

(11) Número de Publicação: **PT 2049513 E**

(51) Classificação Internacional:

**C07D 401/04** (2011.01) **A61K 31/454** (2011.01)  
**A61P 3/00** (2011.01)

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

(22) Data de pedido: **2007.04.27**

(30) Prioridade(s): **2006.04.28 US 796112 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2009.04.22**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.01.25**  
**056/2012**

(73) Titular(es):

**ELI LILLY & COMPANY**  
**LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS,**  
**INDIANA 46285** **US**

(72) Inventor(es):

**YANPING XU** **US**  
**OWEN BRENDAN WALLACE** **US**  
**JEREMY SCHULENBURG YORK** **US**

(74) Mandatário:

**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS**  
**RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA** **PT**

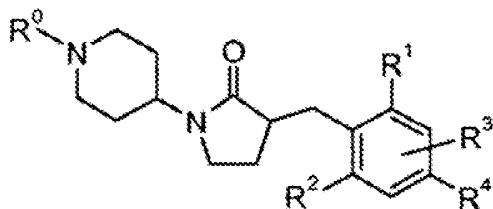
(54) Epígrafe: **PIRROLIDINONAS SUBSTITUÍDAS COM PIPERIDINILO COMO INIBIDORES DE 11-BETA-HIDROXIESTERÓIDE DESIDROGENASE I**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO PRESENTE DESCREVE NOVOS COMPOSTOS COM A FÓRMULA (I): (I) APRESENTANDO UMA ACTIVIDADE ANTAGONISTA DE 11-BETA-HSD DE TIPO I, BEM COMO MÉTODOS PARA PREPARAR ESSES COMPOSTOS. NOUTRA CONCRETIZAÇÃO, A INVENÇÃO DESCREVE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE INCLUEM COMPOSTOS COM A FÓRMULA I, BEM COMO MÉTODOS PARA UTILIZAR OS COMPOSTOS E AS COMPOSIÇÕES PARA TRATAR A DIABETES, A HIPERGLICÉMIA, A OBESIDADE, A HIPERTENSÃO, A HIPERLIPIDÉMIA, A SÍNDROME METABÓLICA, E OUTROS ESTADOS ASSOCIADOS A UMA ACTIVIDADE DE 11-BETA-HSD DE TIPO I.

RESUMO

"PIRROLIDINONAS SUBSTITUÍDAS COM PIPERIDINILO COMO INIBIDORES DE 11-BETA-HIDROXIESTERÓIDE DESIDROGENASE I"



(I)

A invenção presente descreve novos compostos com a Fórmula (I): (I) apresentando uma actividade antagonista de 11-Beta-HSD de tipo I, bem como métodos para preparar esses compostos. Noutra concretização, a invenção descreve composições farmacêuticas que incluem compostos com a Fórmula I, bem como métodos para utilizar os compostos e as composições para tratar a diabetes, a hiperglicémia, a obesidade, a hipertensão, a hiperlipidémia, a síndrome metabólica, e outros estados associados a uma actividade de 11-Beta-HSD de tipo I.

**DESCRIÇÃO**

**"PIRROLIDINONAS SUBSTITUÍDAS COM PIPERIDINILO COMO  
INIBIDORES DE 11-BETA-HIDROXIESTERÓIDE DESIDROGENASE I"**

Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório dos U.S. Nº. 60/796.112, entrado a 28 de Abril de 2006.

Esta invenção diz respeito a compostos que são inibidores de 11- $\beta$ -hidroxiesteróide 5-desidrogenase de tipo 1 ("11- $\beta$ -HSD1"), e às suas composições farmacêuticas, bem como às utilizações destes compostos e destas composições no tratamento do corpo humano ou dos de animais, e a novos intermediários úteis na preparação dos inibidores. Os compostos presentes são capazes de uma inibição potente e selectiva da 11- $\beta$ -HSD1, e são portanto úteis no tratamento de patologias que reajam à modulação da 11- $\beta$ -HSD1, tal como a diabetes, a síndrome metabólica, as doenças do conhecimento, e outras semelhantes.

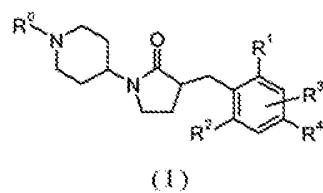
Os glucocorticóides que actuam no fígado, no tecido adiposo, e nos músculos, são reguladores importantes do metabolismo da glucose, dos lípidos, e das proteínas. Um excesso crónico de glucocorticóides está associado a resistência à insulina, obesidade visceral, hipertensão, e dislipidémia, que também representam as manifestações que

denotam a síndrome metabólica. A 11- $\beta$ -HSD1 catalisa a transformação da cortisona não activa no cortisol, activo, e tem sido implicada no desenvolvimento da síndrome metabólica. Existem dados relativos a roedores e a seres humanos, que ligam a 11- $\beta$ -HSD1 à síndrome metabólica. Há dados que sugerem que um fármaco que iniba especificamente a 11- $\beta$ -HSD1 em pacientes diabéticos de tipo 2, diminuirá a glucose no sangue ao diminuir a gluconeogénesis hepática, reduzirá a obesidade central, melhorará os fenótipos aterogénicos de lipoproteína, diminuirá a tensão sanguínea, bem como a resistência à insulina. Os efeitos da insulina no músculo serão aumentados, e a secreção de insulina por parte das células beta do ilhéu também podem ser aumentadas. Os dados obtidos em estudos em animais e em seres humanos também indicam que um excesso de glucocorticóides debilita a função cognitiva. Resultados recentes indicam que a inactivação da 11- $\beta$ -HSD1 aumenta a função da memória tanto em seres humanos como em murganhos. Mostrou-se que o inibidor de 11- $\beta$ -HSD1, carbenoxolona, melhorava a função cognitiva em homens idosos saudáveis e em diabéticos do tipo 2, e a inibição do gene de 11- $\beta$ -HSD1 evitava a debilitação cognitiva induzida pelo envelhecimento em murganhos. Foi recentemente mostrado que a inibição selectiva de 11- $\beta$ -HSD1 com um agente farmacêutico melhorava a retenção em memória em murganhos.

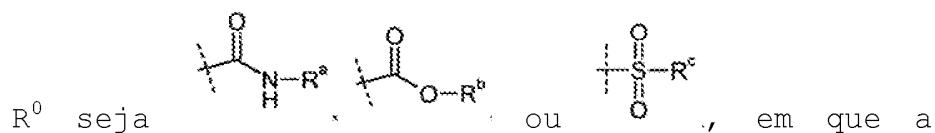
Apareceram diversas publicações nos últimos anos, reportando agentes inibidores de 11- $\beta$ -HSD1. Veja-se o Pedido Internacional WO 2004/056.744 que descreve

adamantilacetamidas como inibidores de 11- $\beta$ -HSD1, o Pedido Internacional WO 2005/108.360 que descreve derivados de pirrolidin-2-ona e de piperidin-2-ona como inibidores de 11- $\beta$ -HSD1, e o Pedido Internacional WO 2005/108.361, que descreve derivados de adamantil-pirrolidin-2-on como inibidores de 11- $\beta$ -HSD1. Apesar do número de tratamentos para doenças que envolvem a 11- $\beta$ -HSD1, as terapias correntes sofrem de uma ou mais inadequações, incluindo uma eficácia pequena ou incompleta, efeitos colaterais inaceitáveis, e contra-indicações para determinadas populações de pacientes. Deste modo, continua a existir uma necessidade de um melhor tratamento recorrendo a agentes farmacêuticos alternativos ou melhorados, que inibam a 11- $\beta$ -HSD1 e tratem as doenças que poderiam beneficiar da inibição da 11- $\beta$ -HSD1. A invenção presente proporciona este tipo de contribuição para a técnica com base em se ter verificado que uma nova classe de compostos apresenta uma actividade inibidora potente e selectiva da 11- $\beta$ -HSD1. A invenção presente distingue-se pelas estruturas específicas e pelas suas actividades. Existe uma necessidade permanente de novos métodos para tratar a diabetes, a síndrome metabólica, e as patologias do conhecimento, e é um objecto desta invenção ir de encontro a estas necessidades e outras necessidades.

