((2R,6R)-6-propilpiperidin-2-yl)metanol</i>	
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,35 - 7,29 (m, 2H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 4,57 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,76 (ddd, J = 10,7, 4,9, 2,7 Hz, 1H), 2,55 - 2,49 (m, 1H), 1,80 - 1,73	

(m, 1H), 1,64 - 1,56 (m, 1H), 1,47 - 1,42 (m, 1H), 1,35 - 1,20 (m, 5H), 1,23 - 1,06 (m, 1H), 1,00 - 0,91 (m, 1H), 0,90 - 0,85 (m, 3H)	
Exemplo 17	
Cloridrato de (S)-(2-fluorofenil)((2R,6R)-6-propilpiperidin-2-il)metanol	
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 10,22 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,58 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 1H), 7,10 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,53 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,39 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 3,12 (q, J = 11,2 Hz, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 1,99 - 1,72 (m, 4H), 1,61 - 1,23 (m, 5H), 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	

EXEMPLO 18: (S)-(3-FLUOROFENIL)((2R,6S)-6-PROPILPÍPERIDIN-2-IL)METANOL

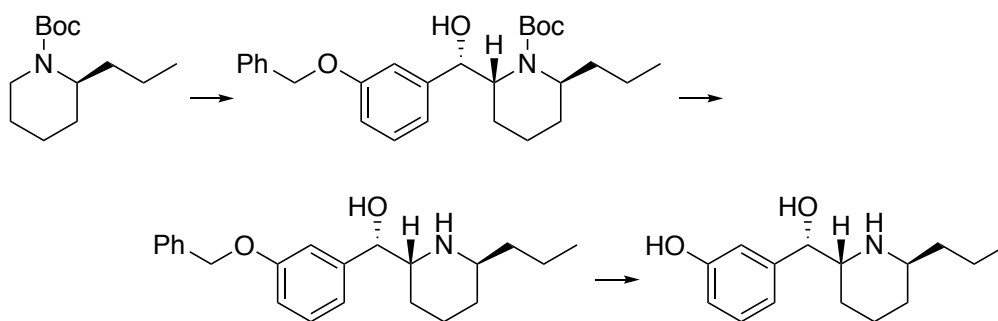


[0690] O composto do título foi obtido a partir de (S)-2-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butil e 3-fluorobenzaldeído, conforme descrito no Exemplo 2, primeiro isolando o intermediário (2R,6S)-2-((S)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-6-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila na etapa de purificação

cromatográfica descrita no Exemplo 2, Etapa (b) seguida da remoção do grupo de proteção conforme descrito no Exemplo 2, Etapa (c).

[0691] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 6,98 - 6,93 (m, 1H), 4,95 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,60 (br s, 2H), 3,23 - 3,17 (m, 1H), 3,11 - 3,07 (m, 1H), 1,74 - 1,61 (m, 2H), 1,60 - 1,54 (m, 1H), 1,53 - 1,41 (m, 5H), 1,32 - 1,18 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

EXEMPLO 19: CLORIDRATO DE 3-((R)-HIDRÓXI((2R,6R)-6-PROPILPIPERIDIN-2-IL)METIL)FENOL

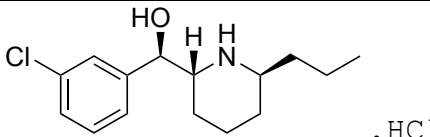


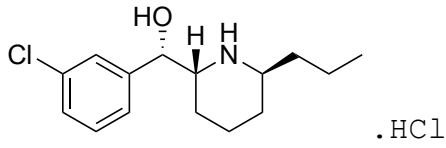
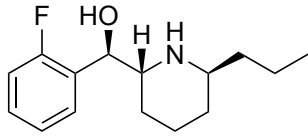
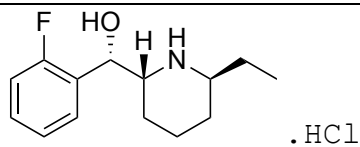
[0692] O composto do título foi obtido de acordo com o Exemplo 2 a partir de (S)-2-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila e 3-benziloxibenzaldeído. O intermediário (2R,6S)-2-((S)-((3-(benziloxi)fenil)(hidroxi)metil)-6-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila foi isolado durante a etapa de purificação cromatográfica e os grupos protetores foram novamente removidos como descrito no Exemplo 1, Etapa (d) e Exemplo 5, Etapa (c).

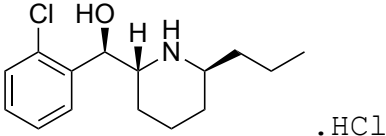
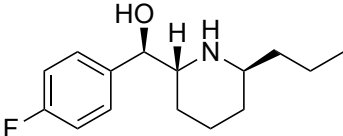
[0693] ^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 7,43 – 7,33 (m, 1H), 7,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 2H), 4,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,67 – 3,49 (m, 2H), 1,90 – 1,66 (m, 6H), 1,69 – 1,51 (m, 2H), 1,46 – 1,23 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

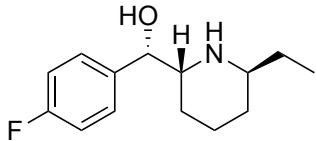
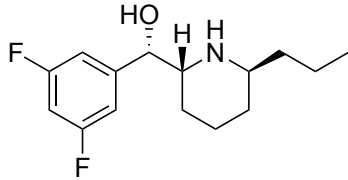
[0694] Os compostos na Tabela 2 foram obtidos de acordo com os procedimentos descritos nos Exemplos 2 e 18 usando os benzaldeídos adequadamente substituídos. Quando os compostos do título são os sais de cloridrato são obtaine por dissolução da base livre em Et_2O seguida de precipitação por adição de HCl (2M em Et_2O).

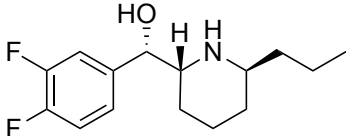
TABELA 2

Exemplo 20	
Cloridrato de (R)-(3-clorofenil)((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol	
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,28 (br s, 1H), 8,77 (br s, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 3H), 5,68 (br s, 1H), 4,97 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,70 – 3,60 (m, 1H), 3,46 – 3,35 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 2H), 1,68 – 1,59 (m, 2H), 1,58 – 1,48 (m, 2H), 1,50 – 1,38 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	

Exemplo 21	
Cloridrato de (S)-(3-clorofenil) ((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol	
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,81 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,50 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 3H), 5,94 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,81 - 5,68 (m, 1H), 3,86 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,31 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,86 - 1,67 (m, 3H), 1,64 - 1,55 (m, 1H), 1,51 - 1,30 (m, 4H), 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	
Exemplo 22	
(R)-(2-Fluorofenil) ((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol	
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,50 (td, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,17 - 7,13 (m, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 5,04 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,93 - 2,88 (m, 1H), 2,87 - 2,81 (m, 1H), 2,42 (br s, 2H), 1,76 - 1,55 (m, 3H), 1,47 - 1,28 (m, 6H), 1,19 - 1,07 (m, 1H), 0,97 - 0,89 (m, 3H) .	
Exemplo 23	

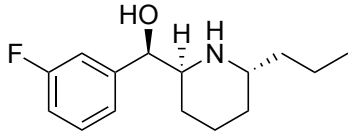
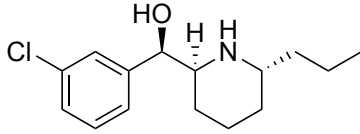
Cloridrato de (S)-(2-fluorofenil)((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol	
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 10,00 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 8,61 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 7,63 (td, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 7,14 (td, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 6,99 (ddd, $J = 10,5, 8,1, 1,2$ Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,79 (br s, 1H), 3,86 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 3,57 – 3,43 (m, 1H), 2,19 – 1,99 (m, 2H), 1,85 – 1,65 (m, 3H), 1,65 – 1,53 (m, 1H), 1,53 – 1,35 (m, 3H), 1,33 – 1,26 (m, 1H), 1,00 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).	
Exemplo 24	
(R)-(2-Clorofenil)((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol	
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,13 (br s, 1H), 8,86 (br s, 1H), 7,72 (dd, $J = 7,6, 1,9$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 5,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,52 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,67 (br s, 1H), 3,57 (br s, 1H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,84 – 1,56 (m, 5H), 1,55 – 1,41 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).	
Exemplo 25	

