(11) Número de Publicação: **PT 2046791 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 471/08 (2007.10) ***A61K 31/46*** (2007.10)
A61P 3/04 (2007.10) ***A61P 3/10*** (2007.10)
A61P 9/10 (2007.10) ***A61P 19/10*** (2007.10)
A61P 25/28 (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2007.06.26**

(30) Prioridade(s): **2006.06.27 FR 0605785**
2007.01.25 FR 0700507

(43) Data de publicação do pedido: **2009.04.15**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.03.24**
119/2010

(73) Titular(es):
SANOFI-AVENTIS
174 AVENUE DE FRANCE 75013, PARIS **FR**

(72) Inventor(es):
MICHEL ALETRU **FR**
ALAIN BRAUN **FR**
CLAUDIE NAMANE **FR**
OLIVIER VENIER **FR**
CHRISTOPHE PHILIPPO **FR**

(74) Mandatário:
PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE UREIAS DE TROPANO, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO EM TERAPÊUTICA**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE UREIAS DE TROPANO, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO EM TERAPÊUTICA"

A presente invenção refere-se a derivados de ureia de tropano, à sua preparação e à sua aplicação em terapêutica. Os presentes compostos modulam a actividade da 11β-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 (11βHSD1) e são úteis para o tratamento das patologias nas quais uma tal modulação é benéfica, como no caso da síndrome metabólica ou da diabetes do tipo 2 não insulino-dependente.

A 11β-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 (11βHSD1) catalisa localmente a conversão de glucocorticóides inactivos (cortisona no homem) em glucocorticóides activos (cortisol no homem) em diferentes tecidos e órgãos, principalmente no fígado e no tecido adiposo, mas também nos músculos, nos ossos, no pâncreas, no endotélio, no tecido ocular e em determinadas partes do sistema nervoso central. A 11βHSD1 actua como um regulador da acção dos glucocorticóides nos tecidos e órgãos onde é expressa (Tomlinson *et al.*, *Endocrine Reviews* 25(5), 831-866 (2004), Davani *et al.*, *J. Biol. Chem.* 275, 34841 (2000); Moisan *et al.*, *Endocrinology*, 127, 1450 (1990)).

As patologias mais importantes nas quais intervêm os glucocorticóides e a inibição da 11βHSD1 são indicadas a seguir.

A. Obesidade, diabetes do tipo 2 e síndrome metabólica

O papel da 11βHSD1 na obesidade, na diabetes do tipo 2 e na síndrome metabólica (também conhecida sob o nome de síndrome X ou síndrome de resistência à insulina), onde os sintomas incluem a obesidade visceral, a intolerância à glucose, a resistência à insulina, a hipertensão, a diabetes do tipo 2 e a hiperlipidémia (*Reaven Ann. Rev. Med* 44, 121 (1993)), está descrito em numerosas publicações. No homem, o tratamento pela carbenoxolona (um inibidor não específico da 11βHSD1) melhora a sensibilidade à insulina em doentes voluntários magros e em diabéticos do tipo 2 (Andrews *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 285 (2003)). Além disso, os murganhos, cujo gene da 11βHSD1 foi eliminado, são resistentes à hiperglicémia induzida pelo stress e pela obesidade, mostram uma atenuação da indução de enzimas hepáticas da neoglucogénese (PEPCK e G6P) e apresentam um aumento da sensibilidade à insulina no tecido adiposo (Kotelevstev *et al.*, *Proc. Nat Acad. Sci.* 94, 14924 (1997); Morton *et al.*, *J. Biol. Chem.* 276, 41293 (2001)). Além disso, os murganhos transgénicos, em que o gene da 11βHSD1 foi sobreexpresso nos tecidos adiposos, apresentam um fenotipo semelhante ao da síndrome metabólica humana (Masuzaki *et al.*, *Science* 294, 2166 (2001)). Deve notar-se que o fenotipo observado existe sem um aumento da totalidade dos glucocorticóides circulantes, mas é induzido pelo aumento específico de glucocorticóides activos nos depósitos adiposos.

Além disso, surgiram recentemente novas classes de inibidores específicos da 11βHSD1:

- arilsulfonamidotiazoles mostraram que melhoravam a sensibilidade à insulina e reduziam o nível de glucose

no sangue de murganhos apresentando uma hiperglicémia (Barf *et al.*, *J. Med. Chem. 45*, 3813 (2002)). Ainda, num estudo recente, foi demonstrado que este tipo de compostos reduzia a ingestão de comida bem como o aumento de peso em murganhos obesos (Wang *et al. Diabetologia 49, 1333 (2006)*).

- triazoles mostraram que melhoravam a síndrome metabólica e abrandavam a progressão da aterosclerose em murganhos (Hermanowski-Vosatka *et al.*, *J. Exp. Med.* 202, 517 (2005)).

B. Cognição e demência

Os problemas cognitivos ligeiros são fenómenos comuns em pessoas idosas e podem conduzir, finalmente, à progressão da demência. Tanto no caso de animais como de humanos idosos, as diferenças inter-individuais para as funções cognitivas gerais foram relacionadas com as diferenças de exposição a longo termo aos glucocorticóides (Lupien *et al.*, *Nat. Neurosci.* 1, 69, (1998)). Além disso, a desregulação do eixo HPA (hipotálamo-pituitário-supra-renal)) que resulta na exposição crónica aos glucocorticóides de determinadas sub-regiões do cérebro, foi proposta como contribuindo para o declínio das funções cognitivas (Mc Ewen *et al.*, *Curr. Opin. Neurobiol.* 5, 205, 1995). A 11βHSD1 é abundante no cérebro e é expressa em numerosas sub-regiões incluindo o hipotálamo, o córtex frontal e o cerebelo (Sandeep *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 6734 (2004)). Os murganhos deficientes em 11βHSD1 estão protegidos contra as disfunções do hipotálamo associadas aos glucocorticóides que estão relacionados com o envelhecimento

(Yau *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 4716 (2001)). Além disso, em estudos no homem, foi demonstrado que a administração da carbenoxolona melhora a fluidez verbal e a memória verbal em pessoas idosas (Yau *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 4716 (2001), Sandeep *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 6734 (2004)). Finalmente, a utilização de inibidores selectivos da 11βHSD1 do tipo triazole mostrou que prolongavam a retenção da memória em murganhos idosos (Rocha *et al.*, Abstract 231 *ACS meeting*, Atlanta, 26-30 Março 2006).

C. Pressão intra-ocular

Os glucocorticóides podem ser utilizados por via tópica ou sistémica para uma grande variedade de patologias da oftalmologia clínica. Uma complicação particular destes tratamentos é o glaucoma induzido pela utilização de corticosteróides. Esta patologia é caracterizada pelo aumento da pressão intra-ocular (PIO). Nos casos mais graves e para as formas não tratadas, a PIO pode conduzir a uma perda do campo de visão parcial e, eventualmente, a uma perda total da visão. A PIO é o resultado de um desequilíbrio entre a produção de humor aquoso e a sua drenagem. O humor aquoso é produzido nas células epiteliais não pigmentadas e a drenagem é realizada através das células da rede trabecular. A 11βHSD1 está localizada nas células epiteliais não pigmentadas e a sua função é claramente a ampliação da actividade dos glucocorticóides nessas células (Stokes *et al.*, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41, 1629 (2000)). Esta noção é confirmada pela observação de que a concentração em cortisol livre é fortemente excedentária relativamente à cortisona no humor aquoso (razão 14/1). A actividade funcional da 11βHSD1 nos olhos foi avaliada

estudando a acção da carbenoxolona em voluntários saudáveis. Após sete dias de tratamento com carbenoxolona, a PIO é reduzida em 18% (Rauz *et al.*, *Invest. Ophtamol. Vis. Sci.* 42, 2037 (2001)). Assim, prevê-se que a inibição da 11βHSD1 nos olhos reduza a concentração local em glucocorticóides e a PIO, produzindo um efeito benéfico no tratamento do glaucoma e de outros distúrbios da visão.

D. Hipertensão

As substâncias hipertensoras provenientes dos adipócitos, como a leptina e o angiotensinogénio, foram propostas como sendo elementos chave nas patologias de hipertensão relacionadas com a obesidade (Wajchenberg *et al.*, *Endocr. Rev.* 21, 697 (2000)). A leptina que é segregada em excesso nos murganhos aP2-11βHSD1 transgénicos (Masuzaki *et al.*, *J. Clinical Invest.* 112, 83 (2003)), pode activar diferentes redes de sistemas neuronais simpáticos, incluindo os que regulam a pressão arterial (Matsuzawa *et al.*, *Acad. Sci.* 892, 146 (1999)). Além disso, o sistema renina-angiotensina (SRA) foi identificado como sendo uma via determinante na variação da pressão arterial. O angiotensinogénio que é produzido no fígado e no tecido adiposo, é um substrato-chave para a renina e está na origem da activação do SRA. O nível plasmático em angiotensinogénio é significativamente elevado em murganhos aP2-11βHSD1 transgénicos, como o são os da angiotensina II e da aldosterona (Masuzaki *et al.*, *J. Clinical Invest.* 112, 83 (2003)); estes elementos conduzem à elevação da pressão arterial. O tratamento destes murganhos com doses fracas de um antagonista do receptor da angiotensina II anula esta hipertensão (Masuzaki *et al.*, *J. Clinical Invest.* 112, 83 (2003)). Estas informações ilustram

a importância da activação local dos glucocorticóides no tecido adiposo e no fígado, e sugere que esta hipertensão possa ser provocada ou exacerbada pela actividade da 11βHSD1 nesses tecidos. Assim, prevê-se que a inibição da 11βHSD1 e a redução do nível de glucocorticóides no tecido adiposo e/ou no fígado tenha um papel benéfico para o tratamento da hipertensão e das patologias cardiovasculares associadas.