A invenção presente proporciona um composto estruturalmente representado pela fórmula I:



Ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, em que



linha a tracejado represente os pontos de ligação de  $R^0$  na fórmula I;

$R^a$  seja  $-H$ , -alquilo ( $C_1-C_6$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), ou fenilo;

$R^b$  seja -alquilo ( $C_1-C_6$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), ou fenilo;

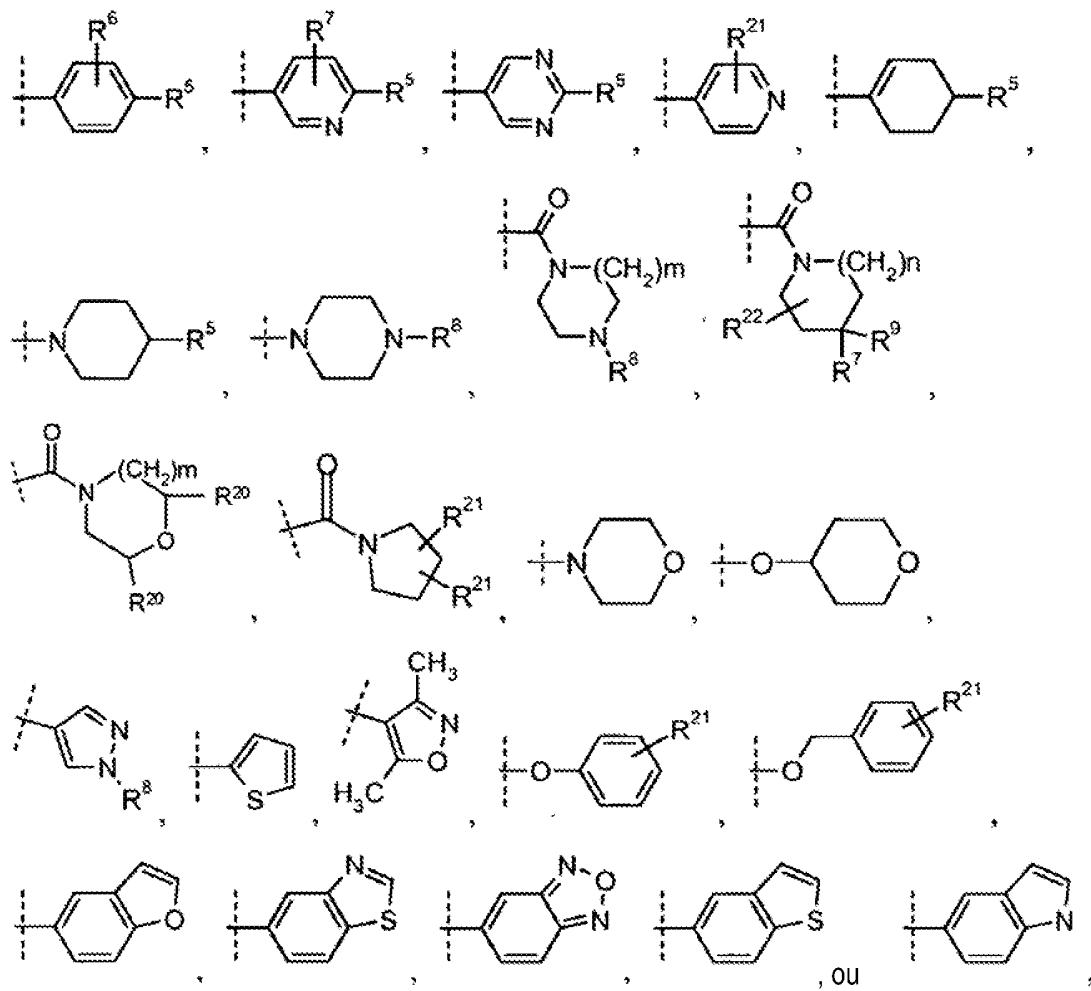
$R^c$  seja -alquilo ( $C_1-C_6$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), ou fenilo;

$R^1$  seja  $-H$ , -halogéneo,  $-O-CH_3$  (substituído opcionalmente com um a três halogéneos), ou  $-CH_3$  (substituído opcionalmente com um a três halogéneos);

$R^2$  seja  $-H$ , -halogéneo,  $-O-CH_3$  (substituído opcionalmente com um a três halogéneos), ou  $-CH_3$  (substituído opcionalmente com um a três halogéneos);

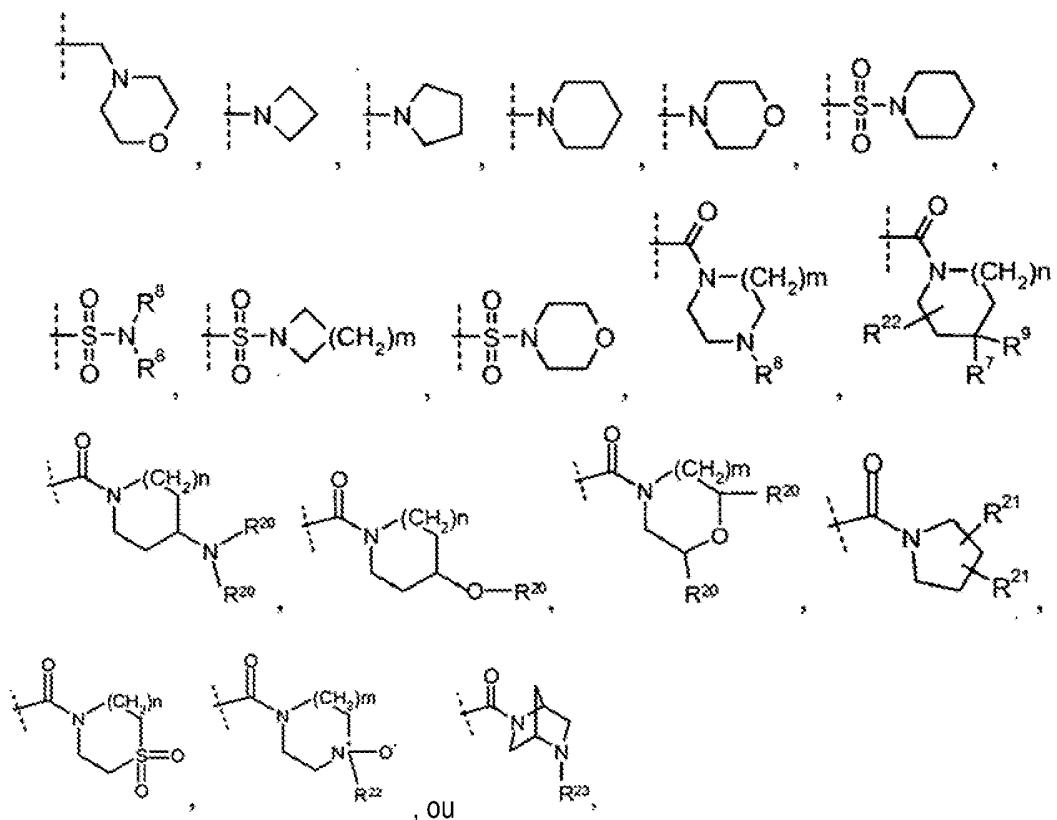
$R^3$  seja  $-H$  ou  $-halogéneo$ ;

$R^4$  seja  $-\text{OH}$ ,  $-\text{halogéneo}$ ,  $-\text{ciano}$ ,  $-\text{alquilo}$  ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com um a três halogéneos),  $-\text{alcoxilo}$  ( $C_1-C_6$ ) (substituído opcionalmente com um a três halogéneos),  $-\text{SCF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{alquilo}$  ( $C_1-C_4$ ),  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{cicloalquilo}$  ( $C_3-C_8$ ),  $-\text{O}-\text{fenil}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{alquilo}$  ( $C_1-C_4$ ),  $-\text{CH}_2-\text{fenilo}$ ,  $-\text{NHSO}_2-\text{alquilo}$  ( $C_1-C_4$ ),  $-\text{NHSO}_2-\text{fenil}(R^{21})(R^{21})$ ,  $-\text{alquil}$  ( $C_1-C_4$ )  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{10})(R^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{10})(R^{11})$ ,



em que a linha a tracejado represente o ponto de ligação à posição indicada como  $R^4$  na fórmula I; em que m seja 1, 2, ou 3; em que n seja 0, 1, ou 2, e em que quando n for 0, então  $"(CH_2)_n"$  seja uma ligação;

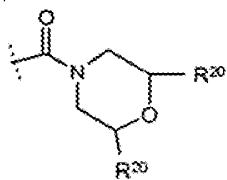
$R^5$  seja -H, -halogéneo, -OH, -CN, -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -C(O)-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -O-alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -SO<sub>2</sub>-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -N( $R^8$ ) ( $R^8$ ), -fenil( $R^{21}$ ) ( $R^{21}$ ), -C(O)-NH-cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), -A-



em que a linha a tracejado represente o ponto de ligação à posição indicada como  $R^5$  na fórmula I; em que m

seja 1, 2, ou 3; em que n seja 0, 1, ou 2, e em que quando n for 0, então " $(\text{CH}_2)_n$ " seja uma ligação;

$\text{R}^6$  seja  $-\text{H}$ ,  $-\text{halogéneo}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{alquilo}$  ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos),  $-\text{O-}$  alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), ou ;



$\text{R}^7$  seja  $-\text{H}$ ,  $-\text{halogéneo}$ , ou  $-\text{alquilo}$  ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$\text{R}^8$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências,  $-\text{H}$ ,  $-\text{alquilo}$  ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos),  $-\text{C}(\text{O})-\text{alquilo}$  ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos),  $-\text{C}(\text{O})-\text{cicloalquilo}$  ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ),  $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{cicloalquilo}$  ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ) ou  $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{alquilo}$  ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$\text{R}^9$  seja  $-\text{H}$  ou  $-\text{halogéneo}$ ;

$\text{R}^{10}$  e  $\text{R}^{11}$  sejam ambos independentemente  $-\text{H}$  ou  $-\text{alquilo}$  ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), ou  $\text{R}^{10}$  e  $\text{R}^{11}$ , tomados em conjunto com o azoto a que ambos se ligam, formem piperidinilo, piperazinilo, ou pirrolidinilo;

$\text{R}^{20}$  seja independentemente em cada uma das suas

ocorrências -H, ou -alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^{21}$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H, -halogéneo, ou -alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^{22}$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H ou -alquilo ( $C_1-C_6$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos); e

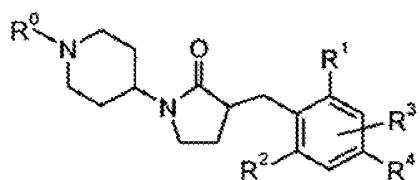
$R^{23}$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H, -alquilo ( $C_1-C_4$ ) ou  $-C(O)O$ -alquilo ( $C_1-C_4$ ).