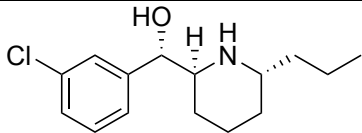
<i>(R)-(4-Fluorofenil) ((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol</i>	
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,06 – 6,97 (m, 2H), 4,59 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 2,86 – 2,74 (m, 2H), 2,64 (br s, 2H), 1,74 – 1,65 (m, 1H), 1,65 – 1,55 (m, 2H), 1,47 – 1,23 (m, 6H), 1,19 – 1,07 (m, 1H), 0,95 – 0,89 (m, 3H).	
Exemplo 26	
<i>Cloridrato de (S)-(4-fluorofenil) ((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol</i>	
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 9,79 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,06 – 6,96 (m, 2H), 5,83 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,79 – 5,72 (m, 1H), 3,84 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,29 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,17 – 1,94 (m, 2H), 1,80 – 1,60 (m, 3H), 1,64 – 1,54 (m, 1H), 1,50 – 1,31 (m, 4H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	
Exemplo 27	
<i>Acetato de (S)-(3,5-difluorofenil) ((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol</i>	

¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 6,92 – 6,83 (m, 2H), 6,66 (tt, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 5,52 (s, 3H), 5,05 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 3,42 – 3,37 (m, 1H), 3,13 (dt, J = 11,4, 3,3 Hz, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,80 – 1,69 (m, 2H), 1,67 – 1,54 (m, 4H), 1,51 – 1,43 (m, 1H), 1,38 – 1,27 (m, 3H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	
Exemplo 28	
<i>(S)-(3,4-Difluorofenil)((2R,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol</i>	
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,26 – 7,21 (m, 1H), 7,16 – 7,04 (m, 2H), 5,23 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,34 (br s, 2H), 3,49 – 3,43 (m, 1H), 3,16 (dt, J = 10,9, 3,3 Hz, 1H), 1,89 – 1,74 (m, 2H), 1,66 – 1,56 (m, 4H), 1,52 – 1,42 (m, 1H), 1,39 – 1,25 (m, 3H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	

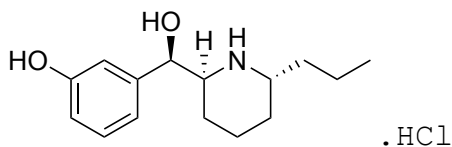
[0695] Os compostos na Tabela 3 foram obtidos de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 2 usando os benzaldeídos adequadamente substituídos. Quando os compostos do título são os sais de cloridrato que são obtidos por dissolução da base livre em Et₂O seguida de precipitação por adição de HCl (2M em Et₂O).

TABELA 3

Exemplo 29	
Cloridrato de (R)-(3-fluorofenil)((2S,6R)-6-propilpiperidin-2-il)metanol	
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,82 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 8,52 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 6,97 – 6,92 (m, 1H), 5,93 (br s, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,86 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 3,39 – 3,27 (m, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 2,07 – 1,94 (m, 1H), 1,83 – 1,64 (m, 3H), 1,64 – 1,54 (m, 1H), 1,51 – 1,30 (m, 4H), 1,00 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H)	
Exemplo 30	
Cloridrato de (R)-(3-clorofenil)((2S,6R)-6-propilpiperidin-2-il)metanol	
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,82 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 8,52 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,86 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,31 (t, $J = 11,8$ Hz, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 2,07 – 1,94 (m, 1H), 1,82 – 1,65 (m, 3H), 1,65 – 1,54 (m, 1H), 1,51 – 1,29 (m, 4H), 1,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H)	

Exemplo 31	
<i>(S)-(3-Clorofenil)((2S,6R)-6-propilpiperidin-2-il)metanol</i>	
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37 - 7,35 (m, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 3H), 4,56 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,41 (br s, 1H), 2,84 - 2,74 (m, 2H), 1,73 - 1,65 (m, 1H), 1,65 - 1,58 (m, 2H), 1,47 - 1,23 (m, 7H), 1,20 - 1,04 (m, 1H), 0,99 - 0,86 (m, 3H)	

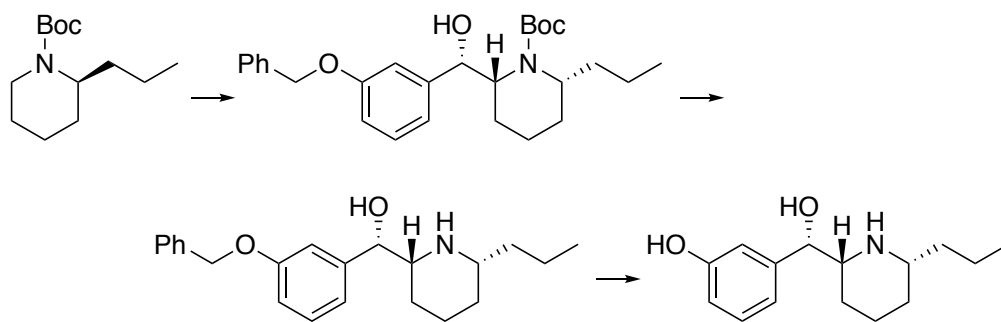
EXEMPLO 32: CLORIDRATO DE 3-((R)-HIDRÓXI((2S,6R)-6-PROPILPIPERIDIN-2-IL)METIL)FENOL



[0696] O composto do título foi preparado a partir de (R)-2-propilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila e 3-benziloxibenzaldeído, de acordo com o procedimento no Exemplo 2, Etapa (d), seguido pela remoção dos grupos protetores conforme descrito no Exemplo 2, Etapa (c) e Exemplo 5, Etapa (c), mas usando o *i*PrOH como solvente na última etapa. O sal cloridrato foi obtido por dissolução da base livre em Et_2O seguida de precipitação por adição de HCl (2M em Et_2O).

[0697] ^1H RMN (400 MHz, D_2O): 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,01 - 6,98 (m, 1H), 6,96 - 6,91 (m, 2H), 4,94 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 1,88 - 1,75 (m, 4H), 1,75 - 1,66 (m, 2H), 1,66 - 1,55 (m, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 1H), 1,34 - 1,22 (m, 1H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

EXEMPLO 33: CLORIDRATO DE 3-((S)-HIDRÓXI((2S,6R)-6-PROPILPIPERIDIN-2-IL)METIL)FENOL



[0698] O composto do título foi preparado a partir de (R)-2-propilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butila e 3-benziloxibenzaldeído, de acordo com o procedimento no Exemplo 2, Etapa (b), seguido pela remoção dos grupos de proteção Boc, como descrito no Exemplo 2, Etapa (c). O grupo benziloxi foi então removido adicionando Pd-C (10%, 52 mg, 0,049 mmol) e trietilsilano (390 μl , 2,44 mmol) a uma solução do intermediário (S)-3-(benziloxi)fenil((2R,6R)-6-propilpiperidin-2-il)metanol (83 mg, 0,24 mmol) em MeOH (4 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min, filtrada através de Celite, concentrada e purificada

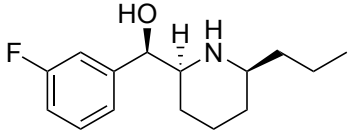
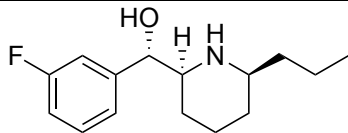
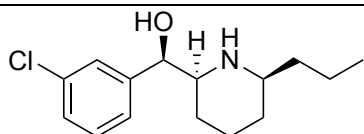
por cromatografia. O resíduo foi dissolvido em MeOH (1 ml), filtrado através de Celite e concentrado. O resíduo foi dissolvido em E₂O (10 ml) e HCl (2 M em E₂O, 147 µl, 0,29 mmol) foi adicionado gota a gota. A mistura foi agitada a rt durante 15 min, filtrou-se, lavou-se com E₂O e secou-se ao ar para fornecer o composto do título (60 mg, 86%).

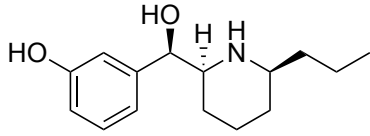
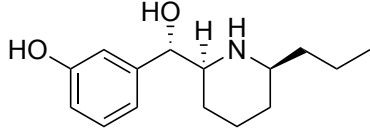
[0699] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,25 - 7,20 (m, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 2H), 6,81 - 6,77 (m, 1H), 4,75 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 1H), 1,84 - 1,61 (m, 5H), 1,61 - 1,55 (m, 1H), 1,55 - 1,39 (m, 3H), 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

EXEMPLOS 34 A 38

[0700] Os compostos do título na Tabela 4 foram preparados a partir de *terc*-butil (2*S*,6*S*)-2-formil-6-propilpiperidina-1-carboxilato [preparado de acordo com o procedimento nos Exemplos 1 (a) e (b) a partir de (S)-2-propilpiperidina-1-carboxilato] de *terc*-butila e o brometo de fenilmagnésio adequadamente substituído de acordo com o procedimento no Exemplo 1, Etapas (c) e (d). Para os Exemplos 37 e 38, o grupo de proteção benzílico foi removido de acordo com o procedimento no Exemplo 33. Os sais de cloridrato foram obtidos por dissolução da base livre em Et₂O seguida de precipitação por adição de HCl (2M em Et₂O).