E. Osteoporose

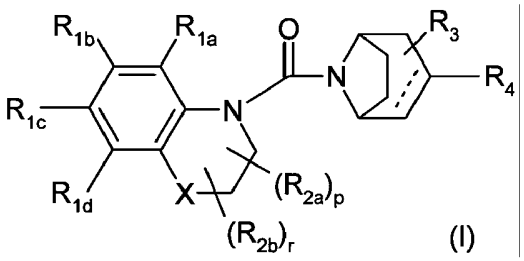
O desenvolvimento do esqueleto e as funções ósseas também são reguladas pela acção dos glucocorticóides. A 11βHSD1 está presente nos osteoclastos e osteoblastos. O tratamento de voluntários saudáveis pela carbenoxolona demonstrou uma diminuição dos marcadores de reabsorção óssea sem alteração nos marcadores de formação dos ossos (Cooper *et al.*, Bone, 27, 375 (2000)). A inibição da 11βHSD1 e a redução do nível de glucocorticóides nos ossos poderiam, assim, ser utilizadas como um mecanismo de protecção no tratamento da osteoporose.

O documento WO 03106456 descreve moléculas que possuem uma actividade inibidora de enzima dipeptidil-peptidase-IV.

O documento WO 2004089896 divulga amidas bi- ou tri-cíclicas substituídas que modulam a actividade da 11βHSD1.

Encontraram-se, agora, derivados de ureia de tropano que modulam a actividade da 11BHSD1.

A presente invenção tem por objecto compostos que respondem à fórmula (I):



na qual:

- X representa ou um átomo de carbono, de oxigénio, de enxofre ou de azoto ou o grupo $-SO_2$;

- a ligação a tracejado é uma ligação simples ou uma ligação dupla;

- $R_{1a,b,c,d}$ e $R_{2a,b}$, idênticos ou diferentes, representam cada, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo; um grupo alquilo (C_1-C_5); alcoxilo (C_1-C_5); halogenoalquilo (C_1-C_5), hidroxilo; hidroxi-alquilo (C_1-C_5), alcoxi (C_1-C_5)-alquilo (C_1-C_5); ciano; um grupo $-COOR_5$; um grupo $-NR_6R_7$; um grupo $-COOR_5$-alquilo (C_1-C_5), um grupo $-NR_6R_7$-alquilo (C_1-C_5), um grupo $-CONR_6R_7$, um grupo $-CONR_6R_7$-alquilo (C_1-C_5), um grupo $-SO_2NR_6R_7$;

- $(R_{2a})_p$ ou $(R_{2b})_r$ também podem formar, com o átomo de carbono ao qual estão ligados, um grupo C=O;

- R_3 representa um átomo de hidrogénio, um átomo de flúor ou um grupo alquilo (C_1-C_5); alcoxilo (C_1-C_5); alcoxi-alquilo (C_1-C_5); hidroxilo; hidroxi-alquilo (C_1-C_5); halogenoalquilo

(C_1-C_5); ciano; um grupo -$COOR_5$; um grupo -NR_6R_7; um grupo -$COOR_5$ -alquilo (C_1-C_5), um grupo -NR_6R_7-alquilo (C_1-C_5), um grupo -$CONR_6R_7$, um grupo -$CONR_6R_7$-alquilo (C_1-C_5).

- R_4 representa:

  - um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo (C_1-C_5);
  - um grupo cicloalquilo (C_3-C_6);
  - um heterociclo;
  - um grupo arilo mono- ou bi-cíclico tendo de 5 a 10 átomos de carbono;
  - um grupo heteroarilo mono- ou bi-cíclico tendo de 2 a 9 átomos de carbono;

- estando o grupo arilo ou heteroarilo eventualmente substituído com 1 a 4 substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo, os grupos alquilo (C_1-C_5); alcoxilo (C_1-C_5); halogenoalquilo (C_1-C_5); hidroxilo; hidroxi-alquilo (C_1-C_5), alcoxi (C_1-C_5)-alquilo (C_1-C_5); ciano; fenilo eventualmente substituído; benzilo eventualmente substituído;

  -$COOR_5$; -NR_6R_7; um grupo -$COOR_5$ -alquilo (C_1-C_5), um grupo -NR_6R_7-alquilo (C_1-C_5), um grupo -$CONR_6R_7$, um grupo -$CONR_6R_7$-alquilo (C_1-C_5), um grupo -$SO_2NR_6R_7$, um grupo -NR_6-COR_5;

- p e r, idênticos ou diferentes, são números inteiros iguais a 1 ou 2;

- R_5 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo (C_1-C_5); um grupo cicloalquilo (C_3-C_6);

- R_6 e R_7, idênticos ou diferentes, representam, cada, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo (C_1-C_5); um grupo cicloalquilo (C_3-C_6); alquilcarbonilo (C_1-C_5); hidroximetil alquilo (C_1-C_5); alcoximetil(C_1-C_5) alquilo (C_1-C_5); um grupo arilo, um grupo $-SO_2-R_5$ ou podem formar, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um heterociclo eventualmente substituído.

Os compostos de fórmula (I) podem ter um ou vários átomos de carbono assimétricos. Assim, podem existir sob a forma de enantiómeros ou de diastereoisómeros. Estes enantiómeros, diastereoisómeros, bem como suas misturas, e compreendendo as misturas racémicas, fazem parte da invenção.

Os compostos de fórmula (I) podem existir sob a forma de estereoisómeros endo/exo. Estes estereoisómeros endo/exo bem como suas misturas fazem parte da invenção.

Os compostos de fórmula (I) podem existir na forma de bases ou de sal por ácidos ou bases, nomeadamente, ácidos ou bases farmaceuticamente aceitáveis. Tais sais de adição fazem parte da invenção.

Estes sais são preparados vantajosamente com ácidos farmaceuticamente aceitáveis, mas os sais de outros ácidos

úteis, por exemplo, para a purificação ou o isolamento dos compostos de fórmula (I), também fazem parte da invenção.

Os compostos de fórmula (I) também podem existir sob a forma de hidratos ou de solvatos, a saber, sob a forma de associações ou de combinações com uma ou várias moléculas de água ou com um solvente. Tais hidratos e solvatos também fazem parte da invenção.

No âmbito da presente invenção, e salvo indicação em contrário no texto, entende-se por:

- átomo de halogéneo: um flúor, um cloro, um bromo ou um iodo;

- um grupo alquilo (C_1-C_5): um grupo alifático saturado linear ou ramificado tendo de 1 a 5 átomos de carbono sucessivos. A título de exemplos, podem referir-se os grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo, etc;

- um grupo cicloalquilo (C_3-C_6): um grupo alquilo cíclico tendo de 3 a 6 átomos de carbono. A título de exemplos, podem referir-se os grupos ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, etc;

- um grupo alcoxilo (C_1-C_5): um radical -O-alquilo (C_1-C_5) em que o grupo alquilo (C_1-C_5) é tal como definido anteriormente;

- um grupo arilo: um grupo aromático mono- ou bi-cíclico compreendendo entre 5 a 10 átomos de carbono. A título de

exemplos de grupos arilo, podem referir-se o grupo fenilo, o grupo tiofeno, o grupo furano ou o grupo naftaleno.

- um grupo heteroarilo: um grupo aromático mono- ou bi-cíclico compreendendo entre 5 e 9 átomos de carbono e compreendendo entre 1 e 3 heteroátomos, tais como o azoto, o oxigénio ou o enxofre. A título de exemplos de grupos heteroarilo, podem referir-se os grupos:

  - piridina
  - pirazina
  - pirimidina
  - pirazole
  - oxadiazole
  - tiazole
  - imidazole
  - benzotiofeno
  - quinolina
  - indole

- um grupo halogenoalquilo (C_1-C_5): um grupo alquilo (C_1-C_5), tal como definido acima, substituído com 1 a 5 átomos de halogéneo. Referir-se-ão, por exemplo, os grupos

fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo ou, ainda, pentafluoroetilo.

- um heterociclo: um grupo mono- ou bi-cíclico eventualmente fundido ou em ponte tendo de 4 a 10 átomos, em que, pelo menos um, é seleccionado de entre os átomos de oxigénio, de azoto ou de enxofre. Referir-se-ão, por exemplo, os grupos
2,3-di-hidrobenzofurano e 1,4-benzodioxano.

- um grupo "fenilo eventualmente substituído", "benzilo eventualmente substituído", "heterociclo eventualmente substituído": um grupo fenilo ou benzilo ou um heterociclo que estão eventualmente substituídos com um ou vários dos grupos a seguir: os átomos de halogéneo, os grupos alquilo (C_1-C_5); alcoxilo (C_1-C_5); halogenoalquilo (C_1-C_5); hidroxilo; hidroxi-alquilo (C_1-C_5), alcoxi (C_1-C_5)-alquilo (C_1-C_5); ciano; fenilo; benzilo; -$COOR_5$; -NR_6R_7; um grupo -$COOR_5$-alquilo (C_1-C_5), um grupo -NR_6R_7-alquilo (C_1-C_5), um grupo -$CONR_6R_7$, um grupo -$CONR_6R_7$-alquilo (C_1-C_5), um grupo -$SO_2NR_6R_7$.

- $R_{1a,b,c,d}$ designa os grupos R_{1a}, R_{1b}, R_{1c} e R_{1d} e $R_{2a,b}$ designa os grupos R_{2a} e R_{2b}.

De entre os compostos de fórmula (I) objectos da invenção, pode referir-se um sub-grupo de compostos particularmente preferidos, nos quais X é o carbono ou o oxigénio, sendo R_1 a R_7, X, p, r e a ligação a tracejado, tais como definidos acima.

De entre estes últimos compostos, compostos particularmente preferidos da invenção são compostos de fórmula (I), nos quais:

P e r representam 1;

a ligação a tracejado representa uma ligação simples ou dupla;

$R_{1a,b,c,d}$ representam o hidrogénio, ou um dos grupos $R_{1a,b,c,d}$ é um halogéneo e os outros são o hidrogénio;

$R_{2a,b}$ representam o hidrogénio ou um dos grupos $R_{2a,b}$ é um grupo alquilo (C_1-C_5), de um modo preferido, o metilo e o outro grupo $R_{2a,b}$ é o hidrogénio;

R_3 representa o hidrogénio;

R_4 na posição 4 é seleccionado de entre os seguintes arilos ou heteroarilos:

- piridina

- fenilo

- pirazole

Um outro grupo de compostos particularmente preferidos, no âmbito da invenção, corresponde aos derivados de fórmula (I), na qual X representa o átomo de carbono e a ligação a tracejado representa uma ligação dupla, R_4 é um fenilo ou uma piridina, sendo $R_{1a,b,c,d}$, $R_{2a,b}$, R_3, R_5 a R_7, p e r tais como definidos acima.