A invenção presente proporciona compostos com a fórmula I que são úteis a título de inibidores potentes e selectivos de 11- $\beta$ -HSD1. A invenção presente proporciona também uma composição farmacêutica que inclui um composto com a Fórmula I, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, e um veículo, diluente ou excipiente aceitável do ponto de vista farmacêutico. Além disto, a invenção presente proporciona um método para o tratamento da síndrome metabólica, e patologias relacionadas, que inclui administrar-se a um paciente que dela necessite uma quantidade eficaz de um composto com a fórmula I ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

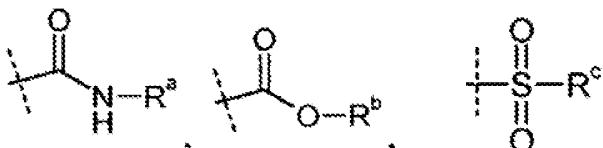
Numa concretização, a invenção presente proporciona compostos com a Fórmula I ou um seu sal aceitável do

ponto de vista farmacêutico, tal como se descreveram em pormenor acima. Embora todos os compostos da invenção presente sejam úteis, alguns dos compostos são especialmente interessantes e são preferidos. As listagens seguintes contêm diversos conjuntos dos compostos referidos.

Noutra concretização, a invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela fórmula



ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, em que



$R^0$  seja , , ou , em que a linha a tracejado represente o ponto de ligação da posição de  $R^0$  na fórmula I;

$R^a$  seja -alquilo ( $C_1-C_6$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), ou fenilo;

$R^b$  seja -alquilo ( $C_1-C_6$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), ou fenilo;

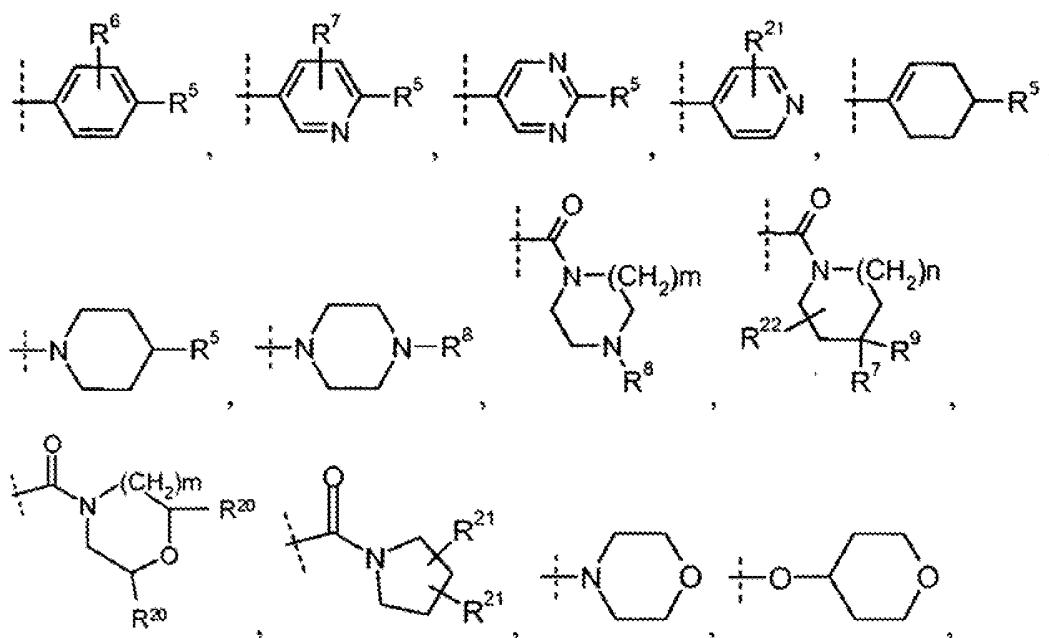
$R^c$  -alquilo ( $C_1-C_6$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), ou fenilo;

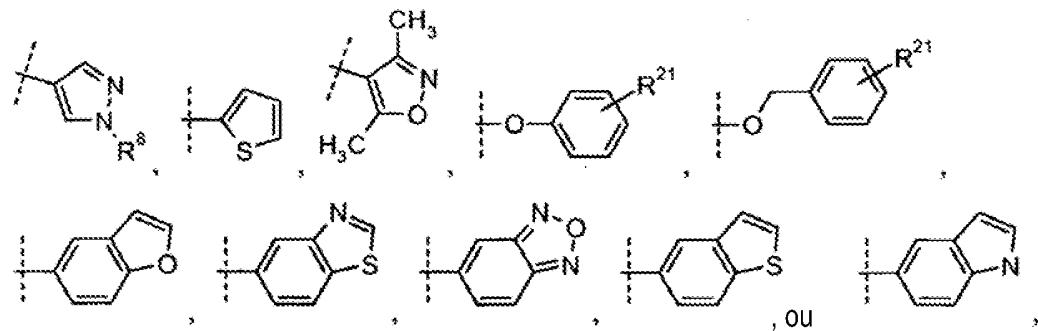
$R^1$  seja  $-H$ ,  $-halogéneo$ ,  $-O-CH_3$  (substituído opcionalmente com um a três halogéneos), ou  $-CH_3$  (substituído opcionalmente com um a três halogéneos);

$R^2$  seja  $-H$ ,  $-halogéneo$ ,  $-O-CH_3$  (substituído opcionalmente com um a três halogéneos), ou  $-CH_3$  (substituído opcionalmente com um a três halogéneos);

$R^3$  seja  $-H$  ou  $-halogéneo$ ;

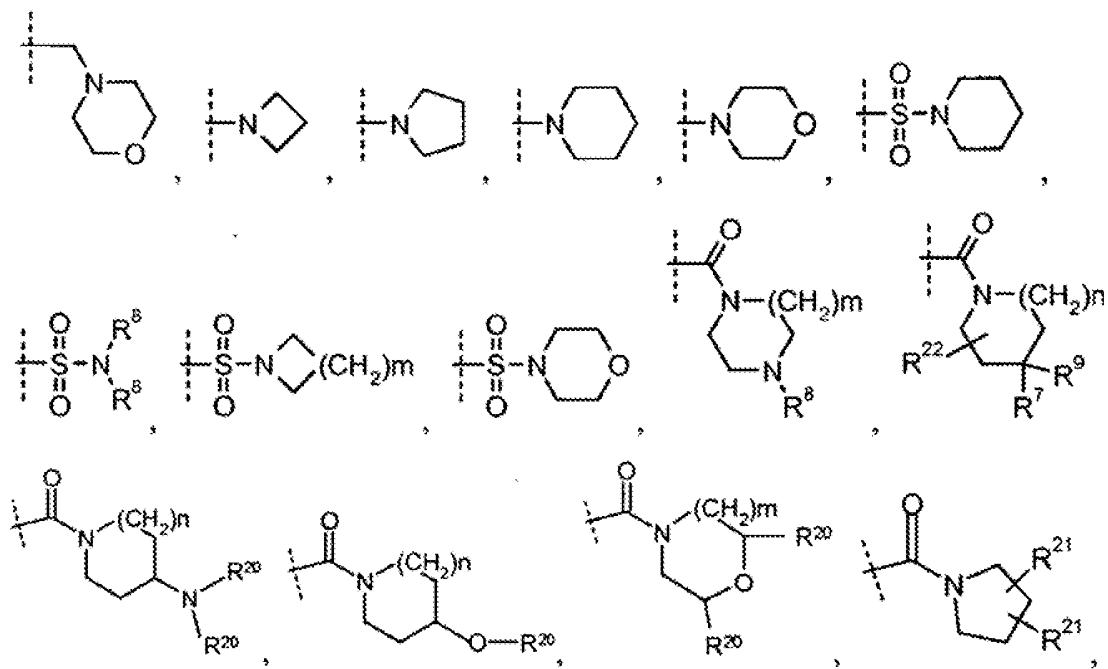
$R^4$  seja  $-OH$ ,  $-halogéneo$ ,  $-ciano$ ,  $-alquilo$  ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com um a três halogéneos),  $-alcoxilo$  ( $C_1-C_6$ ) (substituído opcionalmente com um a três halogéneos),  $-SCF_3$ ,  $-C(O)O-alquilo$  ( $C_1-C_4$ ),  $-O-CH_2-C(O)NH_2$ ,  $-cicloalquilo$  ( $C_3-C_8$ ),  $-O-fenil-C(O)O-alquilo$  ( $C_1-C_4$ ),  $-CH_2-fenilo$ ,  $-NHSO_2-alquilo$  ( $C_1-C_4$ ),  $-NHSO_2-fenil(R^{21})$  ( $R^{21}$ ),  $-alquil$  ( $C_1-C_4$ )  $-C(O)N(R^{10})$  ( $R^{11}$ ),  $-C(O)N(R^{10})$  ( $R^{11}$ ),