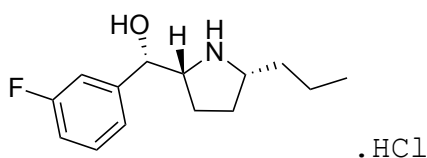
TABELA 4

<i>Exemplo</i> 34	
<i>Cloridrato de (R)-(3-fluorofenil)((2S,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol</i>	
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 10,04 (br s, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 3H), 6,94 – 6,88 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,35 (br s, 1H), 3,28 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,17 – 3,04 (m, 1H), 2,08 – 1,98 (m, 1H), 1,97 – 1,91 (m, 1H), 1,90 – 1,79 (m, 2H), 1,78 – 1,66 (m, 1H), 1,54 – 1,39 (m, 3H), 1,39 – 1,20 (m, 2H), 0,79 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	
<i>Exemplo</i> 35	
<i>Cloridrato de (S)-(3-fluorofenil)((2S,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol</i>	
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,8 – 9,60 (m, 1H), 8,15 – 7,90 (m, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 1H), 7,17 – 7,07 (m, 2H), 7,00 – 6,93 (m, 1H), 6,00 (br s, 1H), 4,96 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,34 (q, J = 10,6 Hz, 1H), 3,09 – 2,96 (m, 1H), 2,04 – 1,61 (m, 6H), 1,52 – 1,21 (m, 4H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	
<i>Exemplo</i> 36	

Cloridrato de (R)-(3-clorofenil)((2S,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol	
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 10,06 (br s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,27 (br s, 1H), 3,26 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,18 – 3,04 (m, 1H), 2,08 – 1,99 (m, 1H), 1,98 – 1,91 (m, 1H), 1,91 – 1,80 (m, 2H), 1,78 – 1,66 (m, 1H), 1,53 – 1,40 (m, 3H), 1,40 – 1,21 (m, 2H), 0,80 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	
Exemplo 37	
(R)-(3-Hidroxifenil)((2S,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol	
¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 – 6,76 (m, 2H), 6,74 – 6,69 (m, 1H), 4,85 (br s, 3H), 4,54 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,78 – 2,69 (m, 1H), 2,54 – 2,43 (m, 1H), 1,85 – 1,74 (m, 1H), 1,71 – 1,57 (m, 2H), 1,36 – 1,11 (m, 6H), 1,04 – 0,93 (m, 1H), 0,79 (t, J = 7,0 Hz, 3H)	
Exemplo 38	
Cloridrato de (S)-(3-hidroxifenil)((2S,6S)-6-propilpiperidin-2-il)metanol	

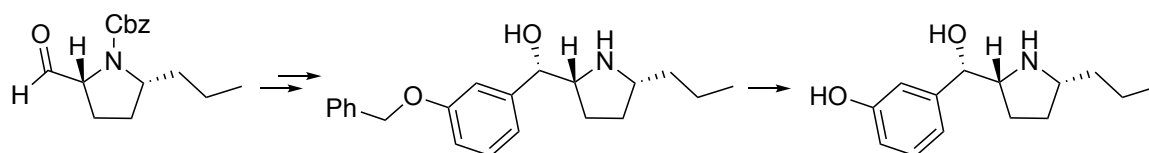
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,25 – 7,19 (m, 1H), 6,89 – 6,84 (m, 2H), 6,81 – 6,77 (m, 1H), 4,46 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,24 – 3,16 (m, 1H), 3,14 – 3,05 (m, 1H), 2,12 – 2,04 (m, 1H), 1,90 – 1,80 (m, 2H), 1,64 – 1,47 (m, 3H), 1,47 – 1,25 (m, 4H), 1,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

EXEMPLO 39: CLORIDRATO DE (S)-(3-FLUOROFENIL)((2R,5R)-5-PROPILPIRROLIDIN-2-IL)METANOL



[0701] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 7. O intermediário (2R,5R)-2-((S)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila intermediário foi obtido na purificação cromatográfica no Exemplo 7, Etapa (f). O sal cloridrato foi obtido por dissolução da base livre em Et_2O seguida de precipitação por adição de HCl (2M em Et_2O).

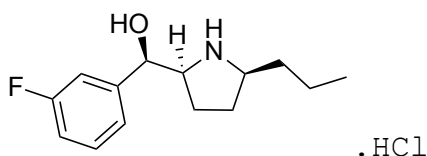
EXEMPLO 40: 3-((S)-HIDRÓXI((2R,5R)-5-PROPILPIRROLIDIN-2-IL)METIL)FENOL



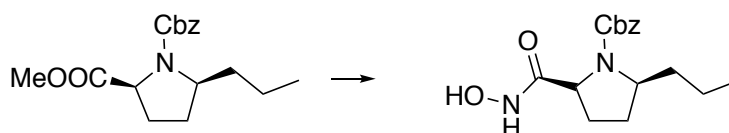
[0702] O composto título foi preparado de acordo com o procedimento nos Exemplos 5 e 7. O intermediário (S)-(3-

(benziloxi)fenil) ((2*R*,5*R*)-5-propilpirrolidin-2-il)metanol foi obtido a partir da reação entre o brometo de 3-benziloxi-magnésio e o ((2*R*,5*R*)-2-formil-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila e purificação cromatográfica como descrito no Exemplo 7, Etapa (f), seguido de desbenilação de acordo com o procedimento no Exemplo 5, Etapa (c).

EXEMPLO 41: CLORIDRATO DE (R)-(3-FLUOROFENIL)((2*S*,5*S*)-5-PROPILPIRROLIDIN-2-IL)METANOL



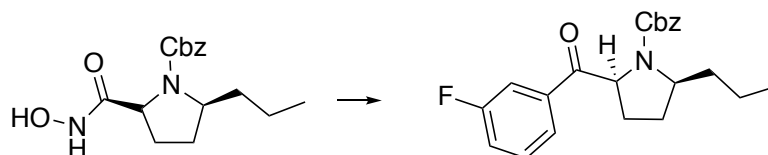
(a) ((2*R*,5*S*)-2-(hidroxicarbamoil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila



[0703] *i*PrMgCl (2M em THF, 1,35 ml, 2,69 mmol) foi adicionado gota a gota a uma mistura de ((2*S*,5*S*)-5-propilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila (preparado de acordo com os procedimentos no Exemplo 7, Etapas (a) a (c) a partir de ((*S*)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de metila) e cloridrato de *N*,*O*-dimetil-hidroxicarbamoil (197 mg, 2,02 mmol) em THF a -20 °C. A mistura foi agitada durante 20 min a -10 °C. Adicionou-se cloridrato de *N*,*O*-dimetil-hidroxicarbamoil (197 mg, 2,02 mmol) seguido de

adição gota a gota de *i*PrMgCl (2M em THF, 1,35 ml, 2,69 mmol) a -20 °C. A mistura foi agitada durante 10 min a -10 °C. NH₄Cl (aq, sat, 4 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc. Os extratos combinados foram lavados com água, salmoura, secos (Na₂SO₄), filtrados e concentrados para fornecer o composto em subtítulo (393 mg, 98 mmol, 94%) o qual foi utilizado no passo seguinte sem qualquer purificação adicional.