Um outro grupo de compostos particularmente preferidos, no âmbito da invenção, corresponde aos derivados de fórmula (I), na qual X representa o átomo de oxigénio e a ligação a tracejado

representa uma ligação simples, R_4 é um fenilo ou uma piridina, sendo $R_{1a,b,c,d}$, $R_{2a,b}$, R_3, R_5 a R_7, p e r tais como definidos acima.

Um outro grupo de compostos particularmente preferidos, no âmbito da invenção, corresponde aos derivados de fórmula (I), na qual X representa o átomo de carbono e a ligação a tracejado representa uma ligação simples, R_4 é um fenilo, uma piridina ou um pirazole, sendo $R_{1a,b,c,d}$, $R_{2a,b}$, R_3, R_5 a R_7, p e r tais como definidos acima.

De entre os compostos de fórmula (I), de acordo com a invenção, podem referir-se:

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-((1S,3S,5R)-3-piridin-4-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-(3-piridin-3-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-(3-piridin-4-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-((1S,5R)-3-piridin-3-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-(3-piridin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-(3-piridin-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-(3-fenil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(6-fluoro-piridin-3-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-metanona

[3-(4-Cloro-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(2-fluoro-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(2-etil-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

2-[8-(3,4-Di-hidro-2H-quinolina-1-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il]-benzonitrilo

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(2-fluoro-piridin-3-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

[3-(2-Cloro-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(2-trifluorometil-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

5-[8-(3,4-Di-hidro-2H-quinolina-1-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il]-tiofeno-2-carbonitrilo

(3-Benzo[b]tiofen-2-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-(3-m-tolil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(4-isopropil-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

4-[8-(3,4-Di-hidro-2H-quinolina-1-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il]-benzonitrilo

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(4-metoxi-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

3-[8-(3,4-Di-hidro-2H-quinolina-1-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il]-benzonitrilo

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(2-metoxi-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

2-[8-(3,4-Di-hidro-2H-quinolina-1-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il]-benzamida

[3-(2-Cloro-tiofen-3-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(4-etil-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

[3-(2,3-Di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(1H-indol-4-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-(3-quinolin-5-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(3-fluoro-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

[3-(2,3-Di-hidro-benzofuraπ-5-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(4-trifluorometil-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(4-fluoro-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-(3-p-tolil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(4-hidroximetil-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

N-{4-[8-(3,4-Di-hidro-2H-quinolina-1-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il]-fenil}-acetamida

4-[8-(3,4-Di-hidro-2H-quinolina-1-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-il]-N,N-dimetil-benzamida

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(1H-indol-6-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(2-metoxi-piridin-3-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-(3-isoquinolin-4-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)-metanona

[3-(2-Cloro-piridin-4-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-(3-naftalen-1-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-(3-tiofen-3-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)-metanona

[3-(4-Amino-fenil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(6-fluoro-piridin-3-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(6-fluoro-2-metil-piridin-3-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

[3-(2-Cloro-6-metil-piridin-3-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-(3-isoquinolin-5-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(8-metil-quinolin-5-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(6-etoxi-piridin-3-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(2-etoxi-piridin-3-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

[3-(2,6-Difluoro-piridin-3-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

[3-(5-Cloro-2-metoxi-piridin-4-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

[3-(2,5-Dicloro-piridin-3-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

(3-Benzo[b]tiofen-5-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

(3-Benzo[b]tiofen-7-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(1-metil-1H-indol-2-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-metanona

[3-(6-Cloro-4-metil-piridin-3-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il]-(3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-(3-piridin-3-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-(3-piridin-4-il-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(2H-pirazol-3-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-metanona

(3,4-Di-hidro-2H-quinolin-1-il)-[3-(2H-pirazol-3-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-metanona

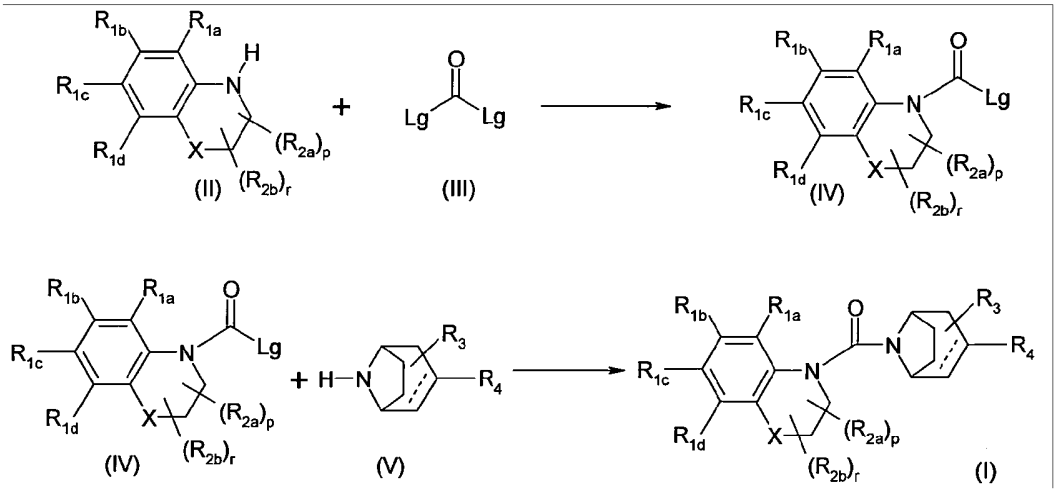
No que se segue, entende-se por grupo protector (Pg) um grupo que permite, por um lado, proteger uma função reactiva, tal como um hidroxilo ou uma amina durante uma síntese e, por outro lado, regenerar a função reactiva intacta no fim da síntese. Exemplos de grupos protectores bem como de métodos de protecção e de desprotecção são apresentados em "Protective Groups in Organic Synthesis", Green *et al.*, 3ª Edição (John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque).

Entende-se por grupo abandonante (Lg), no que se segue, um grupo que pode ser facilmente clivado de uma molécula por ruptura de uma ligação heterolítica, com saída de um par de electrões. Assim, este grupo pode ser facilmente substituído com um outro grupo aquando de uma reacção de substituição, por exemplo. Tais grupos abandonantes são, por exemplo, os halogéneos ou um grupo hidroxilo activado, tal como um mesilo, tosilo, triflato, acetilo, paranitrofenilo, etc. Exemplos de

grupos abandonantes bem como referências para a sua preparação são apresentados em "Advances in Organic Chemistry", J. March, 3ª Edição, Wiley Interscience, p. 310-316.

Em conformidade com a invenção, podem preparar-se os compostos de fórmula geral (I) de acordo com os processos a seguir. No caso em que X representa um átomo de azoto, deve ser substituído ou por um grupo $R_{2a,b}$ (diferente de H) ou por um grupo protector Pg, tal como definido anteriormente.

Esquema 1 (Método 1):



No esquema 1, os compostos de fórmula (IV) podem ser preparados por reacção entre os intermediários de fórmula (II) e um carbonilo de fórmula (III) apresentando dois grupos abandonantes Lg (por exemplo, um átomo de cloro, um grupo triclorometoxilo, um grupo para-nitrofenilo, um grupo imidazole, ou metil-imidazólio), na presença de uma base, como a trietilamina ou a diisopropilamina, num solvente, tal como o diclorometano, o tetra-hidrofurano, a uma temperatura que varia

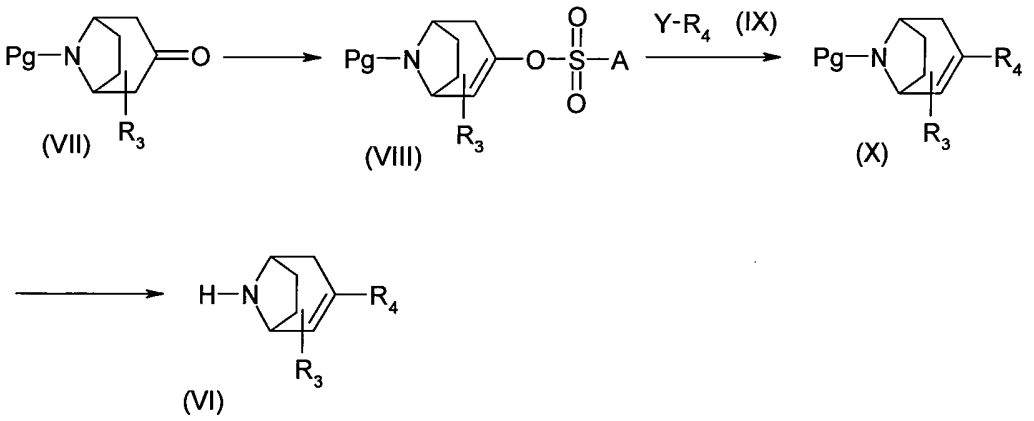
da temperatura ambiente a 80 °C. Os compostos de fórmula (I) são obtidos por acoplamento entre os derivados activados (IV) e as aminas (V), na presença ou não de uma base, como a trietilamina ou o carbonato de potássio, num solvente, tal como o tetra-hidrofurano, o diclorometano, o acetonitrilo ou a água, a uma temperatura que varia da temperatura ambiente até 100 °C.

Os heterociclos de fórmula geral (II) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos descritos na literatura ("Comprehensive heterocyclic chemistry", Katritzky *et al.*, 2ª Edição (Pergamon press)).