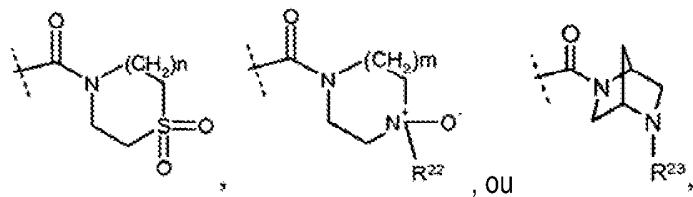




em que a linha a tracejado represente o ponto de ligação da posição de  $R^4$  na fórmula I; em que  $m$  seja 1, 2, ou 3; em que  $n$  seja 0, 1, ou 2, e em que quando  $n$  for 0, então " $(CH_2)_n$ " seja uma ligação;

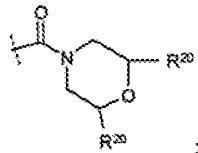
$R^5$  seja -H, -halogéneo, -OH, -CN, -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -C(O)-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -O-alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -SO<sub>2</sub>-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -N( $R^8R^8$ ), -fenil( $R^{21}$ ) ( $R^{21}$ ), -C(O)-NH-cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ),





em que a linha a tracejado represente o ponto de ligação da posição de R<sup>5</sup> na fórmula I; em que m seja 1, 2, ou 3; em que n seja 0, 1, ou 2, e em que quando n for 0, então "(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>" seja uma ligação;

R<sup>6</sup> seja -H, -halogéneo, -CN, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (substituído opcionalmente com 1 to 3 halogéneos), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), ou



;

R<sup>7</sup> seja -H, -halogéneo, ou -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

R<sup>8</sup> seja independentemente em cada ocorrência -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -S(O<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) ou -S([O<sub>2</sub>])-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

R<sup>9</sup> seja -H ou -halogéneo;

$R^{10}$  e  $R^{11}$  sejam ambos independentemente -H ou -alquilo ( $C_1-C_4$ ), ou  $R^{10}$  e  $R^{11}$ , tomados em conjunto com o azoto a que ambos se ligam, formam piperidinilo, piperazinilo, ou pirrolidinilo;

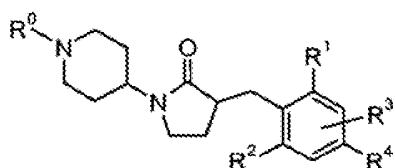
$R^{20}$  seja independentemente em cada ocorrência, -H, ou -alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^{21}$  seja independentemente em cada sua ocorrência -H, -halogéneo, ou -alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^{22}$  seja independentemente em cada sua ocorrência -H ou -alquilo ( $C_1-C_6$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos); e

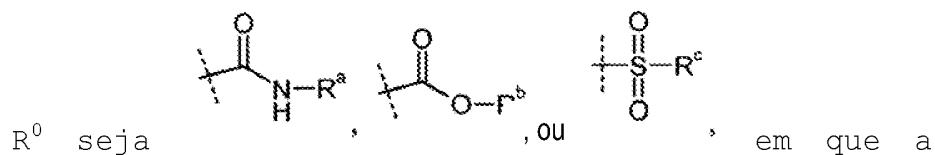
$R^{23}$  seja independentemente em cada sua ocorrência -H, -alquilo ( $C_1-C_4$ ), ou  $-C(O)O$ -alquilo ( $C_1-C_4$ ).

Noutra concretização, a invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela fórmula Ia;



(Ia)

ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, em que



linha a tracejado represente o ponto de ligação da posição de  $R^0$  na fórmula Ia;

$R^a$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

$R^b$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

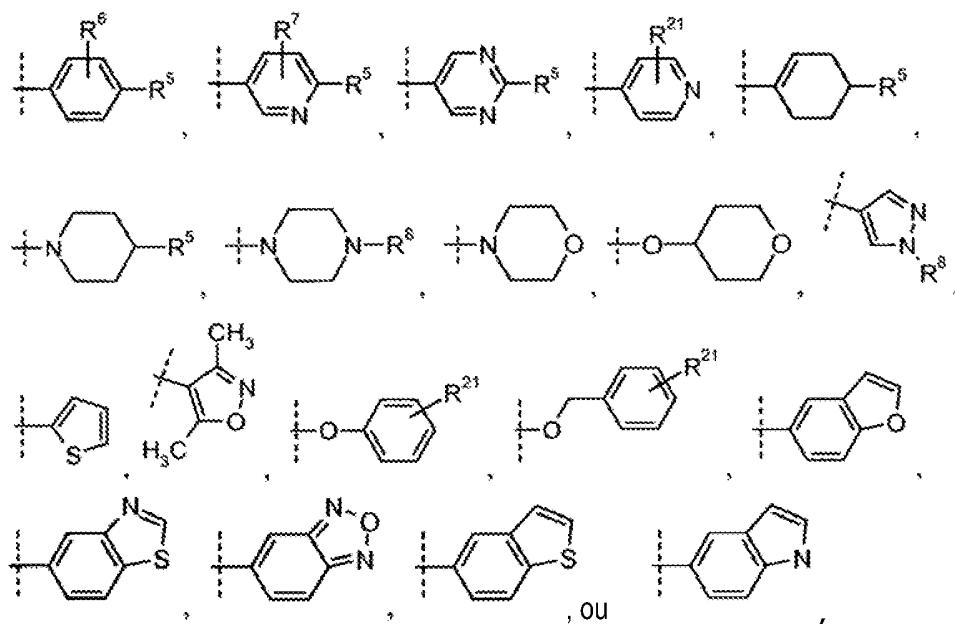
$R^c$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

$R^1$  seja -halogéneo;

$R^2$  seja -halogéneo;

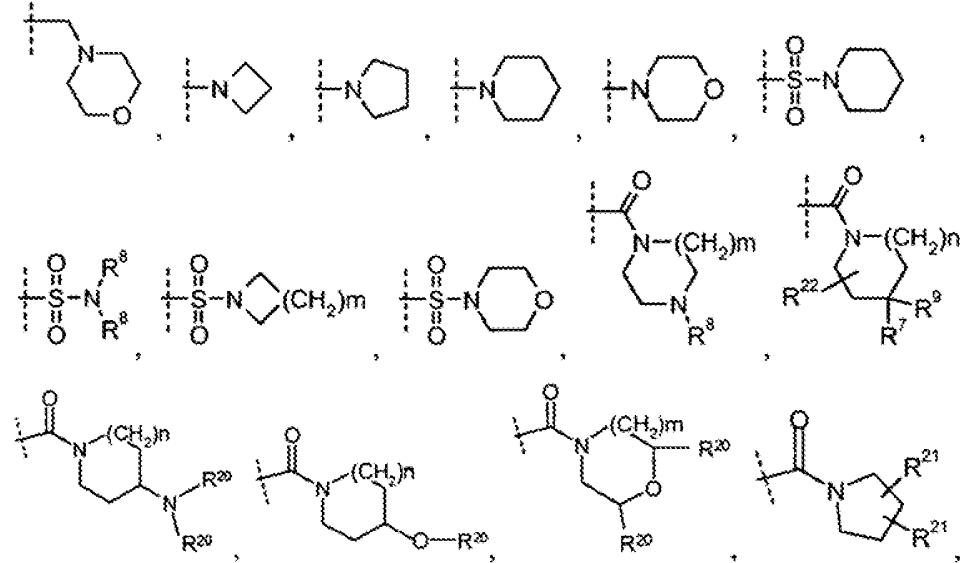
$R^3$  seja -H ou -halogéneo;

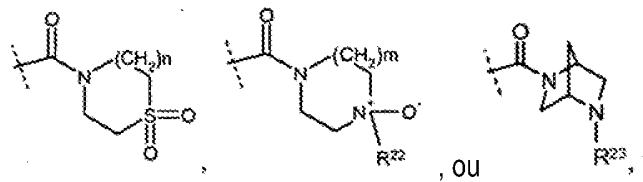
$R^4$  seja -OH, -halogéneo, -ciano, -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com um a três halogéneos), -alquilo ( $C_1-C_6$ ) (substituído opcionalmente com um a três halogéneos), -SCF<sub>3</sub>, -C(O)O-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -O-CH<sub>2</sub>-C(O)NH<sub>2</sub>, -cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), -O-fenil-C(O)O-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -CH<sub>2</sub>-fenilo, -NHSO<sub>2</sub>-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -NHSO<sub>2</sub>-fenilo ( $R^{21}$ ) ( $R^{21}$ ), -alquilo ( $C_1-C_4$ )-C(O)N( $R^{10}$ ) ( $R^{11}$ ),



em que a linha a tracejado represente o ponto de ligação a posição R<sup>4</sup> na fórmula Ia;

R<sup>5</sup> seja -H, -halogéneo, -OH, -CN, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>), -fenil(R<sup>21</sup>) (R<sup>21</sup>), -C(O)-NH-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),





em que a linha a tracejado represente a ligação à posição indicada para  $R^5$ ; ; em que  $m$  seja 1, 2, ou 3; em que  $n$  seja 0, 1, ou 2, e em que quando  $n$  for 0, então " $(CH_2)_n$ " seja uma ligação;

$R^6$  seja -H, -halogéneo, -CN, ou -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^7$  seja -H, -halogéneo, ou -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^8$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H, -alquilo ( $C_1-C_6$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)-alquilo ( $C_1-C_6$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)-cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) ou -S(O<sub>2</sub>)-alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^9$  seja -H ou -halogéneo;