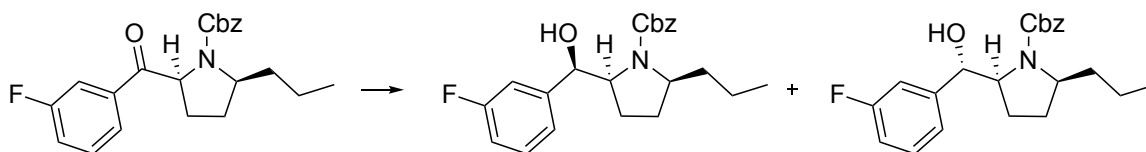
(b) (2*S*,5*S*)-2-(3-fluorobenzoyl)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila



[0704] (2*S*,5*S*)-2-(metoxi(metil)carbamoil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila (195 mg, 0,58 mmol) em THF (1,4 ml) foi adicionada a uma mistura de CeCl₃ (489 mg, 1,98 mmol) e THF (2,5 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi vigorosamente agitada à temperatura ambiente durante 1 h e resfriada em um banho de gelo. Foi adicionado gota a gota brometo de (3-fluorofenil)magnésio (1M em THF, 1,75 ml, 1,75 mmol), o banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. NH₄Cl (aq, sat, 5 ml) seguido de H₂O foram adicionados e a fase aq foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na₂SO₄), filtradas e

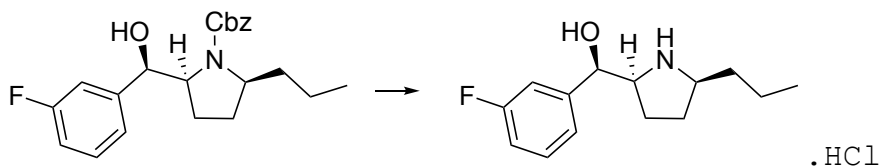
concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia para fornecer o composto do subtítulo (107 mg, 50%)

(c) (2*S*,5*S*)-2-((*R*)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila e (2*S*,5*S*)-2-((*S*)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila



[0705] NaBH₄ (15,4 mg, 0,41 mmol) foi adicionado a uma solução de (2*S*,5*S*)-2-(3-fluorobenzoil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila (100 mg, 0,271 mmol) em MeOH:THF (9:1, 6 ml) a 0 °C. O banho de gelo foi removido e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2h. H₂O foi adicionado e a camada aquosa extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia para fornecer o composto subtítulo (22 mg, 22%) e (68 mg, 68%).

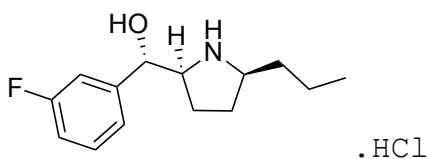
(d) cloridrato de (*R*)-(3-fluorofenil)((2*S*,5*S*)-5-propilpirrolidin-2-il)metanol



[0706] Uma mistura de (2*S*,5*S*)-2-((*R*)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila (22 mg, 0,0592 mmol), Pd-C (10%, 6,3 mg, 0,0059 mmol) e iPrOH (3 ml) foi hidrogenada (ta, 5 bar), durante 40 min e filtrada através de Celite. O filtrado foi concentrado e dissolvido em Et₂O (10 ml). HCl (2 M em Et₂O, 36 µl, 0,071 mmol) foi adicionado. Os sólidos foram recolhidos e secos para fornecer o composto do título (12 mg, 74%).

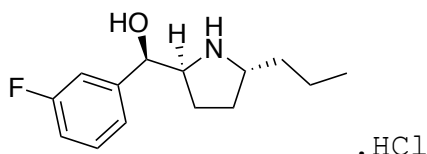
[0707] ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 5,07 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 1H), 3,70 - 3,56 (m, 1H), 2,31 - 2,16 (m, 1H), 2,13 - 1,95 (m, 2H), 1,84 - 1,61 (m, 3H), 1,48 - 1,31 (m, 2H), 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

EXEMPLO 42: CLORIDRATO DE (S)-(3-FLUOROFENIL)((2*S*,5*S*)-5-PROPILPIRROLIDIN-2-IL)METANOL

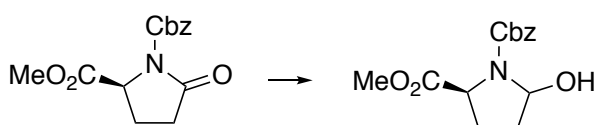


[0708] O composto do título foi preparado a partir (2*S*,5*S*)-2-((*S*)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila (ver Exemplo 41, Etapa (c), de acordo com o procedimento no Exemplo 41, Etapa (d).

EXEMPLO 43: CLORIDRATO DE (R)-(3-FLUOROFENIL)((2S,5R)-5-PROPILPIRROLIDIN-2-IL)METANOL

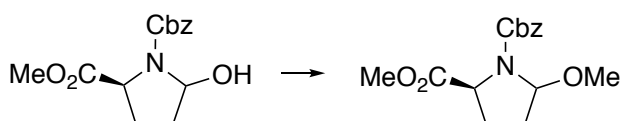


(a) (2S)-5-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila



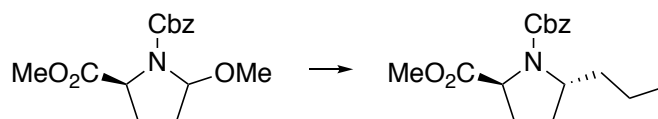
[0709] Foi adicionado trietil boro-hidreto de lítio (1,7M em THF, 1,27 ml, 2,16 mmol) a uma solução agitada de (S)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila (500 mg, 1,80 mmol) em THF (14 ml) a -78 °C. A mistura foi agitada durante 30 min a -78 °C. NaHCO₃ (aq, sat) foi adicionado e a temperatura foi deixada atingir a temperatura ambiente. Foi adicionado EtOAc e a fase aq foi extraída com EtAOC. Os extratos combinados foram lavados com água, salmoura, secos (Na₂SO₄) e concentrados para fornecer o composto em subtítulo (496 mg, 99%) o qual foi utilizado na etapa seguinte sem qualquer purificação adicional.

(b) (2S)-5-metoxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila



[0710] Foi adicionado mono-hidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (41 mg, 0,21 mmol) a uma solução agitada de 1-benzil 2-metil (2 *S*) -5-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxilato (600 mg, 2,15 mmol) em MeOH (6,5 ml) A mistura foi agitada durante a noite. NaHCO₃ (aq, sat) foi adicionado e o MeOH foi removido *in vácuo*. O resíduo foi extraído com Et₂O e as fases orgânicas combinadas foram lavou-se com salmoura, secou-se (Na₂SO₄) e concentrada para fornecer o produto em sub-título (557 mg, 88%), que foi usada na próxima etapa sem purificação adicional.

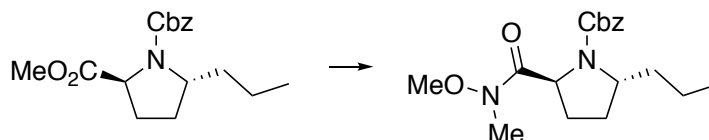
(c) (2*S*,5*R*)-5-propilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila



[0711] *n*PrMgCl (1M em THF, 8,59 ml, 8,59 mmol) foi adicionado gota a gota a uma mistura agitada de CuBr·SMe₂ (1,77 g, 8,59 mmol) em THF (16 ml) a -40 °C. Após 45 min a -40 °C, a mistura foi arrefecida a -78 °C. BF₃·OEt₂ (1,08 ml, 8,59 mmol) foi adicionado gota a gota, seguido após 30 min de agitação a -78 °C por uma solução de (2*S*)-5-metoxipirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila (557 mg, 1,90 mmol) em THF (3 ml). A mistura foi agitada durante 15 min e deixada atingir a temperatura ambiente durante 1,5 h. Uma mistura 1:1 (15 ml) de NH₄Cl (aq, sat) e NH₃ (aq, conc) foi adicionado e a mistura foi vigorosamente

agitada à temperatura ambiente durante 1h. As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída com Et₂O. Os extratos combinados foram lavados com NaHCO₃, secou-se (Na₂SO₄) e concentrou-se. O resíduo foi purificado por cromatografia para fornecer o composto do subtítulo (456 mg, 79%) contendo 8% de (2*S*,5*S*)-5-propilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila.

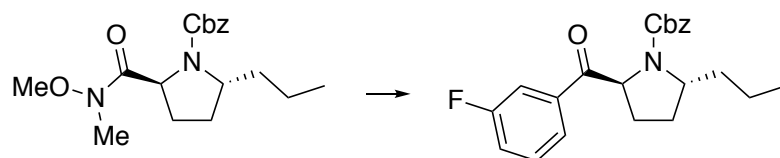
(d) (2*S*,5*R*)-2-(metoxi(metil)carbamoil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila



[0712] *i*PrMgCl (2M em THF, 1,45 ml, 2,91 mmol) foi adicionado gota a gota a uma mistura agitada de cloridrato de *N,O*-dimetil-hidroxilamina (213 mg, 2,19 mmol), (2*S*,5*R*)-5-propilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-benzil 2-metila (445 mg, 1,45 mmol) e THF (6 ml) a -20 °C. A mistura foi agitada durante 20 min a -10 °C e arrefecida a -20 °C. Outra porção de cloridrato de *N,O*- dimetil-hidroxilamina (445 mg, 1,45 mmol) foi adicionada seguida por adição gota a gota de *i*PrMgCl (2M em THF, 1,45 ml, 2,91 mmol). A mistura foi agitada durante 10 min a -10 °C. Foi adicionado NH₄Cl (aq, sat, 4 ml) e a mistura extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (Na₂SO₄), filtrou-se e concentrou-se para fornecer o produto em sub-

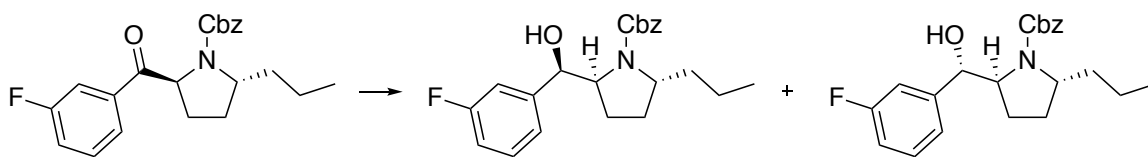
título (472 mg, 97%), o qual foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional.