Os heterociclos de fórmula geral (V) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos descritos na literatura (Sikazwe *et al.* Biorg.Med. Chem. Lett 14, 5739 (2004); Gilbert *et al.* Biorg.Med. Chem. Lett 14, 515 (2004); Lu *et al.* Biorg.Med. Chem. Lett 13, 1817 (2003),)

O esquema 2 pormenoriza uma síntese dos compostos de fórmula (VI), nos quais a ligação a tracejado é uma ligação dupla e R_4 representa um grupo arilo ou heteroarilo, tais como definidos anteriormente.

Esquema 2:

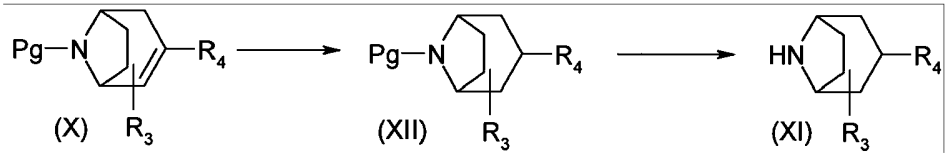


No esquema 2, os heterociclos (VIII), cuja função amina está protegida com um grupo protector Pg (por exemplo, um grupo Boc ou Fmoc), que apresentam um grupo vinilo sulfonato-A (por exemplo, A pode ser um grupo trifluorometilo, um grupo nonafluorobutilo), podem ser preparados por transformação das cetonas (VII) com um agente de sulfonação, tal como o anidrido trifluorossulfónico ou a N-feniltrifluorometanossulfonimida, na presença de uma base, como o diisopropilamideto de lítio ou o hexametildisilazano de lítio, num solvente, tal como o tetra-hidrofurano ou o éter dimetílico de etilenoglicol, a uma temperatura que varia de -78 °C até à temperatura ambiente. Os heterociclos (X) são obtidos por acoplamento organometálico entre um composto (VIII) e um composto (IX), em que Y é um derivado do boro (por exemplo, um ácido borónico ou um éster borónico), do estanho (por exemplo, um grupo tri n-butilestanho) ou um átomo de halogéneo (por exemplo, o bromo ou o iodo), na presença de um derivado metálico apropriado (por exemplo, derivados do paládio, do zinco ou do cobre), na presença de uma base ou não, tal como o carbonato de potássio, o fluoreto de potássio ou fosfato de sódio, num solvente ou mistura de solventes, tais como o dioxano, o éter dimetílico de

etilenoglicol, o tolueno ou a água, a uma temperatura que varia da temperatura ambiente até 120 °C. Num último passo, as aminas de fórmula (VI) são obtidas por desprotecção da função amina dos compostos de fórmula (X), por métodos seleccionados de entre os conhecidos pelo perito na técnica. Compreendem, entre outros, a utilização de ácido trifluoroacético ou de ácido clorídrico em diclorometano, dioxano, tetra-hidrofurano ou éter dietílico no caso de uma protecção para um grupo Boc, e de piperidina para um grupo Fmoc, a temperaturas que variam de -10 até 100 °C.

O esquema 3 pormenoriza uma síntese dos compostos de fórmula (XI), nos quais a ligação a tracejado é uma ligação simples e R_4 representa um grupo arilo ou heteroarilo, tais como definidos anteriormente.

Esquema 3:

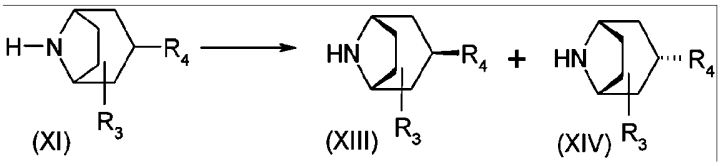


No esquema 3, os heterociclos (XII) são obtidos por hidrogenação da ligação dupla dos heterociclos (X) com um catalisador metálico apropriado, em metanol ou etanol. No segundo passo, as aminas de fórmula (XI) são obtidas por desprotecção da função amina dos compostos de fórmula (XII) por métodos seleccionados de entre os conhecidos pelo perito na técnica. Compreendem, entre outros, a utilização de ácido trifluoroacético ou de ácido clorídrico em diclorometano, dioxano, tetra-hidrofurano ou éter dietílico no caso de uma

protecção com um grupo Boc, e de piperidina para um grupo Fmoc, a temperaturas que variam de -10 até 100 °C.

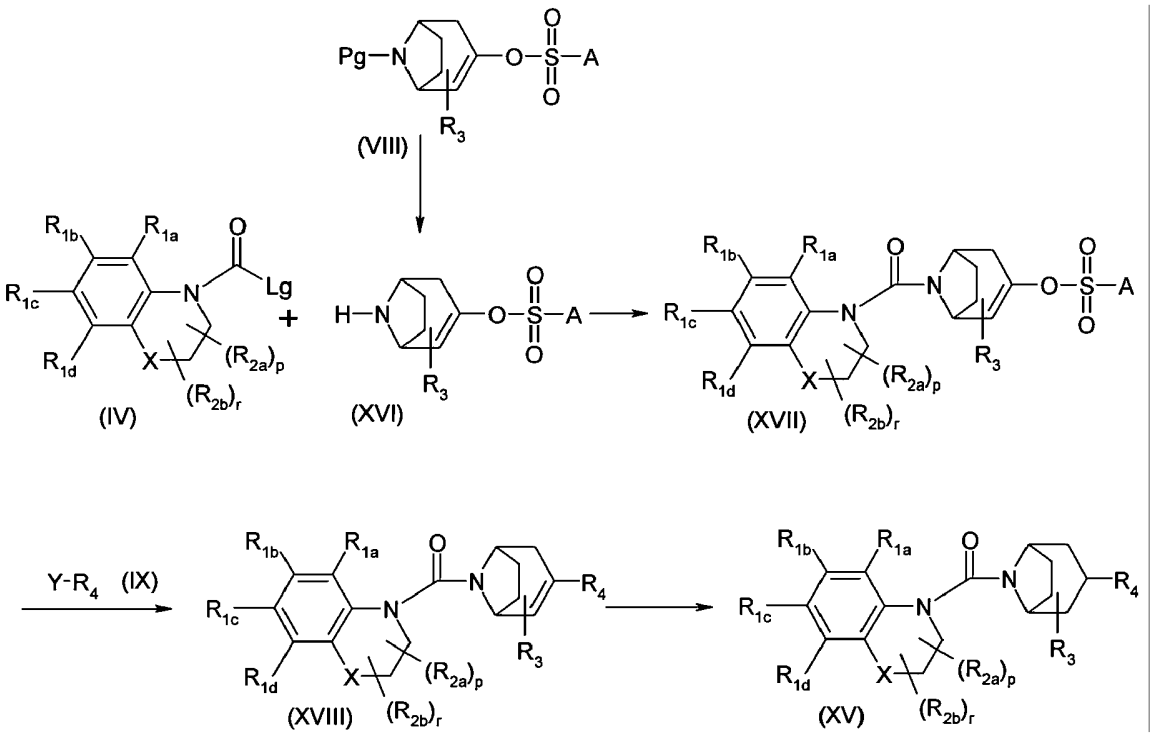
Eventualmente, no esquema 4, a mistura dos estereoisómeros endo(XIII)/exo(XIV) pode ser separada com auxílio de uma cromatografia flash, de uma cromatografia líquida de elevada pressão ou de uma recristalização, de outro modo, é utilizada tal e qual e designada mistura (XI).

Esquema 4:



O esquema 5 apresenta um meio de preparação alternativo dos compostos de fórmula (I), nos quais a ligação a tracejado é uma ligação simples e R_4 representa um grupo arilo ou heteroarilo, tais como definidos anteriormente, estes compostos são designados a seguir compostos de fórmula (XV). No caso em que X representa um átomo de azoto, deve ser substituído ou por um grupo $R_{2a,b}$ (diferente de H) ou por um grupo protector Pg, tal como definido anteriormente.

Esquema 5 (Método 2):

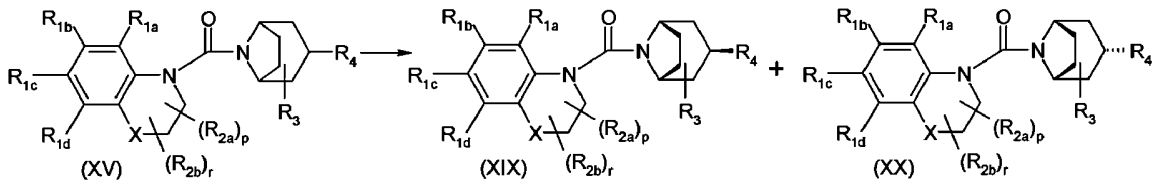


No esquema 5, as aminas (XVI) são obtidas por desprotecção da função amina dos compostos de fórmula (VIII), por métodos seleccionados de entre os conhecidos pelo perito na técnica. Compreendem, entre outros, a utilização de ácido trifluoroacético ou de ácido clorídrico em diclorometano, dioxano, tetra-hidrofurano ou éter dietílico no caso de uma protecção com um grupo Boc, e de piperidina para um grupo Fmoc, a temperaturas que variam de -10 até 100 °C. Os compostos de fórmula (XVII) são obtidos por acoplamento entre os derivados activados (IV) e as aminas (XVI), na presença ou não de uma base, como a trietilamina ou o carbonato de potássio, num solvente, tal como o tetra-hidrofurano, o diclorometano, o acetonitrilo ou a água, a uma temperatura que varia da temperatura ambiente até 100 °C. No passo seguinte, os heterociclos (XVIII) são obtidos por acoplamento organometálico

entre um composto (XVII) e um composto (IX), em que Y é um derivado do boro (por exemplo, um ácido borónico ou um éster borónico), do estanho (por exemplo, um grupo tri n-butilestanho) ou um átomo de halogéneo (por exemplo, o bromo ou o iodo), na presença de um derivado metálico apropriado (por exemplo, um derivado do paládio, do zinco ou do cobre), na presença de uma base ou não, tal como o carbonato de potássio, o fluoreto de potássio ou fosfato de sódio, num solvente ou mistura de solvente, tais como o dioxano, o éter dimetílico de etilenoglicol, o tolueno ou a água, a uma temperatura que varia da temperatura ambiente até 120 °C. Num último passo, a ligação dupla dos heterociclos (XVIII) é hidrogenada com um metal apropriado em metanol ou etanol para conduzir aos derivados (XV).