$R^{20}$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H, ou -alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

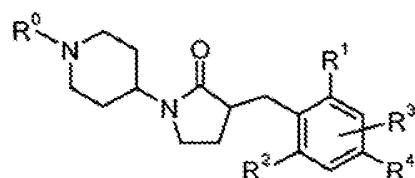
$R^{21}$  seja independentemente em cada uma das suas

ocorrências -H, -halogéneo, ou -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

R<sup>22</sup> seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H ou -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos); e

R<sup>23</sup> seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), ou -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Noutra concretização, a invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela fórmula Ia;



(Ia)

ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, no qual

R<sup>0</sup> seja , ou , em que a linha a tracejado represente o ponto de ligação da posição de R<sup>0</sup> na fórmula Ia;

R<sup>a</sup> seja -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

$R^b$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

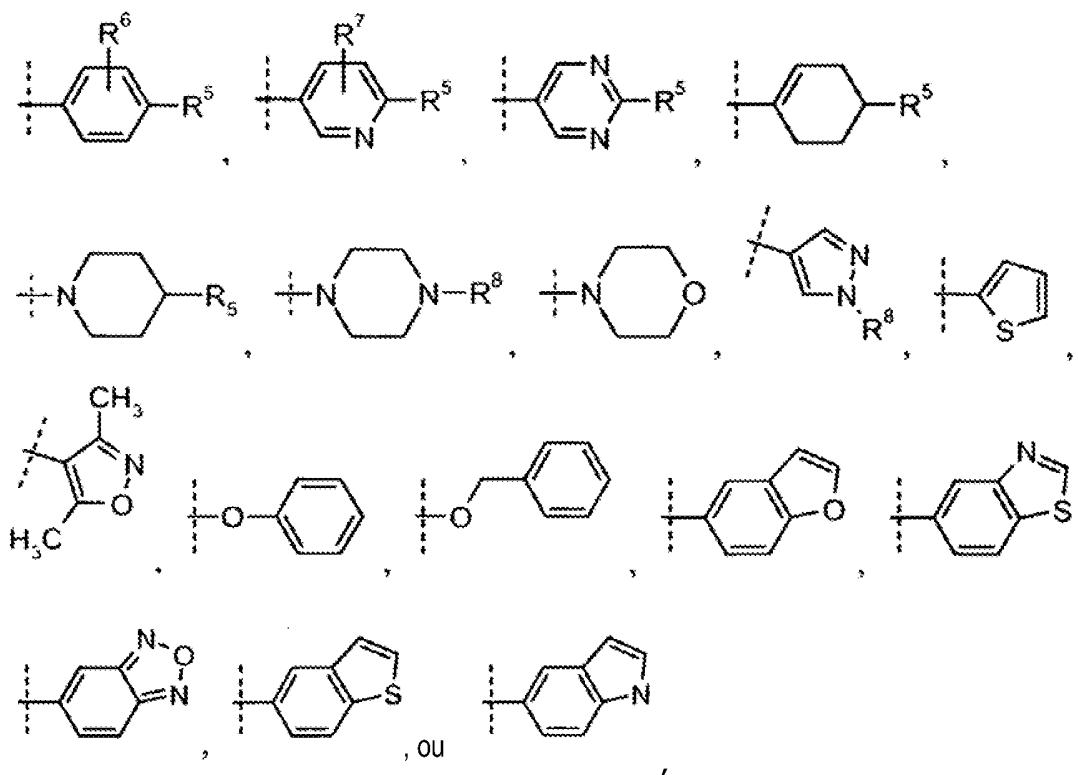
$R^c$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

$R^1$  seja -cloro, -fluoro, ou -bromo;

$R^2$  seja -cloro, -fluoro, ou -bromo;

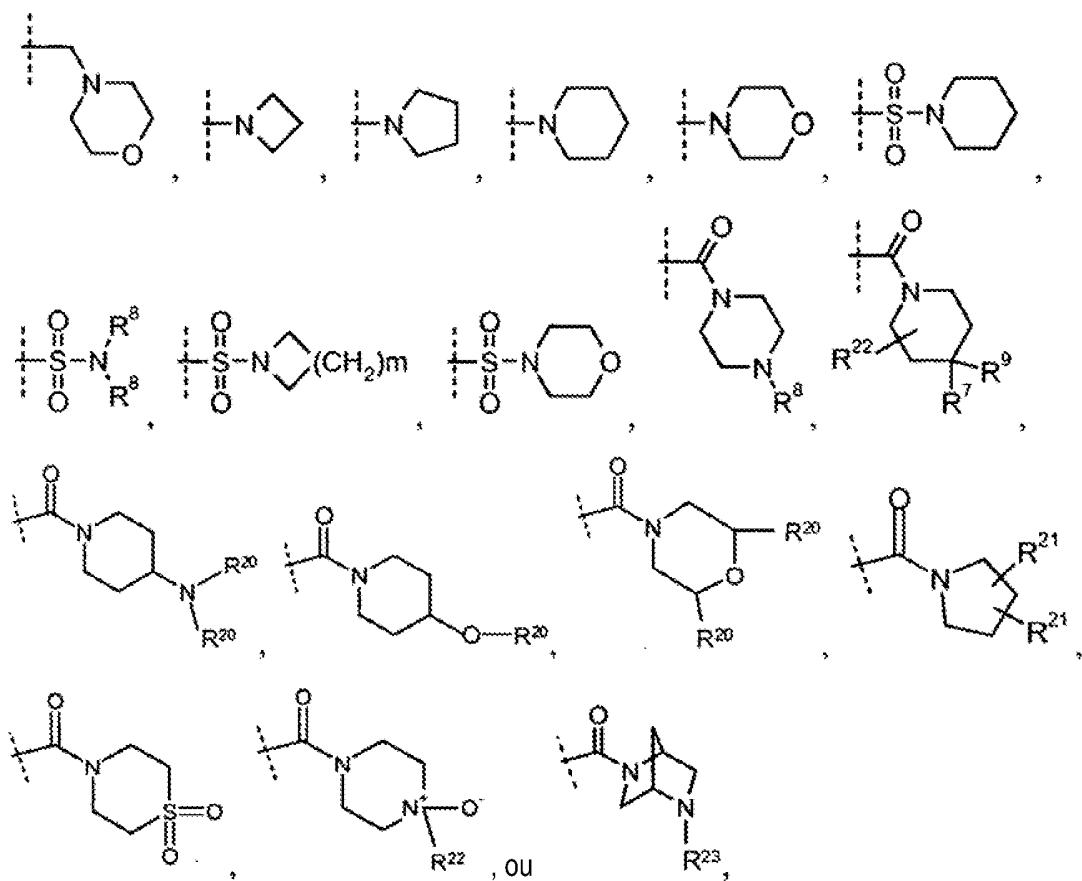
$R^3$  seja -H ou -halogéneo;

$R^4$  seja



em que a linha a tracejado represente o ponto de ligação da posição de  $R^4$  na fórmula Ia;

$R^5$  seja -H, -halogéneo, -OH, -CN, -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -C(O)-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -O-alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -SO<sub>2</sub>-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -N(R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>), -fenilo(R<sup>21</sup>)(R<sup>21</sup>), -C(O)-NH-cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ),



em que a linha a tracejado represente o ponto de ligação da posição de  $R^5$  na fórmula Ia;

$R^6$  seja -H, -halogéneo, -CN, ou -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^7$  seja -H, -halogéneo, ou -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^8$  seja independentemente em cada sua ocorrência, -H, -alquilo ( $C_1-C_6$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)-alquilo ( $C_1-C_6$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)-cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) ou -S( $O_2$ )-alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^9$  seja -H ou -halogéneo;

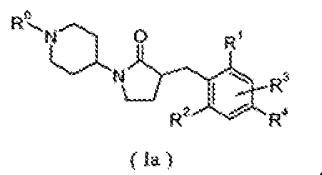
$R^{20}$  seja independentemente em cada sua ocorrência -H, ou -alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^{21}$  seja independentemente em cada sua ocorrência -H, -halogéneo, ou -alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^{22}$  seja independentemente em cada sua ocorrência -H, ou -alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos); e

$R^{23}$  seja independentemente em cada sua ocorrência -H, -alquilo ( $C_1-C_3$ ) ou -C(O)O-alquilo ( $C_1-C_4$ ).