(e) (2*S*,5*R*)-2-(3-fluorobenzoil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila



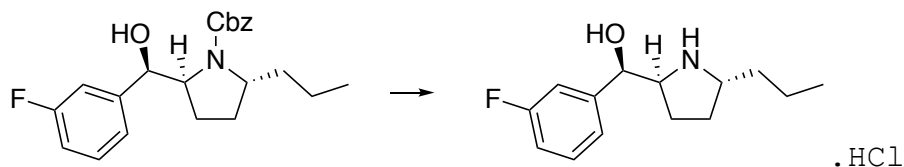
[0713] O composto do subtítulo foi preparado a partir de (2*S*,5*R*)-2-(metoxi(metil)carbamoil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato e brometo de 3-fluorofenilmagnésio, de acordo com o procedimento no Exemplo 7, Etapa (f).

(f) (2*S*,5*R*)-2-((*R*)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila e (2*S*,5*R*)-2-((*S*)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila



[0714] O composto do subtítulo foi preparado a partir de (2*S*,5*R*)-2-(3-fluorobenzoil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila de acordo com o procedimento no Exemplo 41, Etapa (c).

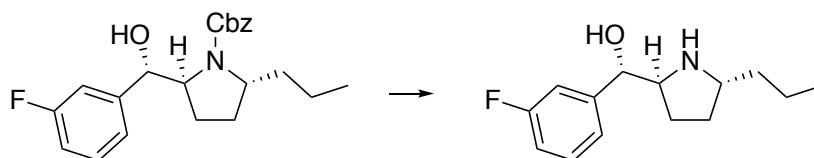
(g) cloridrato de (*R*)-(3-fluorofenil)((2*S*,5*R*)-5-propilpirrolidin-2-il)metanol



[0715] O composto do título foi preparado a partir de (2*S*,5*R*)-2-((*R*)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila de acordo com o procedimento no Exemplo 41, Etapa (d).

[0716] ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,52 – 7,43 (m, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,19 – 7,11 (m, 1H), 5,16 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 1H), 3,74 – 3,63 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,05 – 1,92 (m, 1H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,81 – 1,58 (m, 3H), 1,49 – 1,34 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

EXEMPLO 44: CLORIDRATO DE (S)-(3-FLUOROFENIL)((2*S*,5*R*)-5-PROPILPIRROLIDIN-2-IL)METANOL

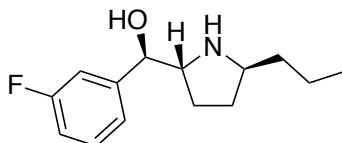


[0717] O composto do título foi preparado a partir de (2*S*,5*S*)-2-((*S*)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de benzila (ver Exemplo 43, Etapa (f)), de acordo com o procedimento no Exemplo 41, Etapa (d).

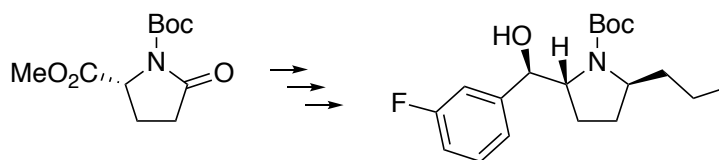
[0718] ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,52 – 7,42 (m, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 4,82 (d, $J = 8,6$

Hz, 1H, overlapping), 4.00- 3,87 (m, 1H), 3,79 - 3,66 (m, 1H), 2,33 - 2,20 (m, 1H), 1.92- 1,60 (m, 5H), 1,51 - 1,34 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

EXEMPLO 45: (R)-(3-FLUOROFENIL)((2R,5S)-5-PROPILPIRROLIDIN-2-IL)METANOL

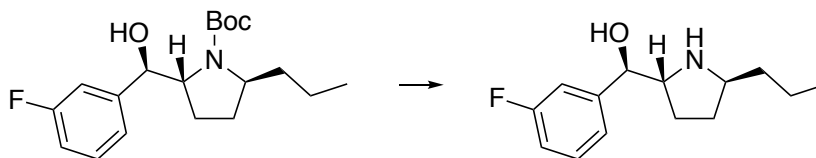


(a) (2R,5S)-2-((R)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila



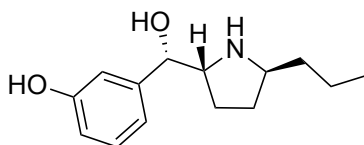
[0719] O composto do subtítulo foi preparado a partir de (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metila e brometo de 3-fluorofenilmagnésio, de acordo com os procedimentos do Exemplo 43, Etapas (a) a (f).

(b) (R)-(3-Fluorofenil)((2R,5S)-5-propilpirrolidin-2-il)metanol

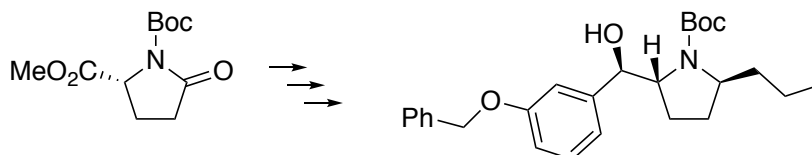


[0720] O composto do título foi preparado a partir de (2R,5S)-2-((R)-(3-fluorofenil)(hidroxi)metil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila de acordo com os procedimentos do Exemplo 2, Etapa (c).

EXEMPLO 46: 3-((R)-HIDRÓXI((2R,5S)-5-PROPILPIRROLIDIN-2-IL)METIL)FENOL

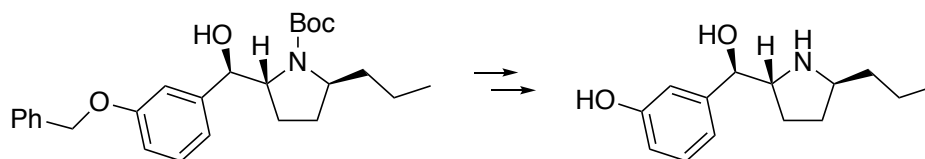


(a) (2R,5S)-2-((R)-(3-(benziloxi)fenil)(hidroxi)metil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila



[0721] O composto do subtítulo foi preparado a partir de (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metila e brometo de 3-benziloxifenilmagnésio, de acordo com os procedimentos do Exemplo 43, Etapas (a) a (f).

(b) 3-((R)-hidróxi((2R,5S)-5-propilpirrolidin-2-il)metil)fenol

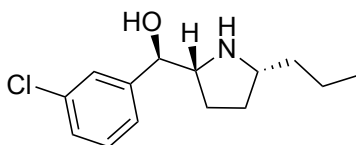


[0722] O composto do título foi preparado a partir de (2R,5S)-2-((R)-(3-(benziloxi)fenil)(hidroxi)metil)-5-propilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butila de acordo com o procedimento no Exemplo 45, Etapa (b) e Exemplo 33.

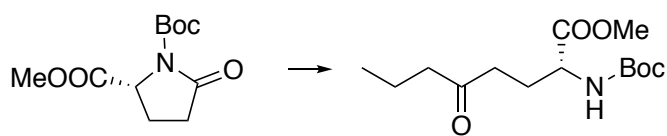
[0723] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,17 - 7,09 (m, 1H), 6,98 - 6,90 (m, 1H), 6,78 - 6,69 (m, 2H), 4,91 - 4,30 (br.

s, 3H), 4,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,47 - 3,35 (m, 1H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,71 - 1,58 (m, 1H), 1,56 - 1,42 (m, 2H), 1,42 - 1,17 (m, 4H), 0,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

EXEMPLO 47: MALEATO DE (R)-(3-CLOROFENIL)((2R,5R)-5-PROPILPÍRROLIDIN-2-IL)METANOL

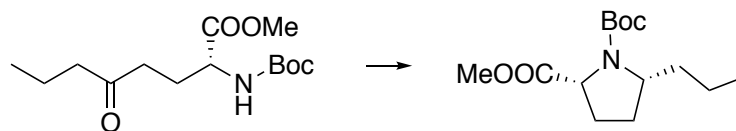


(a) (R)-2-((*tert*-butoxycarbonil)amino)-5-oxo-octanoato de metila



[0724] O composto do subtítulo foi preparado a partir de (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato e cloreto de *n*-propilmagnésio de acordo com o procedimento no Exemplo 7, Etapa (b).