Eventualmente, no esquema 6, a mistura dos estereoisómeros endo(XIX)/exo(XX) pode ser separada com auxílio de uma cromatografia flash, de uma cromatografia líquida de alta pressão ou de uma recristalização, de outro modo, é utilizada tal e qual e designada mistura (XV).

Esquema 6:



Os seguintes exemplos descrevem a preparação de determinados compostos de acordo com a invenção. Estes exemplos apenas ilustram a presente invenção. Os números dos compostos

exemplificados remetem aos apresentados na tabela a seguir, a qual ilustra as estruturas químicas e as propriedades físicas de alguns compostos de acordo com a invenção.

Exemplo 1: Cloridrato da 1-[(3-piridin-3-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (Composto 4)

1.1: 3-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-8-carboxilato de *terc*-butilo.

Num balão de três tubuladuras de 500 mL, sob azoto, adiciona-se, gota a gota, 10 mL de uma solução a 2,5 N de n-butilo-lítio em hexano a uma solução de 3,73 mL de diisopropilamina em 100 mL de tetra-hidrofurano, arrefecido a -60 °C. Após 1/4 de hora de agitação, adiciona-se 5 g de N-*terc*-butiloxicarbonil nortropinona em tetra-hidrofurano (50 mL) a 0 °C. Finalmente, sempre a 0 °C, adiciona-se 8,32 g de N-feniltrifluorometanossulfonimida. Após 24 horas de agitação à temperatura ambiente, evapora-se o tetra-hidrofurano e purifica-se o produto por filtração rápida em alumina utilizando, como eluente, uma mistura de heptano/acetato de etilo 2/1. Obtém-se 6,13 g de 3-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-8-carboxilato de *terc*-butilo.

$M+H^+ = 358$

1.2: Cloridrato do trifluorometilsulfonato de 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-ilo.

São colocados, num balão de 100 mL, 2,76 g de 3-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-8-carboxilato de *terc*-butilo em 13 mL de dioxano. Em seguida, adiciona-se, lentamente, 12,8 mL de uma solução de ácido clorídrico a 4 N em dioxano. A mistura reaccional é colocada sob agitação durante 3 h. O dioxano é evaporado para conduzir a 2,27 g de cloridrato do trifluoro-metilsulfonato de 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-ilo.

$M+H^+ = 258$

1.3: Trifluorometanossulfonato de 8-(3,4-di-hidroquinolin-1(2H)-ilcarbonil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-ilo.

Num balão de três tubuladuras de 250 mL, sob atmosfera de azoto, é colocado 1,13 g de 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina, 85 mL de diclorometano e 1,54 mL de trietilamina. Adiciona-se a 0 °C, 0,834 g de trifosgénio e a reacção é deixada, sob agitação, à temperatura ambiente durante 4 h. Em seguida, adiciona-se novamente 2,27 g de cloridrato do trifluorometilsulfonato de 8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-ilo bem como 1,19 mL de trietilamina e a mistura reaccional é colocada ao refluxo durante 18 h. Adiciona-se 200 mL de uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e a fase aquosa é extraída três vezes com diclorometano. Reúnem-se as fases orgânicas, secam-se sobre sulfato de sódio e evaporam-se sob pressão reduzida. O resíduo é submetido a cromatografia em sílica gel com uma mistura de heptano/acetato de etilo 8/2. Obtém-se 3,21 g de

trifluorometanossulfonato de 8-(3,4-di-hidroquinolin-1(2H)-ilcarbonil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-ilo.

$M+H^+ = 417$

1.4: 1-[(3-piridin-3-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

Num tubo de vidro de 10 mL é introduzido 0,5 g de trifluorometanossulfonato de di-hidroquinolin-1(2H)-ilcarbonil)-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-3-ilo, 0,419 g de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 0,1 g de cloreto de lítio, 0,765 g de fosfato de potássio, 0,067 g de cloreto de 2'-(dimetilamino)-2-bifenil-paládio(II) dinorbornilfosfina e 4,3 mL de dioxano. O tubo é selado e aquecido a 100 °C, sob irradiação micro-ondas durante 50 minutos. São adicionados água e acetato de etilo. A fase aquosa é extraída três vezes com acetato de etilo. Reúnem-se as fases orgânicas, secam-se sobre sulfato de sódio e evapora-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo é submetido a cromatografia em sílica gel com uma mistura de heptano/acetato de etilo 3/7. Obtém-se 0,3 g de 1-[(3-piridin-3-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina.

$M+H^+ = 346$

1.5: 1-[(3-piridin-3-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

Num reactor de alta pressão, sob azoto, é adicionado 0,148 g de paládio em carvão a 5% a 0,240 g da 1-[(3-piridin-3-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina solubilizada em 9 mL de etanol. A mistura reaccional é colocada sob uma pressão de 3 atmosferas de hidrogénio, a 25 °C, e agitada mecanicamente durante 15 horas. O paládio é filtrado sobre papel Whatman e é lavado com metanol. O solvente é evaporado e o resíduo é submetido a cromatografia em sílica gel com um gradiente de eluente de heptano/acetato de etilo (3/7) a heptano/acetato de etilo (2/8). Obtém-se 0,146 g de 1-[(3-piridin-3-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina.

$M+H^+$ = 348,3

1.6: Cloridrato da 1-[(3-piridin-3-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

Dissolve-se 0,146 g de 1-[(3-piridin-3-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina em 6 mL de diclorometano e adiciona-se 4,2 mL de uma solução de ácido clorídrico a 4 N em dioxano. Após evaporação, toma-se novamente o resíduo em acetato de etilo. O precipitado é filtrado e seco sob vácuo. Obtém-se 0,122 g de cloridrato da 1-[(3-piridin-3-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina.

Ponto de fusão = 218-220 °C

$M+H^+$ = 348,3

RMN de ^1H (DMSO, 200 MHz), δ (ppm): 1,4-2 (m, 9H); 2,2-2,44 (m, 1H); 2,6-2,78 (t, 2H); 2,9-3,1 (m, 0,4H); 3,2-3,45 (m, 0,6H); 3,5-3,61 (m, 2H); 4,1 (sl, 2H); 6,78-6,98 (m, 1H); 7-7,2 (m, 3H); 7,8-7,96 (m,1 H); 8,3-8,55 (m, 1H); 8,64-8,9 (m, 2H).

Exemplo 2: Cloridrato da 1-{[(3-*endo*)-3-piridin-2-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil}-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (Composto 5)

2.1 1-[(3-piridin-2-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

Introduz-se, num tubo de vidro de 80 mL, 2,87 g de tri n-butil estanho 2-piridina, 0,6 g de cloreto de lítio, 0,5 g de trifluorometanossulfonato de di-hidroquinolin-1(2H)-ilcarbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-2-en-3-ilo, 0,249 g de dicloreto de difenilfosfina-paládio(II) e 19 mL de tetra-hidrofurano. O tubo é selado e aquecido a 140 °C, sob irradiação micro-ondas durante 1 hora. A mistura reaccional é filtrada e são adicionados acetato de etilo e uma solução aquosa de fluoreto de potássio a 0,5 N. Em seguida, a mistura é filtrada e a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e evapora-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo é submetido a cromatografia em sílica gel com uma mistura de heptano/acetato de etilo. Obtém-se 0,73 g de 1-[(3-piridin-2-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina.

$M+H^+$ = 346

2.2 1-{[(3-*endo*)-3-piridin-2-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil}-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

Num reactor de alta pressão, sob azoto, é adicionado 0,5 g de paládio em carvão a 5% a 0,81 g da 1-[(3-piridin-2-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina solubilizada em 29 mL de etanol. A mistura reaccional é colocada sob uma pressão de 3 atmosferas de hidrogénio, a 25 °C, e agitada mecanicamente durante 7 horas. O paládio é filtrado sobre papel Whatman e lavado com metanol. O solvente é evaporado e o resíduo é submetido a cromatografia em sílica gel, gradiente de eluente de heptano/acetato de etilo. Obtém-se 0,221 g de 1-{[(3-*endo*)-3-piridin-2-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil}-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina e 0,141 g de 1-{[(3-*exo*)-3-piridin-2-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil}-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina.

$M+H^+ = 348,3$

2.3 Cloridrato da 1-{[(3-*endo*)-3-piridin-2-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil}-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

Dissolve-se 0,221 g de 1-{[(3-*endo*)-3-piridin-2-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil}-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina em 5,3 mL de diclorometano e adiciona-se 6,4 mL de uma solução de ácido clorídrico a 0,2 N em éter. Após evaporação, toma-se novamente o resíduo em acetato de etilo. O precipitado é filtrado e seco sob vácuo. Obtém-se 0,161 g de cloridrato da 1-{[(3-*endo*)-3-piridin-2-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil}-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina.

Ponto de fusão = 161-163 °C;

$M+H^+$ = 348,3;

RMN de ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz), δ (ppm): 1,36-1,56 (m, 2H); 1,67-1,8 (m, 2H); 1,85-2,1 (m, 4H); 2,24-2,4 (m, 2H); 2,7 (t, 2H); 3 (q, 1H); 3,62 (t, 2H); 4-4,12 (m, 2H); 6,82 (t, 1H); 6,93-7,09 (m, 3H); 7,15-7,3 (m, 2H); 7,43-7,59 (m, 1H); 8,4-8,5 (m, 1H).

Exemplo 3: Cloridrato da 1-{[(3-*exo*)-3-piridin-2-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil}-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (Composto 6)

Dissolve-se 0,13 g de 1-{[(3-*exo*)-3-piridin-2-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil}-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina obtida de acordo com o exemplo 2 (parte 2.2), em 3,1 mL de diclorometano, e adiciona-se 3,7 mL de uma solução de ácido clorídrico a 0,2 N em éter. Após evaporação, toma-se novamente o resíduo em acetato de etilo. O precipitado é filtrado e seco sob vácuo. Obtém-se 0,101 g de cloridrato da 1-{[(3-*exo*)-3-piridin-2-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il]carbonil}-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina.