Noutra concretização a invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela fórmula Ia;



ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, em que

$R^0$  seja , ou , em que a linha a tracejado represente o ponto de ligação da posição de  $R^0$  na fórmula Ia;

$R^a$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

$R^b$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

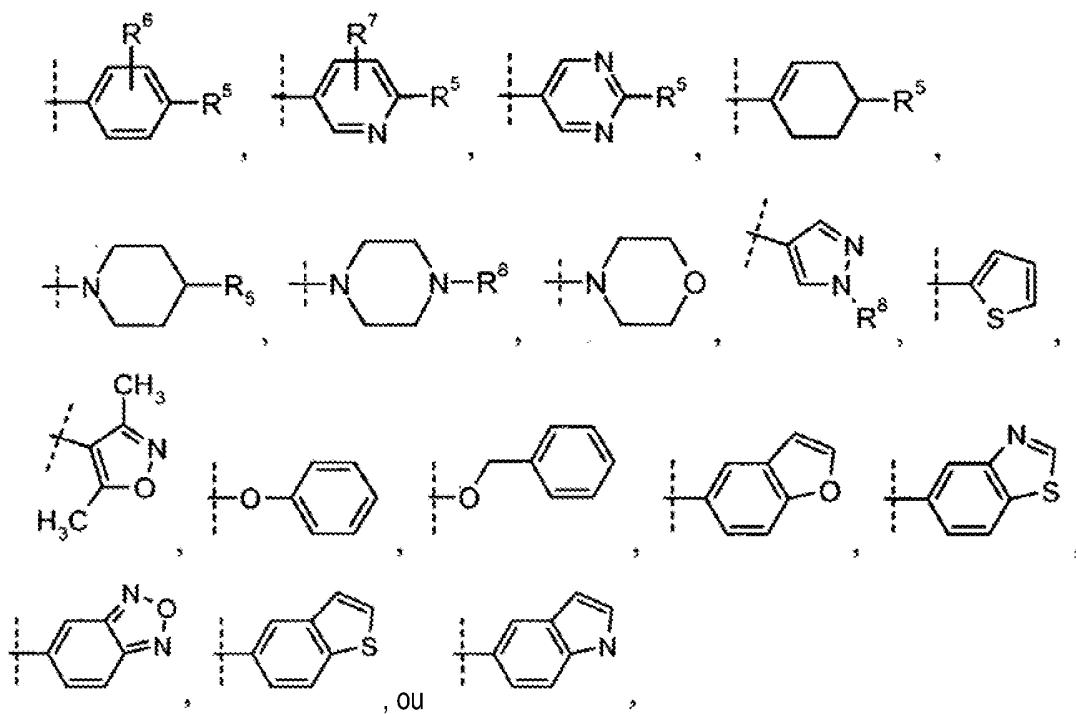
$R^c$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

$R^1$  seja -cloro, -fluoro ou -bromo;

$R^2$  seja -cloro, -fluoro ou -bromo;

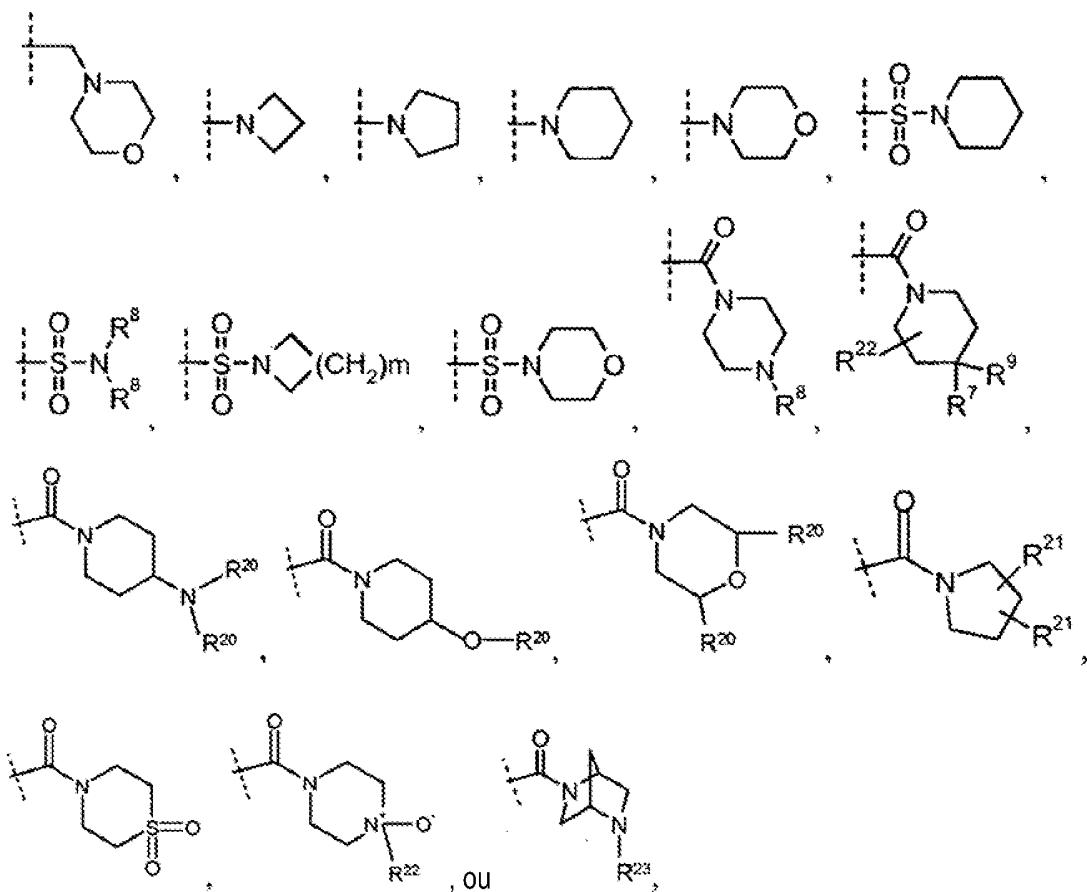
$R^3$  seja -H ou -halogéneo;

$R^4$  seja



em que a linha a tracejado represente o ponto de ligação da posição de  $R^4$  na fórmula Ia;

$R^5$  seja -H, -halogéneo, -OH, -CN, -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -C(O)-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -O-alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -SO<sub>2</sub>-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -N(R<sup>8</sup>R<sup>8</sup>), -fenilo (R<sup>21</sup>) (R<sup>21</sup>), -C(O)-NH-cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ),



em que a linha a tracejado represente o ponto de ligação à posição indicada por  $R^5$ ; em que  $m$  seja 1, 2, ou 3;

$R^6$  seja -H, -halogéneo, -CN, ou -alquilo ( $C_1-C_4$ )  
(substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

R<sup>7</sup> seja -H, -halogéneo, ou -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)  
(substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

R<sup>8</sup> seja independentemente em cada sua ocorrência -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (substituído opcional-

mente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) ou -S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

R<sup>9</sup> seja -H ou -halogéneo;

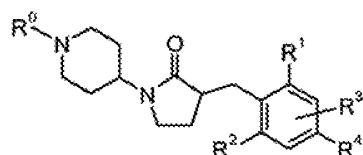
R<sup>20</sup> seja independentemente em cada uma das suas ocorrências, -H, ou -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

R<sup>21</sup> seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H, -halogéneo, ou -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

R<sup>22</sup> seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H ou -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos); e

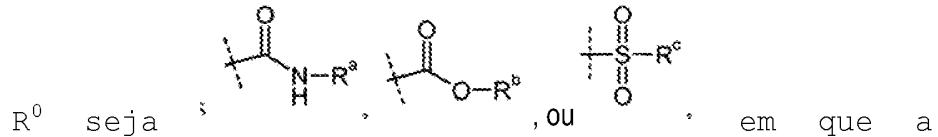
R<sup>23</sup> seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), ou -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Noutra concretização a invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela fórmula Ia;



(Ia)

ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, em que



linha a tracejado represente o ponto de ligação da posição  $R^0$  na fórmula (Ia)

$R^a$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

$R^b$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

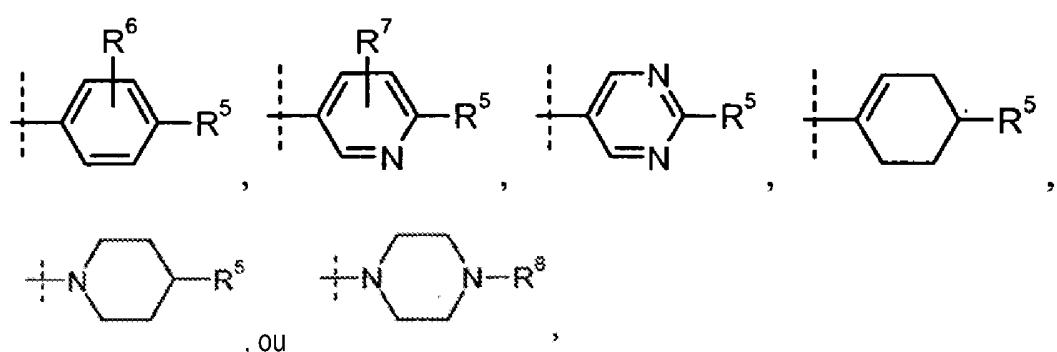
$R^c$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

$R^1$  seja -cloro, -fluoro, ou -bromo;

$R^2$  seja -cloro, -fluoro, ou -bromo;