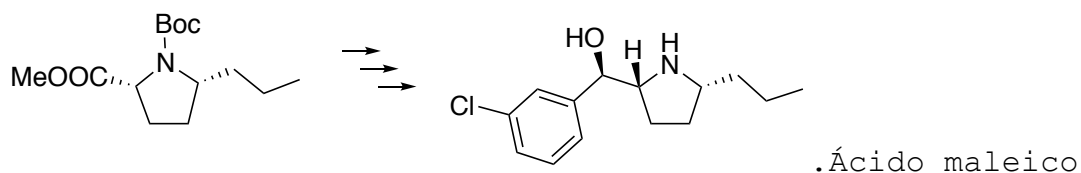
(b) (2R,5R)-5-propilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(*tert*-butil) 2-metila



[0725] Foi adicionado TFA (1,34 ml, 17,4 mmol) a uma solução de (R)-2-((*tert*-butoxycarbonil)amino)-5-oxo-octanoato de metila (500 mg, 1,74 mmol) em CH₂Cl₂ (1,5 ml) à

temperatura ambiente e a mistura foi agitada à temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi dissolvido em *i*-PrOH (97 ml) e Pd/C (10%, 93 mg, 0,087 mmol) foi adicionado. A mistura foi hidrogenada a 8 atm durante 2 h, filtrada através de Celite e concentrada. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (10 ml) e trietilamina (485 µl, 3,48 mmol) e DMAP (43 mg, 0,35 mmol) foram adicionados, seguido por Boc₂O (950 mg, 4,35 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite, em seguida, lavada com HCl (aq, 1 M) e salmoura, secou-se (Na₂SO₄) e concentrou-se. O resíduo foi purificado por cromatografia para fornecer o composto do subtítulo (422 mg, 89%).

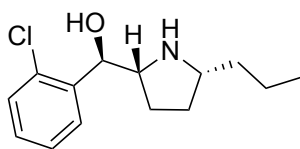
(c) Maleato de (R)-(3-clorofenil)((2R,5R)-5-propilpirrolidin-2-il)metanol



[0726] O composto do título foi preparado de acordo com os procedimentos do Exemplo 7, Etapas (d) a (f) e Exemplo 2, Etapa (c) de (2R,5R)-5-propilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metila e brometo de 3-clorofenil magnésio. O sal maleato foi preparado adicionando ácido maleico (25 mg, 0,21 mmol) em EtOAc (0,8 ml) a uma solução da base livre (42,7 mg, 0,18 mmol) em EtOAc (0,2 ml), concentração e cromatografia em fase reversa.

[0727] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,72-7,67 (m, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 1H), 6,26 - 6,23 (m, 2H), 5,31 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,58 - 3,47 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,03 - 1,63 (m, 5H), 1,52-1,37 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

EXEMPLO 48: MALEATO DE (R)-(3-CLOROFENIL)((2R,5R)-5-PROPILPIRROLIDIN-2-IL)METANOL



[0728] O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 48 a partir de (R)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metila, *n*-propilmagnésio e brometo de 3-clorofenil magnésio.

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

[0729] Os mioblastos L6 foram cultivados em meio de Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) contendo 4,5 g/l de glicose suplementada com soro fetal bovino a 10%, L-glutamina 2 mM, penicilina 50 U/ml, 50 $\mu\text{g/ml}$ e estreptomicina 10 mM HEPES. As células foram plaqueadas a 1×10^5 células por ml em placas de 24 poços. Depois de atingir 90% de confluência, as células foram cultivadas em meio contendo 2% de FBS por 7 dias, após células diferenciadas em miotubos.

EXEMPLO BIOLÓGICO 1: CAPTAÇÃO DE GLICOSE

[0730] Os miotubos L6-diferenciados foram sedentos de soro durante a noite em meio contendo 0,5% de BSA livre de ácidos graxos e estimulados com agonista, concentração final 1×10^{-5} . Após 1h 40min, as células foram lavadas com meio quente, livre de glicose ou PBS e outra porção de agonista foi adicionada ao meio livre de glicose. Após 20 min, as células foram expostas a 50 nM ^3H -2-desoxi-glicose por mais 10 min antes de serem lavadas em meio isento de glicose ou PBS geladas e lisadas em NaOH 0,2 M por 1h em 60° C. Lisado celular foi misturado com tampão de cintilação (Emulsionante segura, Perkin Elmer e a radioatividade detectada em um β -contador (Tri-Carb 2800TR, Perkin Elmer). A atividade de cada composto é comparada à do isoproterenol. Se um composto mostra atividade superior a 75% da isoproterenol, a atividade é indicada com +++; se estiver entre 75 e 50%, é indicada com ++; se estiver entre 50 e 25%, é indicado com +; se for inferior a 25%, é indicado com -.

EXEMPLO BIOLÓGICO 2: MEDIÇÃO DOS NÍVEIS INTRACELULARES DE cAMP

[0731] As células diferenciadas foram durante a noite privadas de soro e estimularam-se com agonista, concentração final 1×10^{-5} , durante 15 min em tampão de estimulação (HBSS suplementado com 1% de BSA, HEPES a 5 mM

e IBMX 1 mM, pH 7,4) O meio foi então aspirado e para finalizar a reação foram adicionados 100 µl de EtOH a 95% a cada poço de uma placa de 24 poços e as células foram mantidas a -20 °C durante a noite. O EtOH foi deixado evaporar e 500 µl de tampão de lise (1% de BSA, 5 mM de HEPES e 0,3% de Tween-20, pH 7,4) foram adicionados a cada poço antes de serem colocados em -80° C por 30 min e depois mantidos em -20° C. Os níveis intracelulares de cAMP foram detectados usando um kit cAMP de tela alfa (6760635D de Perkin Elmer). A atividade de cada composto é comparada à do isoproterenol. Se um composto mostra atividade superior a 75% da isoproterenol, a atividade é indicada com +++; se estiver entre 75 e 50%, é indicada com ++; se estiver entre 50 e 25%, é indicado com +; se for inferior a 25%, é indicado com -.

[0732] Utilizando os ensaios descritos nos Exemplos Biológicos 1 e 2, foram obtidos os seguintes resultados.

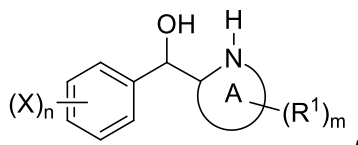
N° do composto exemplo	Exemplo biológico 1	Exemplo exemplo 2
1	+	-
2	+++	-
3	+++	-
4	++	-

5	+++	-
6	++	-
7	+++	-
8	+++	+
9	++	-
10	+++	-
11	+	-
12	++	-
13	++	-
14	+	-
15	++	-
16	++	-
17	+	-
18	++	-
19	+	-
20	+	-
21	+	-
22	++	-
23	+	-
24	+	-
25	++	-
26	+	-
27	+	-
28	+	-

29	+	-
30	+++	-
31	+	-
32	+++	-
33	++	-
34	++	-
35	+	-
36	+	-
37	++	-
38	+++	-
39	++	-
40	+	-
41	++	-
42	++	-
43	+	-
44	++	-
45	++	-
46	++	-
47	++	-
48	+++	-

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

caracterizado pelo fato de que:

o anel A representa uma heterocicloalquila de 4 a 8 membros;

cada R^1 representa, independentemente, alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais halo;

cada X representa, cada um, independentemente, halo, R^a , $-CN$, $-N_3$, $-N(R^b)R^c$, $-NO_2$, $-ONO_2$, $-OR^d$, $-S(O)_pR^e$ ou $-S(O)_qN(R^f)R^g$;

R^a representa alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de G;

cada R^b , R^c , R^d , R^e , R^f e R^g , representa, cada um, independentemente, H ou alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais grupos, independentemente selecionados a partir de G;

ou, alternativamente, qualquer um de R^b e R^c e/ou R^f e R^g podem ser ligados em conjunto para formar, juntamente com um átomo de nitrogênio ao qual os mesmos são fixados, um anel de 4 a 6 membros, cujo anel contém, opcionalmente, um

heteroátomo adicional, e cujo anel é, opcionalmente, substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados a partir de halo, alquila C₁₋₃ opcionalmente substituída por um ou mais halo, e =O;