Ponto de fusão = 178-180 °C;

$M+H^+$ = 348,3;

RMN de ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz), δ (ppm): 1,65-2 (m, 10H); 2,7 (t, 2H); 3,09-3,3 (m, 1H); 3,2 (t, 2H); 4-4,2 (t, 2H); 6,84 (t, 1H); 6,95-7,23 (m, 5H); 7,5-7,67 (m, 1H); 8,45 (d, 1H).

Exemplo 4: Cloridrato da 1-[(4-piridin-3-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (Composto 1)

4.1 3-piridin-4-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-en-8-carboxilato de *terc*-butilo

Introduz-se, num tubo de vidro de 80 mL, 1 g de 3-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo, 0,975 g de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina, 0,24 g de cloreto de lítio, 1,78 g de fosfato de potássio, 0,157 g de cloreto de 2'-(dimetilamino)-2-bifenil-paládio(II) dinorbornilfosfina e 10 mL de dioxano. O tubo é selado e aquecido a 100 °C, sob irradiação micro-ondas durante 30 minutos. São adicionados água e acetato de etilo. A fase aquosa é extraída três vezes com acetato de etilo. Reúnem-se as fases orgânicas, secam-se sobre sulfato de sódio e evapora-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo é submetido a cromatografia em sílica gel com uma mistura de heptano/acetato de etilo. Obtém-se 0,458 g de 3-piridin-4-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo.

$M+H^+ = 387$

4.2 3-piridin-4-il-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo

Num reactor de alta pressão, sob azoto, é adicionado 0,17 g de paládio em carvão a 5% a 0,46 g de 3-piridin-4-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo

solubilizado em 20 mL de metanol. A mistura reaccional é colocada sob uma pressão de 3 atmosferas de hidrogénio, a 25 °C, e agitada mecanicamente durante duas horas e meia. O paládio é filtrado sobre papel Whatman e lavado com metanol. O solvente é evaporado e obtém-se 0,46 g de 3-piridin-4-il-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo.

$M+H^+ = 289$

4.3 Dicloridrato de 3-piridin-4-il-8-azabiciclo[3.2.1]octano

Coloca-se, num balão de 10 mL, 2,76 g de 3-piridin-4-il-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo e 4 mL de uma solução de ácido clorídrico a 4 N em dioxano. A mistura reaccional é colocada sob agitação durante 1 hora e meia. O dioxano é evaporado e obtém-se 0,341 g de dicloridrato de 3-piridin-4-il-8-azabiciclo[3.2.1]octano.

$M+H^+ = 189$

4.4 1-[(4-piridin-3-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

Coloca-se, num balão de 50 mL sob atmosfera de azoto, 0,241 g de 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina, 20 mL de diclorometano e 0,24 mL de trietilamina. Adiciona-se a 0 °C, 0,178 g de trifosgénio e a mistura reaccional é deixada sob agitação, à temperatura ambiente, durante 3 h. Em seguida, adiciona-se novamente 0,34 g de dicloridrato de 3-piridin-4-il-8-

azabiciclo[3.2.1]octano bem como 1,19 mL de trietilamina e a mistura reaccional é colocada ao refluxo durante três horas. Adiciona-se 200 mL de uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e a fase aquosa é extraída três vezes com diclorometano. Reúnem-se as fases orgânicas, secam-se sobre sulfato de sódio e evaporam-se sob pressão reduzida. O resíduo é submetido a cromatografia em sílica gel com uma mistura de diclorometano/metanol 9/1. Obtém-se 0,04 g de 1-[(4-piridin-3-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina.

$M+H^+$ = 348

4.5 Cloridrato da 1-[(4-piridin-3-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina

Dissolve-se 0,04 g de 1-[(4-piridin-3-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina em 1,15 mL de uma solução de ácido clorídrico a 0,2 N em éter. Após evaporação, toma-se novamente o resíduo em acetato de etilo. O precipitado é filtrado e seco sob vácuo. Obtém-se 0,004 g de cloridrato da 1-[(4-piridin-3-il-8-azabiciclo[3.2.1]oct-8-il)carbonil]-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina.

Ponto de fusão = 216-222 °C;

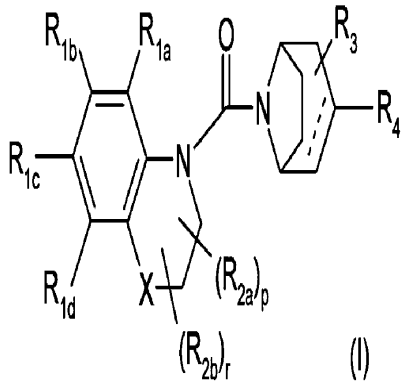
$M+H^+$ = 348,2;

RMN de ^{1}H (DMSO, 200 MHz), δ (ppm): 1,65-1,95 (m, 10H); 2,65 (t, 2H); 3,2-3,4 (m, 1H); 3,45 (t, 2H); 4,05 (sl, 1H); 6,75-6,9 (m, 1H); 6,95-7,2 (m, 2H); 7,78 (d, 2H); 8,64 (d, 2H).

A tabela a seguir ilustra as estruturas químicas e as propriedades físicas de alguns exemplos de compostos de acordo com a invenção. Nesta tabela:

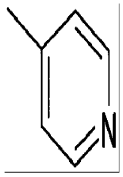
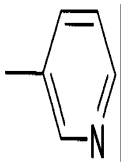
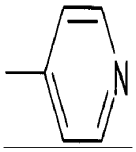
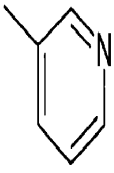
- na coluna “sal”, “-” representa um composto sob a forma de base livre, enquanto “HCl” representa um composto sob a forma de cloridrato.

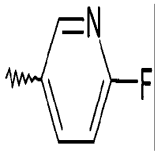
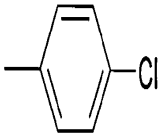
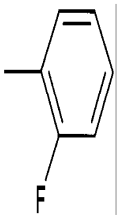
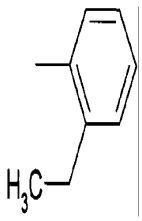
Tabela

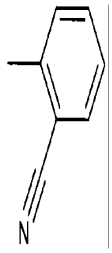
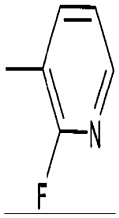
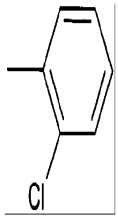
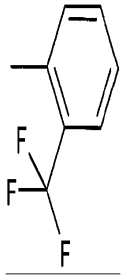
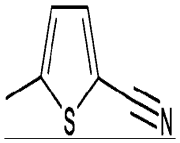
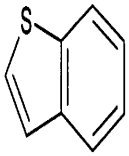


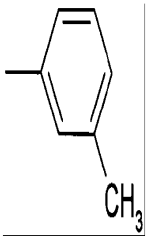
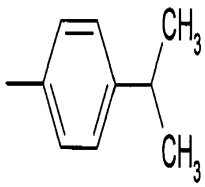
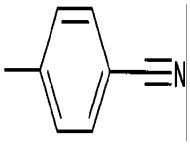
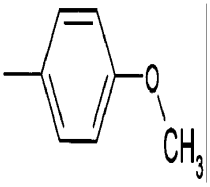
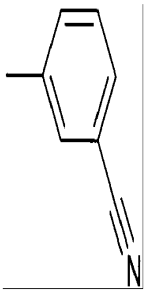
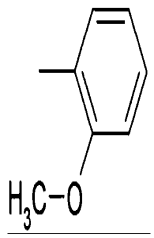
(I)

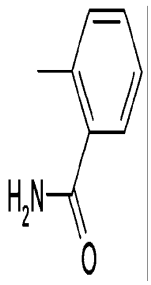
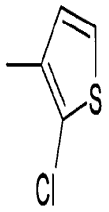
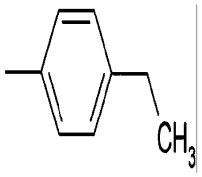
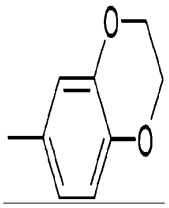
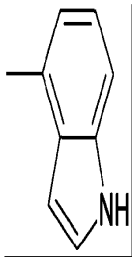
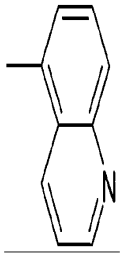
nos exemplos 1 a 64 a seguir: p = r = 1 e R_{2a} = R_{2b} = H

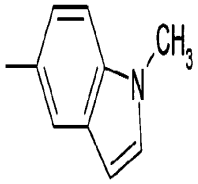
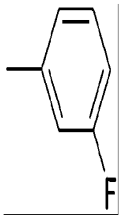
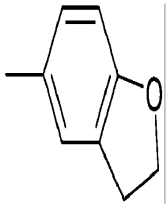
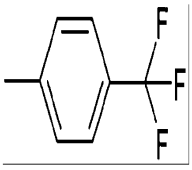
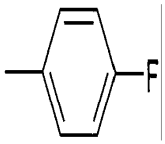
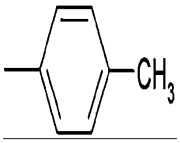
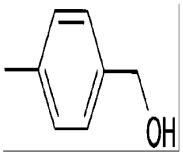
Nº	X	----	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	Endo/exo	R_4	Sal	PF (ºC)	MASSA LCUVMS (amu)	Método
1	C	═	H	H	H	H	H	Endo/exo		HCl	211-216		1
2	C	═	H	H	H	H	H	-		HCl	150-176		2
3	C	═	H	H	H	H	H	-		HCl	218-222		2
4	C	═	H	H	H	H	H	Endo/exo		HCl	218-222		2