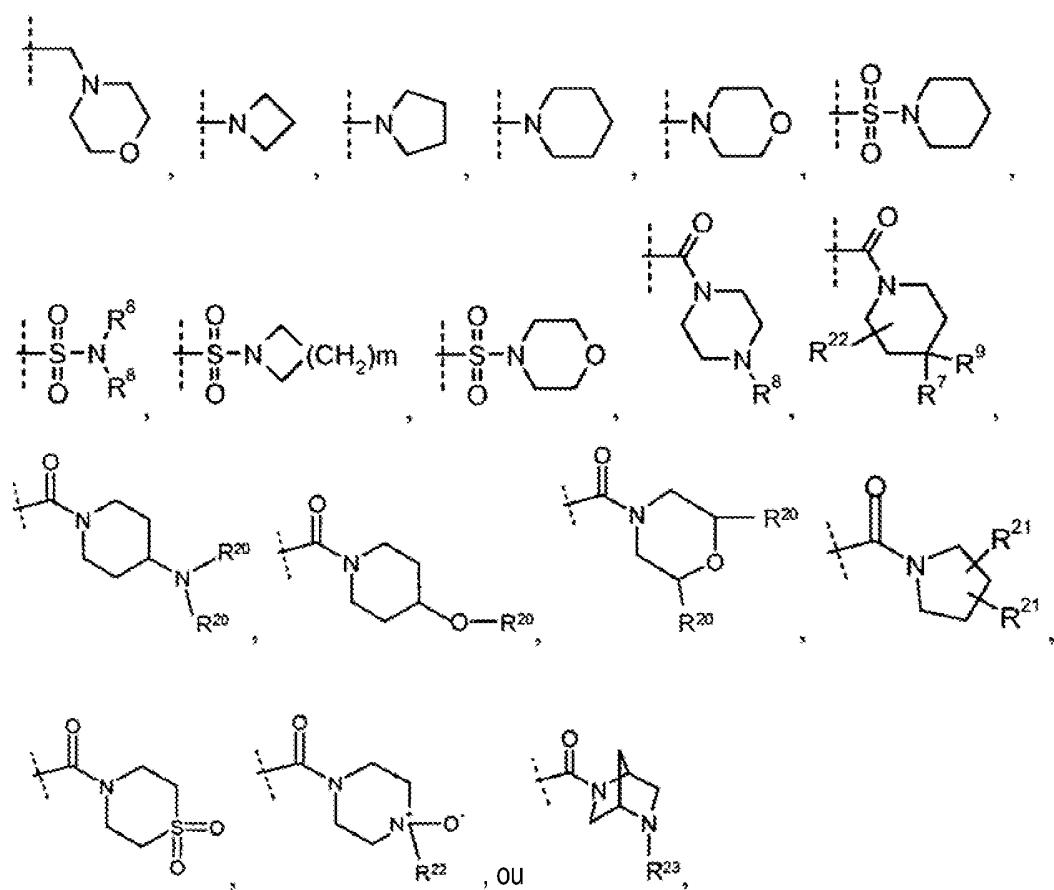
$R^3$  seja -H ou -halogéneo;

$R^4$  seja



em que a linha a tracejado represente o ponto de ligação da posição  $R^4$  na fórmula (Ia)

$R^5$  seja  $-H$ ,  $-halogéneo$ ,  $-alquilo$  ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos),  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)O-$  alquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-C(O)-alquilo$  ( $C_1-C_4$ ),  $-O-alquilo$  ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos),  $-SO_2-$  alquilo ( $C_1-C_4$ ),  $-N(R^8)(R^8)$ ,



em que a linha a tracejado represente o ponto de ligação da posição  $R^5$  na fórmula (Ia); em que  $m$  seja 1, 2, ou 3;

$R^6$  seja -H, -halogéneo, -CN, ou -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^7$  seja -H, -halogéneo, ou -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^8$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H, -alquilo ( $C_1-C_6$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)-alquilo ( $C_1-C_6$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)-cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) ou -S(O)<sub>2</sub>-alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^9$  seja -H ou -halogéneo;

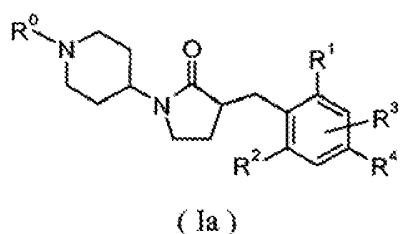
$R^{20}$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H, ou -alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^{21}$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H, -halogéneo, ou -alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

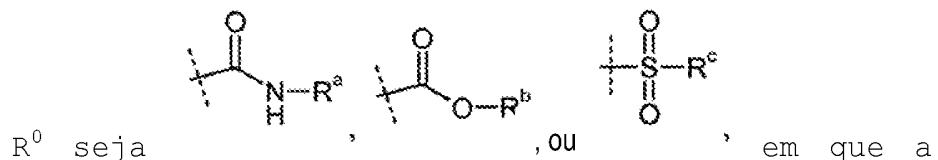
$R^{22}$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H ou -alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos); e

$R^{23}$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H, -alquilo ( $C_1-C_3$ ), ou -C(O)O-alquilo ( $C_1-C_4$ ).

Noutra concretização a invenção proporciona um composto estruturalmente representado pela fórmula Ia;



ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, em que



linha a tracejado represente o ponto de ligação da posição  $R^0$  na fórmula (Ia);

$R^a$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

$R^b$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

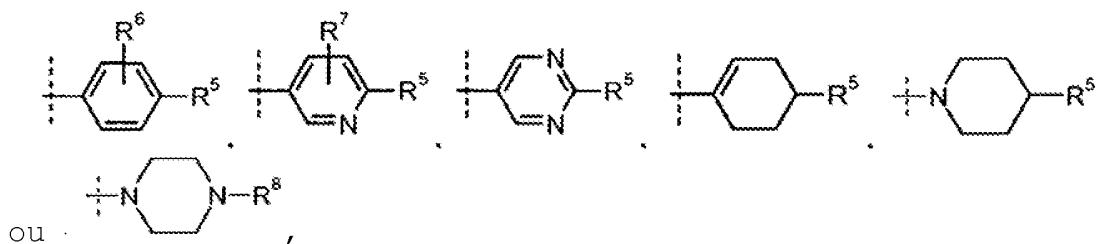
$R^c$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

$R^1$  seja -cloro, -fluoro, ou -bromo;

$R^2$  seja -cloro, -fluoro, ou -bromo;

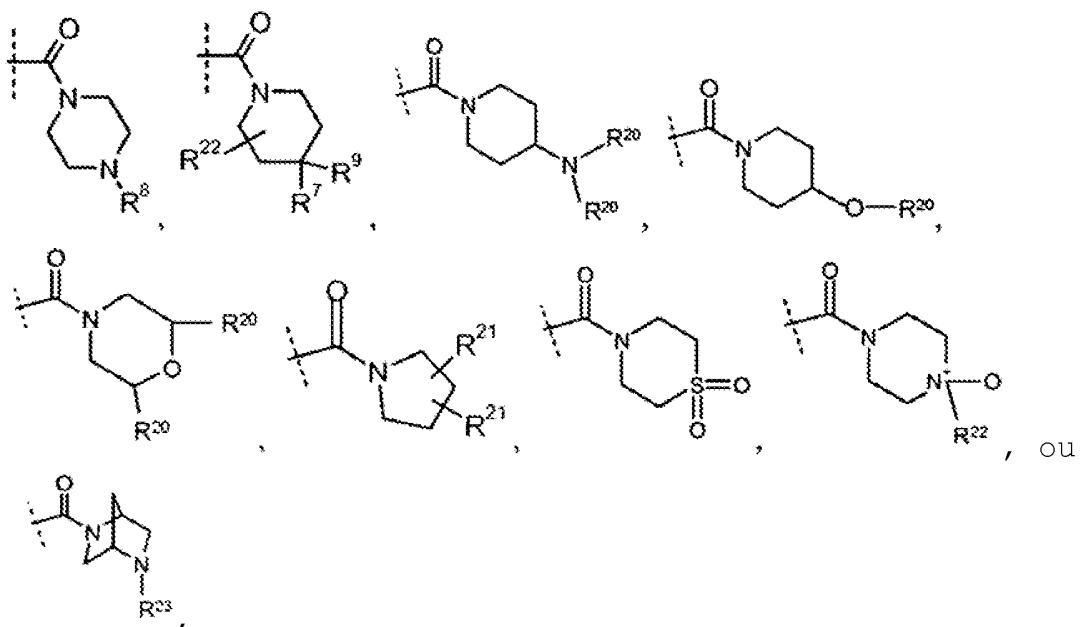
$R^3$  seja -H ou -halogéneo;

$R^4$  seja



em que a linha a tracejado represente o ponto de ligação da posição  $R^4$  na fórmula (Ia);

$R^5$  seja -halogéneo,



em que a linha a tracejado represente o ponto de ligação da posição  $R^5$  na fórmula (Ia);

$R^6$  seja -H, -halogéneo, -CN, ou -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^7$  seja  $-H$ ,  $-halogéneo$ , ou  $-alquilo (C_1-C_4)$  (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^8$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências  $-H$ ,  $-alquilo (C_1-C_6)$  (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos),  $-C(O)-alquilo (C_1-C_6)$  (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos),  $-C(O)-cicloalquilo (C_3-C_8)$  ou  $-S(O_2)-alquilo (C_1-C_3)$  (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^9$  seja  $-H$  ou  $-halogéneo$ ;

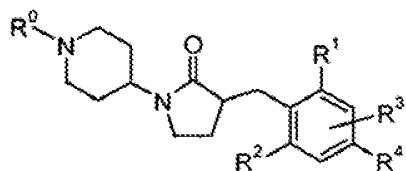
$R^{20}$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências  $-H$ , ou  $-alquilo (C_1-C_3)$  (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^{21}$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências  $-H$ ,  $-halogéneo$ , ou  $-alquilo (C_1-C_3)$  (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^{22}$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências  $-H$  ou  $-alquilo (C_1-C_3)$  (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos); e

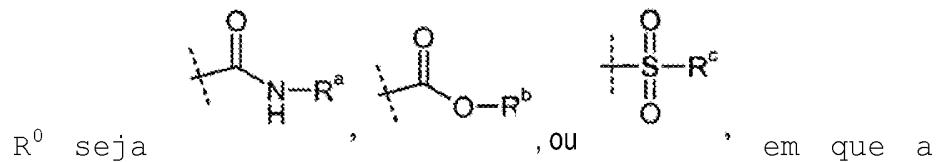
$R^{23}$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências  $-H$ ,  $-alquilo (C_1-C_3)$ , ou  $-C(O)O-alquilo (C_1-C_4)$ .