G representa halo, -CN, -N(R^{a1})R^{b1}, -OR^{c1}, -S(O)_pR^{d1}, -S(O)_qN(R^{e1})R^{f1} ou =O;

cada R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{e1} e R^{f1} representa, independentemente, H ou alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída por um ou mais halo;

ou, alternativamente, qualquer um dos R^{a1} e R^{b1} e/ou R^{e1} e R^{f1} podem ser ligados em conjunto para formar, juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados, um anel de 4 a 6 membros, cujo anel contém, opcionalmente, um heteroátomo adicional e cujo anel é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados independentemente a partir de halo, alquila C₁₋₃ opcionalmente substituída por um ou mais halos e =O;

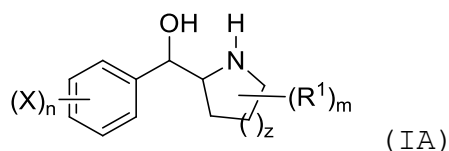
m representa 0 a 9;

n representa 0 a 5;

cada p representa, independentemente, 0, 1 ou 2; e

cada q representa, independentemente, 1 ou 2.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que é um composto de Fórmula IA



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

R^1 , X e n são conforme definidos na reivindicação 1;

z representa 0 a 2; e

quando z representar 0, então, m representará 0 a 5, ou quando z representar 1, então, m representará 0 a 7 ou quando z representar 2, então, m representará 0 a 9.

3. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizado** pelo fato de que R^1 representa alquila C_{1-6} opcionalmente substituída por um ou mais F.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que R^1 representa alquila C_{2-6} .

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado** pelo fato de que R^1 representa etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, *terc*-butila, 2-pentila, ciclopentila, -CH₂-ciclopropila, *n*-hexila ou ciclo-hexila.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que R^1 representa *n*-propila.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que:

z representa 0;

m representa 0 a 4; e

cada R^1 representa, independentemente, metila, etila ou n -propila.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de que m representa 1 e o grupo R^1 está localizado na posição 4.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que:

z representa 1;

m representa 0 a 6; e

cada R^1 representa, independentemente, metila, etila ou n -propila.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, **caracterizado** pelo fato de que m representa 1 e o grupo R^1 está localizado na posição 5.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que:

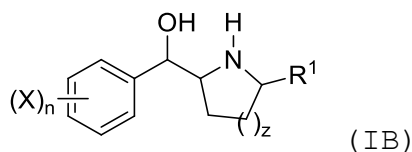
z representa 2;

m representa 0 a 8; e

cada R^1 representa, independentemente, metila, etila ou n -propila.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** pelo fato de que m representa 2 e o grupo R¹ está localizado na posição 6.

13. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado** pelo fato de que o composto é um composto de Fórmula IB



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que R¹, X, n e z são conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 12.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizado** pelo fato de que:

cada X representa, independentemente, halo, R^a, -CN, -N₃, -N(R^b)R^c, -NO₂ ou OR^d, em que R^a representa alquila C₁₋₄ opcionalmente substituída por um ou mais F, e R^b, R^c e R^d, cada um, independentemente, representam H ou alquila C₁₋₄ opcionalmente substituída por um ou mais F.

15. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizado** pelo fato de que cada X representa, independentemente, F, Cl, R^a, -NH₂ ou -OH, em que R^a representa alquila C₁₋₂ opcionalmente substituída por um ou mais F.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizado** pelo fato de que cada X representa, independentemente, F, Cl, -NH₂, -CF₃ ou -OH.

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizado** pelo fato de que n representa 0, 1, 2 ou 3.

18. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado** pelo fato de que n representa 0 a 3 e cada X representa, independentemente, F, Cl, -NH₂, -CF₃ ou -OH.

19. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **caracterizado** pelo fato de que n representa 0 a 3 e cada X representa, independentemente, F, -NH₂ ou -OH.

20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado** pelo fato de que os grupos X estão localizados nas posições 3, 4 e 5.

21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado** pelo fato de que n representa 0 a 2 e cada X representa, independentemente, F, Cl, -NH₂ ou -OH.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17 ou 21, **caracterizado** pelo fato de que n representa 0 a 2 e cada X representa, independentemente, F ou -OH.

23. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 ou 22, **caracterizado** pelo fato de que os grupos X estão localizados nas posições 3 e 4 ou nas posições 3 e 5.

24. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, **caracterizado** pelo fato de que n representa 0 ou 1.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** pelo fato de que X representa F, Cl, R^a ou -OH, em que R^a representa alquila C₁₋₂ opcionalmente substituída por um ou mais F.

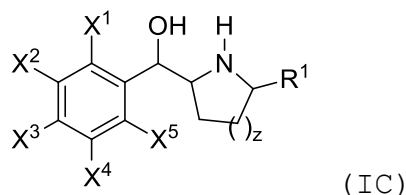
26. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 ou 25, **caracterizado** pelo fato de que X representa F ou -OH.

27. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 26, **caracterizado** pelo fato de que X está localizado nas posições 3 ou 4.

28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 27, **caracterizado** pelo fato de que X está localizado na posição 3 e representa F ou -OH.

29. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 28, **caracterizado** pelo fato de que X está localizado na posição 4 e representa F ou -OH.

30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, **caracterizado** pelo fato de que é um composto de Fórmula IC



em que:

R^1 e z são conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 29; e

Cada X^1 , X^2 , X^3 , X^4 e X^5 representa, independentemente, H ou X, em que X é conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 29.

31. Composto, de acordo com a reivindicação 30, **caracterizado** pelo fato de que:

cada um de X^1 e X^5 representa H, F ou Cl; e

cada um de X^2 , X^3 e X^4 representa, independentemente, H, halo, R^a , $-CN$, $-N_3$, $-N(R^b)R^c$, $-NO_2$ ou $-OR^d$; em que R^a representa alquila C_{1-4} opcionalmente substituída por um ou mais F, R^b , R^c e R^d , cada um, independentemente, representa H ou alquila C_{1-4} opcionalmente substituída por um ou mais F.

32. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 ou 31, **caracterizado** pelo fato de que:

cada um de X^1 , X^2 e X^5 representa H; e

cada um de X^3 e X^4 representa, independentemente, H, halo, R^a , -CN, -NH₂ ou -OH, em que R^a representa alquila C₁₋₂ opcionalmente substituída por um ou mais F.

33. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 32, **caracterizado** pelo fato de que:

cada um de X^1 , X^2 e X^5 representa H; e

X^3 e X^4 representam, independentemente, H, halo, -NH₂, -CN ou -OH.

34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 33, **caracterizado** pelo fato de que:

cada um de X^1 , X^2 e X^5 representa H; e

cada um de X^3 e X^4 representa, independentemente, H, halo, -NH₂ ou -OH.

35. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 34, **caracterizado** pelo fato de que:

cada um de X^1 , X^2 e X^5 representa H; e

cada um de X^3 e X^4 representa, independentemente, H, F, Cl, -NH₂ ou -OH.

36. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 35, **caracterizado** pelo fato de que:

cada um de X^1 , X^2 e X^5 representa H; e

cada um de X^3 e X^4 representa, independentemente, H, F ou -OH.

37. Composto, de acordo com a reivindicação 30 ou 31, **caracterizado** pelo fato de que:

cada um de X^1 e X^5 representa H;

cada um de X^2 e X^4 representa, independentemente, halo, R^a , -CN, $-N_3$, $-N(R^b)R^c$, $-NO_2$ ou $-OR^d$; em que R^a representa alquila C_{1-4} opcionalmente substituída por um ou mais F, e R^b , R^c e R^d , cada um, independentemente, representam H ou alquila C_{1-4} opcionalmente substituída por um ou mais F; e

X^3 representa H, halo, R^a , -CN, $-N_3$, $-N(R^b)R^c$, $-NO_2$ ou $-OR^d$; em que R^a representa alquila C_{1-4} opcionalmente substituída por um ou mais F e R^b , R^c e R^d , cada um, independentemente, representa H ou alquila C_{1-4} opcionalmente substituída por um ou mais F.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 37, **caracterizado** pelo fato de que:

cada um de X^1 e X^5 representa H;

cada um de X^2 e X^4 representa, independentemente, F, Cl, R^a ou OR^d ; em que R^a representa alquila C_{1-2} opcionalmente substituída por um ou mais F, e R^d representa H ou C_{1-2} alquila opcionalmente substituída por um ou mais F; e

X^3 representa H, $-N(R^b)R^c$ ou $-OR^d$; em que cada um dentre R^b , R^c e R^d representa, independentemente, H ou alquila C_{1-2} opcionalmente substituída por um ou mais F.

39. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 ou 38, **caracterizado** pelo fato de que:

cada um de X^1 e X^5 representa H;

cada um de X^2 e X^4 representa, independentemente, F, Cl, $-CF_3$ ou $-OH$; e

X^3 representa H, $-NH_2$ ou $-OH$.

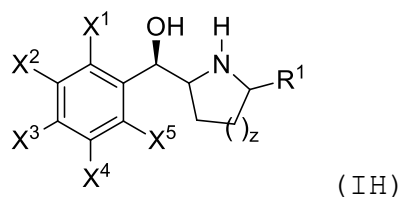
40. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 37 a 39, **caracterizado** pelo fato de que:

cada um de X^1 e X^5 representa H;

cada um de X^2 e X^4 representa, independentemente, F ou $-OH$; e

X^3 representa H ou $-OH$.

41. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 40, **caracterizado** pelo fato de que é um composto de Fórmula IH



em que X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , R^1 e z são conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 40.

42. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 41, **caracterizado** pelo fato de que z representa 1.

43. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 41, **caracterizado** pelo fato de que z representa 2.

44. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que é selecionado a partir da lista que consiste em:

3-fluorofenil(6-propilpiperidin-2-il)metanol

3,5-difluorofenil(6-propilpiperidin-2-il)metanol

3,4-difluorofenil(6-propilpiperidin-2-il)metanol

3-(hidroxi(6-propilpiperidin-2-il)metil)fenol

3-fluorofenil(5-propilpirrolidin-2-il)metanol

3-(hidroxi(5-propilpirrolidin-2-il)metil)fenol

3-(hidroxi(5-metilpirrolidin-2-il)metil)fenol

5-metilpirrolidin-2-il(fenil)metanol

e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

45. Composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que é para ser usado em medicina.

46. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, e, opcionalmente, um ou mais adjuvantes, diluentes e/ou carreadores farmacêuticamente aceitáveis.

47. Composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que é para uso no

tratamento de hiperglicemia ou um distúrbio com características de hiperglicemia.

48. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, **caracterizado** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de hiperglicemia ou um distúrbio com características de hiperglicemia.

49. Método para tratar hiperglicemia ou um distúrbio com características de hiperglicemia **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar a um paciente em necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

50. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que é para uso no tratamento de hiperglicemia, um distúrbio com características de hiperglicemia que compreende um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, e, opcionalmente, um ou mais adjuvantes, diluentes e/ou carreadores farmaceuticamente aceitáveis.

51. Composto ou composição para uso, método ou uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 45 a 50, **caracterizado** pelo fato de que o tratamento é de diabetes tipo 2.

52. Composto ou composição para uso, método ou uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 45 a 51, **caracterizado** pelo fato de que a hiperglicemia ou distúrbio com características de hiperglicemia é, ou se configura pelo paciente que apresenta resistência severa à insulina.

53. Composto ou composição para uso, método ou uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 45 a 50 ou 52, **caracterizado** pelo fato de que o distúrbio com características de hiperglicemia é selecionado a partir do grupo que consiste em síndrome de Rabson-Mendenhall, síndrome de Donohue (hanseníase), Síndromes Tipo A e Tipo B de resistência à insulina, nas síndromes de HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistência à insulina e acantose nigricans), pseudoacromegalia e lipodistrofia.

54. Produto combinado **caracterizado** pelo fato de que compreende:

(a) um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44; e

(b) um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento de hiperglicemia ou um distúrbio com características de hiperglicemia,

em que cada um dos componentes (a) e (b) é formulado em mistura, opcionalmente com um ou mais adjuvantes, diluentes ou carreadores farmacologicamente aceitáveis.

55. Kit de peças **caracterizado** pelo fato de que compreende:

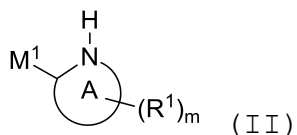
(a) uma composição farmacêutica que compreende um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44; e, opcionalmente, um ou mais adjuvantes, diluentes e/ou carreadores farmacêuticamente aceitáveis, e

(b) um ou mais outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento de hiperglicemia ou um distúrbio com características de hiperglicemia, opcionalmente, em mistura com um ou mais adjuvantes, diluentes ou carreadores farmacêuticamente aceitáveis,

em que os componentes (a) e (b) são, cada um, fornecidos sob uma forma que é adequada para administração simultânea.

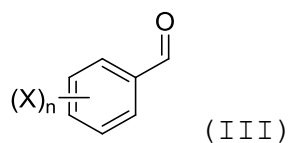
56. Processo para preparar um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 44, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, **caracterizado** pelo fato de que compreende as etapas de:

(i) reagir um composto de Fórmula II



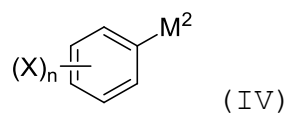
em que m , R^1 e o anel A são conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 49, e em que M^1 representa

um metal ou haleto de metal adequado, com um composto de
Fórmula III

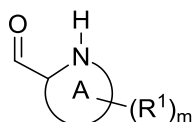


em que n e X são conforme definidos em qualquer uma das
reivindicações 1 a 49, sob condições conhecidas pelos
versados na técnica;

(ii) reagir um composto de Fórmula IV

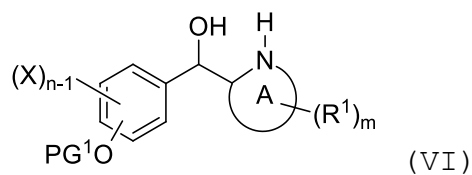


em que n e X são conforme definidos em qualquer uma das
reinvidicações 1 a 55 e em que M² representa um metal ou
haleto de metal adequado, com um composto de Fórmula V



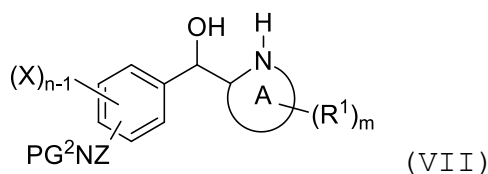
em que m, R¹ e o anel A são conforme definido no presente
documento, sob condições conhecidas pelos versados na
técnica;

(iii) para compostos em que pelo menos um X está presente
e representa -OH, desproteção de um composto de Fórmula VI



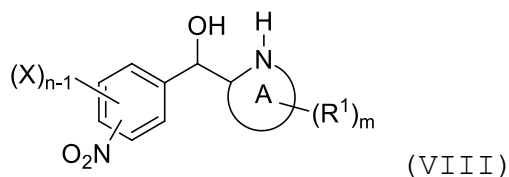
em que n , m e R^1 são conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 49, e PG^1 representa um grupo de proteção adequado, conforme conhecido pelos versados na técnica, sob condições conhecidas pelos versados na técnica;

(iv) para compostos em que pelo menos um X está presente e representa NH_2 , desproteção de um composto de Fórmula VII



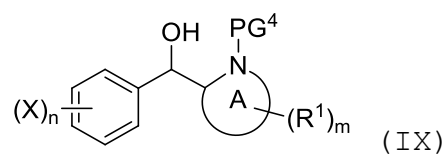
em que n , m , X e R^1 são conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 49, e Z representa H ou PG^3 , em que cada um dentre PG^2 e PG^3 representa um grupo de proteção adequado, conforme conhecido pelos versados na técnica, sob condições conhecidas pelos versados na técnica;

(v) para os compostos em que pelo menos um X está presente e representa NH_2 , redução de um composto de Fórmula VIII



em que n , X e R^1 são conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 49, sob condições conhecidas pelos versados na técnica; ou

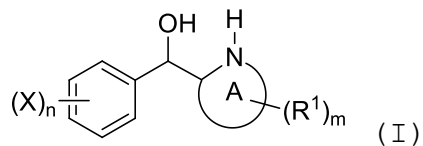
(vi) desproteção de um composto de Fórmula IX



em que n , m , X e R^1 são conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 49, e PG^4 representa um grupo de proteção adequado, conforme conhecido pelos versados na técnica, sob condições conhecidas pelos versados na técnica.

Resumo da Patente de Invenção para: **"AMINAS BETA-HIDRÓXI
HETEROCÍCLICAS E SEU USO NO TRATAMENTO DE HIPERGLICEMIA"**

Trata-se de um composto de Fórmula I



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que X, R¹, o anel A, m e n têm os significados conforme fornecido no relatório descritivo.