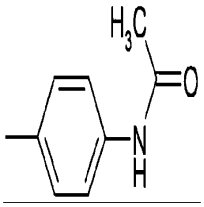
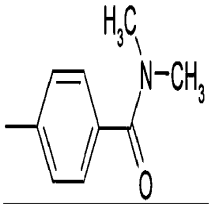
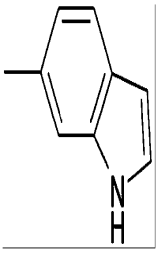
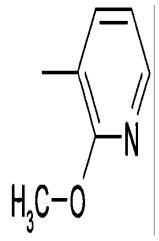
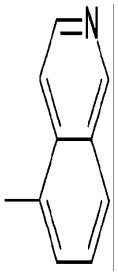
Nº	X	.... ═	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	Endo/exo	R_4	Sal	PF (ºC)	MASSA LCUVMS (amu)	Método
5	C	═	H	H	H	H	H	endo		HCl	161-163		2
6	C	═	H	H	H	H	H	Exo		HCl	178-180		2
7	C	—	H	H	H	H	H	Endo/exo		-	133-134		2
8	C	—	H	H	H	H	H	Endo/exo		HCl	98-99		2
9	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	379,22	2
10	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	363,24	2
11	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	373,32	2

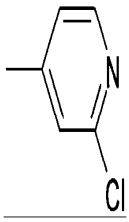
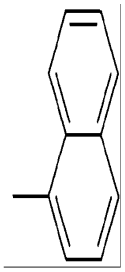
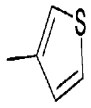
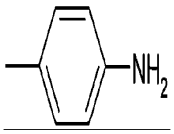
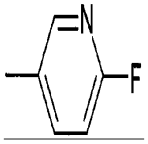
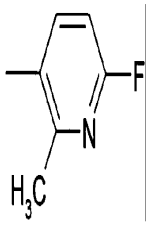
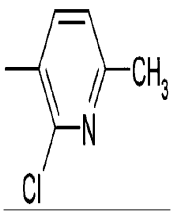
Nº	X	.... ═	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	Endo/exo	R_4	Sal	PF (ºC)	MASSA LCUVMS (amu)	Método
12	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	370,24	2
13	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	364,23	2
14	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	379,21	2
15	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	413,23	2
16	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	376,24	2
17	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	401,28	2

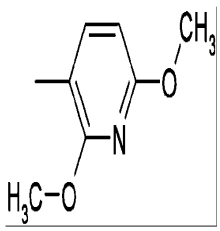
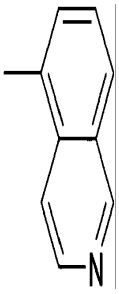
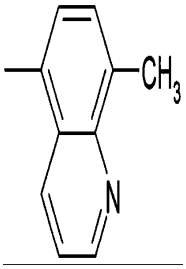
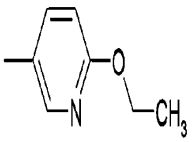
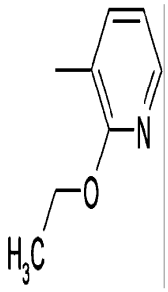
Nº	X	.... ═	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	Endo/exo	R_4	Sal	PF (ºC)	MASSA LCUVMS (amu)	Método
18	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	359,29	2
19	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	387,34	2
20	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	370,27	2
21	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	375,26	2
22	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	370,21	2
23	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	375,26	2

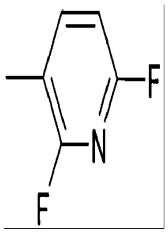
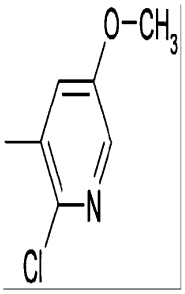
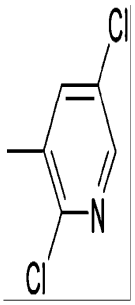
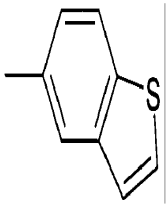
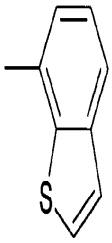
Nº	X	----	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	Endo/exo	R_4	Sal	PF (ºC)	MASSA LCUVMS (amu)	Método
24	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	388,21	2
25	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	385,16	2
26	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	373,27	2
27	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	403,23	2
28	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	384,23	2
29	C	═	H	H	H	H	H	-		TFA	-	396,25	2

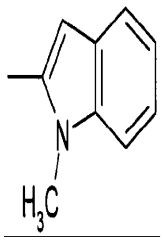
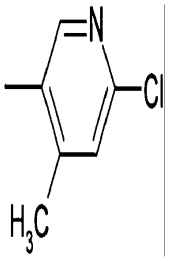
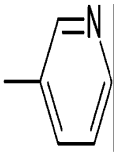
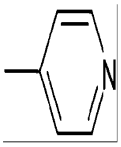
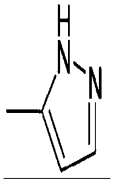
Nº	X	.... ═	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	Endo/exo	R_4	Sal	PF (ºC)	MASSA LCUVMS (amu)	Método
30	C	═	H	H	H	H	H	-		TFA	-	398,24	2
31	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	363,17	2
32	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	387,22	2
33	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	413,19	2
34	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	363,17	2
35	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	359,18	2
36	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	375,26	2

Nº	X	.... ═	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	Endo/exo	R_4	Sal	PF (ºC)	MASSA LCUVMS (amu)	Método
37	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	402,3	2
38	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	416,26	2
39	C	═	H	H	H	H	H	-		TFA	-	384,23	2
40	C	═	H	H	H	H	H	-		TFA	-	376,19	2
41	C	═	H	H	H	H	H	-		TFA	-	396,23	2

Nº	X	----	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	Endo/exo	R_4	Sal	PF (ºC)	MASSA LCUVMS (amu)	Método
42	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	380,5	2
43	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	395,25	2
44	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	351,15	2
45	C	═	H	H	H	H	H	-		TFA	-	360,26	2
46	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	364,18	2
47	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	378,21	2
48	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	394,18	2

Nº	X	....	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	Endo/exo	R_4	Sal	PF (ºC)	MASSA LCUVMS (amu)	Método
49	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	406,17	2
50	C	═	H	H	H	H	H	-		TFA	-	396,22	2
51	C	═	H	H	H	H	H	-		TFA	-	410,2	2
52	C	═	H	H	H	H	H	-		TFA	-	390,2	2
53	C	═	H	H	H	H	H	-		TFA	-	390,17	2

Nº	X	....	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	Endo/exo	R_4	Sal	PF (ºC)	MASSA LCUVMS (amu)	Método
54	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	382,19	2
55	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	410,18	2
56	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	414,13	2
57	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	401,18	2
58	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	401,17	2

Nº	X	----	R_{1a}	R_{1b}	R_{1c}	R_{1d}	R_3	Endo/exo	R_4	Sal	PF (ºC)	MASSA LCUVMS (amu)	Método
59	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	398,24	2
60	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	394,16	2
61	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	346	2
62	C	═	H	H	H	H	H	-		-	-	346,2	2
63	C	—	H	H	H	H	H	endo		-	146-166		2

Os compostos de acordo com a invenção foram objecto de ensaios farmacológicos que permitem determinar o seu efeito inibidor da enzima 11beta-HSD1 que é uma enzima que intervém no metabolismo dos lípidos ou no metabolismo da glucose.

Estes ensaios consistiram em medir a actividade inibidora *in vitro* dos compostos da invenção graças a um teste SPA (Scintillation Proximity Assay) no formato de 384 poços. A proteína 11beta-HSD1 recombinante foi produzida em levedura *S. cerevisiae*. A reacção foi realizada por incubação da enzima, na presença de ^{3}H-cortisona e de NADPH, na ausência ou na presença de concentração crescente de inibidor. As esferas de SPA acopladas a um anticorpo anti-murganho, pré-incubadas com um anticorpo anti-cortisol, permitiram medir a quantidade de cortisol formado no decorrer da reacção.

A actividade inibidora perante a enzima 11beta HSD1 é dada pela concentração que inibe 50% da actividade de 11beta-HSD1 (CI_{50}).

As CI_{50} dos compostos de acordo com a invenção são inferiores a 1 µM. Por exemplo, as CI_{50} dos compostos nº 4, 7, 13, 28 e 55 são, respectivamente, de 0,019 µM, 0,004 µM, 0,122 µM, 0,19 µM e 0,534 µM.

Assim, parece que os compostos de acordo com a invenção têm uma actividade inibidora da enzima 11beta-HSD1. Assim, os compostos de acordo com a invenção podem ser utilizados para a preparação de medicamentos, em particular, de medicamentos inibidores da enzima 11beta-HSD1.

Assim, de acordo com um outro dos seus aspectos, a invenção tem por objecto medicamentos que compreendem um composto de fórmula (I) ou um sal de adição deste último de um ácido farmaceuticamente aceitável ou, ainda, um hidrato ou um solvato do composto de fórmula (I).

Estes medicamentos têm utilização em terapêutica, nomeadamente, no tratamento da obesidade, da diabetes, da resistência à insulina, da síndrome metabólica, da síndrome de Cushing, da hipertensão, da aterosclerose, da cognição e da demência, dos glaucomas, da osteoporose e de determinadas doenças infecciosas por aumento da eficácia do sistema imunitário.

De acordo com um outro dos seus aspectos, a presente invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo, como princípio activo, um composto de acordo com a invenção. Estas composições farmacêuticas contêm uma dose eficaz de, pelo menos, um composto de acordo com a invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável, um hidrato ou solvato do referido composto, bem como, pelo menos, um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Os referidos excipientes são seleccionados de acordo com a forma farmacêutica e o modo de administração desejado, de entre os excipientes correntes que são conhecidos pelo perito na técnica.

Nas composições farmacêuticas da presente invenção para a administração oral, sublingual, sub-cutânea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, endotraqueal, intranasal, transdérmica ou rectal, o princípio activo de fórmula (I) acima,

ou seu eventual sal, solvato ou hidrato, pode ser administrado sob a forma unitária de administração, à mistura com excipientes farmacêuticos clássicos, aos animais e aos seres humanos para a profilaxia ou o tratamento dos distúrbios ou das doenças acima.

As formas unitárias de administração apropriadas compreendem as formas por via oral, tais como os comprimidos, as cápsulas macias ou duras, os pós, os grânulos e as soluções ou suspensões orais, as formas de administração sublingual, bucal, endotraqueal, intra-ocular, intranasal, por inalação, as formas de administração tópica, transdérmica, sub-cutânea, intramuscular ou intravenosa, as formas de administração rectal e os implantes. Para a aplicação tópica, podem utilizar-se os compostos de acordo com a invenção em cremes, géis, pomadas ou loções.

A título de exemplo, uma forma unitária de administração de um composto de acordo com a invenção sob a forma de comprimido pode compreender os seguintes componentes:

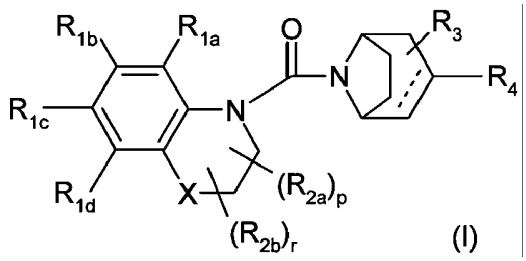
Composto de acordo com a invenção	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelose sódica	6,0 mg
Amido de milho	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulose	2,25 mg
Estearato de magnésio	3,0 mg

No âmbito de um método de tratamento das patologias acima indicadas, é administrada, a um doente, uma dose eficaz de um composto de acordo com a invenção, ou um dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis ou hidratos ou solvatos.

Lisboa, 16 de Junho de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Composto que responde à fórmula (I)



na qual:

- X representa ou um átomo de carbono, de oxigénio, de enxofre ou de azoto ou o grupo $-SO_2$;

- a ligação a tracejado é uma ligação simples ou uma ligação dupla;

- $R_{1a,b,c,d}$ e $R_{2a,b}$, idênticos ou diferentes, representam cada, um átomo de hidrogénio ou de halogéneo; um grupo alquilo (C_1-C_5); alcoxilo (C_1-C_5); halogenoalquilo (C_1-C_5), hidroxilo; hidroxi-alquilo (C_1-C_5), alcoxi (C_1-C_5)-alquilo (C_1-C_5); ciano; um grupo $-COOR_5$; um grupo $-NR_6R_7$; um grupo $-COOR_5$-alquilo (C_1-C_5), um grupo $-NR_6R_7$-alquilo (C_1-C_5), um grupo $-CONR_6R_7$, um grupo $-CONR_6R_7$-alquilo (C_1-C_5), um grupo $-SO_2NR_6R_7$;

- $(R_{2a})_p$ ou $(R_{2b})_r$ também podem formar, com o átomo de carbono ao qual estão ligados, um grupo C=O;

- R_3 representa um átomo de hidrogénio, um átomo de flúor ou um grupo alquilo (C_1-C_5); alcoxilo (C_1-C_5); alcoxi-alquilo (C_1-C_5); hidroxilo; hidroxi-alquilo (C_1-C_5); halogenoalquilo (C_1-C_5); ciano; um grupo -$COOR_5$; um grupo -NR_6R_7; um grupo -$COOR_5$-alquilo (C_1-C_5), um grupo -NR_6R_7-alquilo (C_1-C_5), um grupo -$CONR_6R_7$, um grupo -$CONR_6R_7$-alquilo (C_1-C_5);

- R_4 representa:

  - um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo (C_1-C_5);
  - um grupo cicloalquilo (C_3-C_6);
  - um heterociclo;
  - um grupo arilo mono ou bi-cíclico tendo de 5 a 10 átomos de carbono;
  - um grupo heteroarilo mono ou bi-cíclico tendo de 2 a 9 átomos de carbono;

  estando o grupo arilo ou heteroarilo eventualmente substituído com 1 a 4 substituintes seleccionados de entre os átomos de halogéneo, os grupos alquilo (C_1-C_5); alcoxilo (C_1-C_5); halogenoalquilo (C_1-C_5); hidroxilo; hidroxi-alquilo (C_1-C_5), alcoxi (C_1-C_5)-alquilo (C_1-C_5); ciano; fenilo eventualmente substituído; benzilo eventualmente substituído; -$COOR_5$; -NR_6R_7; um grupo -$COOR_5$ -alquilo (C_1-C_5), um grupo NR_6R_7-alquilo (C_1-C_5),

um grupo $-CONR_6R_7$, um grupo $-CONR_6R_7$-alquilo (C_1-C_5), um grupo $-SO_2NR_6R_7$, um grupo $-NR_6-COR_5$.

- p e r, idênticos ou diferentes, são números inteiros iguais a 1 ou 2;

- R_5 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo (C_1-C_5); um grupo cicloalquilo (C_3-C_6);

- R_6 e R_7, idênticos ou diferentes, representam, cada, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo (C_1-C_5); um grupo cicloalquilo (C_3-C_6); alquilcarbonilo (C_1-C_5); hidroximetil alquilo (C_1-C_5); alcoximetil(C_1-C_5) alquilo (C_1-C_5); um grupo arilo; um grupo $-SO_2-R_5$ ou podem formar, em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, um heterociclo eventualmente substituído;

seus sais, solvatos e hidratos bem como seus enantiómeros e diastereoisómeros, incluindo as misturas racémicas.

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, nos quais X é o carbono ou o oxigénio, R_1 a R_7, X, p, r e a ligação a tracejado são tais como definidos na reivindicação 1.

3. Compostos de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 2, nos quais:

p e r representam 1;

a ligação a tracejado representa uma ligação simples ou dupla;

$R_{1a,b,c,d}$ representam o hidrogénio, ou um dos grupos $R_{1a,b,c,d}$ é um halogénio e os outros grupos $R_{1a,b,c,d}$ são o hidrogénio;

$R_{2a,b}$ representam o hidrogénio ou um dos grupos $R_{2a,b}$ é um grupo alquilo (C_1-C_5), de um modo preferido, o metilo e o outro é o hidrogénio;

R_3 representa o hidrogénio;

R_4 na posição 4 é seleccionado de entre os seguintes arilos ou heteroarilos:

- piridina

- fenilo

- pirazole

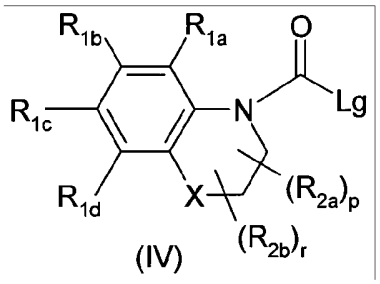
4. Compostos de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 2, nos quais X representa o átomo de carbono e a ligação a tracejado representa uma ligação dupla, R_4 é um fenilo ou uma piridina, sendo $R_{1a,b,c,d}$, $R_{2a,b}$, R_3, R_5 a R_7, p e r tais como definidos na reivindicação 1.

5. Compostos de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 2, nos quais X representa o átomo de oxigénio e a ligação a tracejado representa uma ligação simples, R_4 é um fenilo ou uma piridina, sendo $R_{1a,b,c,d}$, $R_{2a,b}$, R_5 a R_7, p e r tais como definidos na reivindicação 1.

6. Compostos de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 2, nos quais X representa o átomo de carbono e a ligação a

tracejado representa uma ligação simples, R_4 é um fenilo, uma piridina ou um pirazole, sendo $R_{1a,b,c,d}$, $R_{2a,b}$, R_5 a R_7, p e r tais como definidos na reivindicação 1.

7. Processo de preparação de um composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado em que se faz reagir um composto de fórmula (IV):



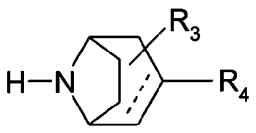
(IV)

na qual:

- $R_{1a,b,c,d}$, $R_{2a,b}$, p e r são tais como definidos na reivindicação 1 para os compostos de fórmula (I) e

- Lg é um grupo abandonante;

com um composto de fórmula (V)



(V)

na qual:

- R_3 e R_4 são tais como definidos na reivindicação 1 para os compostos de fórmula (I); e

eventualmente, transformar o composto assim obtido num dos seus sais.

8. Medicamento caracterizado por compreender um composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal de adição deste composto de um ácido farmaceuticamente aceitável ou, ainda, um hidrato ou um solvato do composto de fórmula (I).

9. Composição farmacêutica caracterizada por compreender um composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um sal farmaceuticamente aceitável, um hidrato ou um solvato deste composto, bem como, pelo menos, um excipiente farmaceuticamente aceitável.

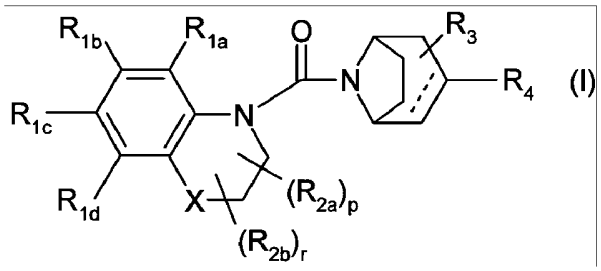
10. Utilização de um composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, para a preparação de um medicamento para o tratamento da obesidade, da diabetes, da resistência à insulina, da síndrome metabólica, do síndrome de Cushing, da hipertensão, da aterosclerose, dos distúrbios da cognição e da demência, dos glaucomas, da osteoporose e de estados patológicos que necessitam da activação do sistema imunitário.

Lisboa, 16 de Junho de 2010

RESUMO

"DERIVADOS DE UREIAS DE TROPANO, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO EM TERAPÊUTICA"

A invenção refere-se a compostos que respondem à fórmula (I):



na qual R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{2a}, R_{2b}, R_3, R_4, p, r e X são tais como definidos na descrição. Processo de preparação e aplicação em terapêutica.