Noutra concretização a invenção proporciona um composto estruturalmente representado pela fórmula Ia;



(Ia)

ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, em que



linha a tracejado represente o ponto de ligação da posição  $R^0$  na fórmula (Ia);

$R^a$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

$R^b$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

$R^c$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

$R^1$  seja -cloro, -fluoro, ou -bromo;

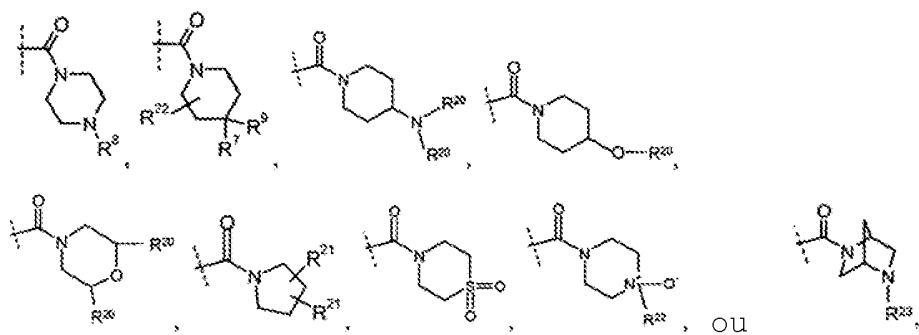
$R^2$  seja -cloro, -fluoro, ou -bromo;

$R^3$  seja -H ou -halogéneo;

$R^4$  seja , em que a linha a tracejado

represente o ponto de ligação à posição de  $R^4$  na fórmula Ia;

$R^5$  seja -halogéneo,



em que a linha a tracejado represente o ponto de ligação à posição de  $R^5$  na fórmula Ia;

$R^6$  seja -H, -halogéneo, -CN, ou -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^7$  seja -H, -halogéneo, ou -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^8$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H, -alquilo ( $C_1-C_6$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos) -C(O) -alquilo ( $C_1-C_6$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)-cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) ou -S(O<sub>2</sub>)-alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^9$  seja -H ou -halogéneo;

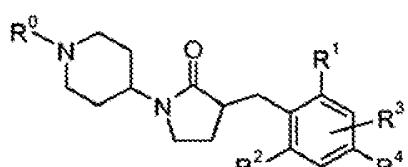
$R^{20}$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H, ou -alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^{21}$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H, -halogéneo, ou -alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^{22}$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H ou -alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos); e

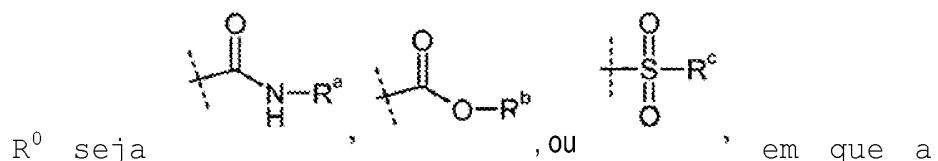
$\mathbb{R}^{23}$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências  $-\text{H}$ ,  $-\text{alquilo}$  ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ), ou  $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ).

Noutra concretização a invenção proporciona um composto estruturalmente representado pela fórmula Ia;



(1a)

ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, em que



linha a tracejado represente o ponto de ligação da posição  $R^0$  na fórmula (Ia);

$R^a$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

$R^b$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

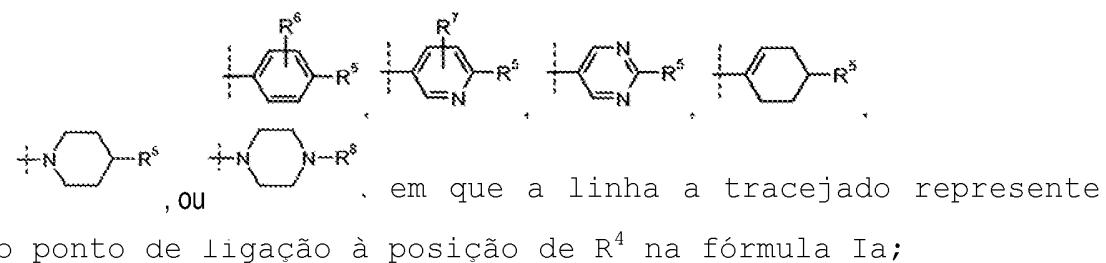
$R^c$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ );

$R^1$  seja -cloro, -fluoro, ou -bromo;

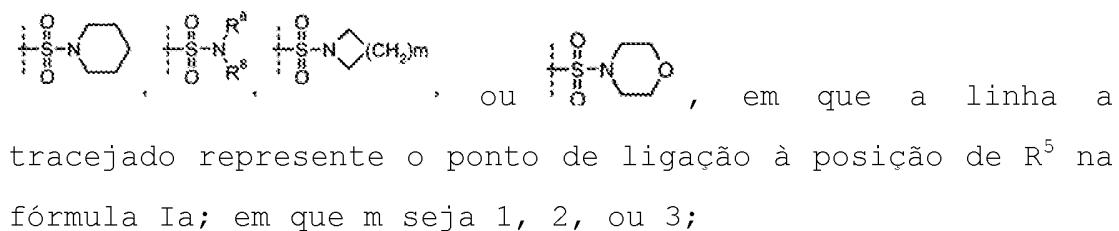
$R^2$  seja -cloro, -fluoro, ou -bromo;

$R^3$  seja -H ou -halogéneo;

$R^4$  seja



$R^5$  seja  $-SO_2$ -alquilo ( $C_1-C_4$ ),



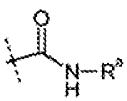
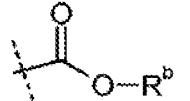
$R^6$  seja -H, -halogéneo, -CN, ou -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

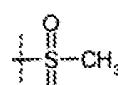
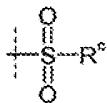
$R^7$  seja -H, -halogéneo, ou -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos); e

$R^8$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) ou -S(O<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos).

São proporcionadas outras concretizações da invenção em que as diversas concretizações descritas acima neste documento são cada vez mais estreitadas, tal como se descreve nas seguintes preferências. Especificamente, as diversas preferências listadas adiante será combinada independentemente com cada uma das concretizações acima, e a combinação resultante proporciona outra concretização na qual a variável indicada na preferência é estreitada de acordo com a preferência expressa.

Preferivelmente as concretizações da invenção são estruturalmente representadas pela fórmula:

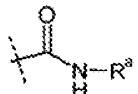
em que  $R^0$  seja . Preferivelmente  $R^0$  é .



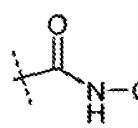
Preferivelmente,  $R^0$  é . Preferivelmente  $R^0$  é .



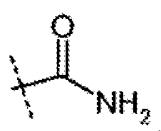
Preferivelmente  $R^0$  é . Preferivelmente  $R^0$  é .



em que  $R^a$  é -alquilo ( $C_1-C_3$ ). Preferivelmente  $R^0$  é .

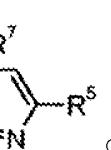
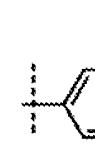
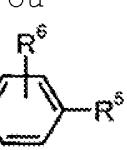
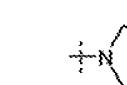
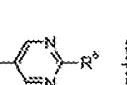
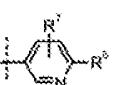
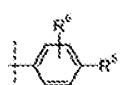


Preferivelmente  $R^0$  é .

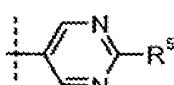


Preferivelmente  $R^1$  é -halogéneo. Preferivelmente  $R^1$  é -CH<sub>3</sub>. Preferivelmente  $R^1$  é -cloro, -fluoro, ou -bromo. Preferivelmente  $R^1$  é -cloro. Preferivelmente  $R^1$  é -fluoro. Preferivelmente  $R^1$  é -bromo. Preferivelmente  $R^2$  é -halogéneo. Preferivelmente  $R^2$  é -CH<sub>3</sub>. Preferivelmente  $R^2$  é -cloro, -fluoro, ou -bromo. Preferivelmente  $R^2$  é -cloro. Preferivelmente  $R^2$  é -fluoro. Preferivelmente  $R^2$  é -bromo. Preferivelmente  $R^1$  é -cloro e  $R^2$  é -cloro. Preferivelmente  $R^3$  é -H. Preferivelmente  $R^3$  é -halogéneo. Preferivelmente  $R^1$  e  $R^2$  são -cloro, e  $R^3$  é hidrogénio.

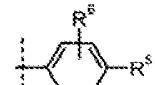
Preferivelmente  $R^4$  é



Preferivelmente  $R^4$  é .

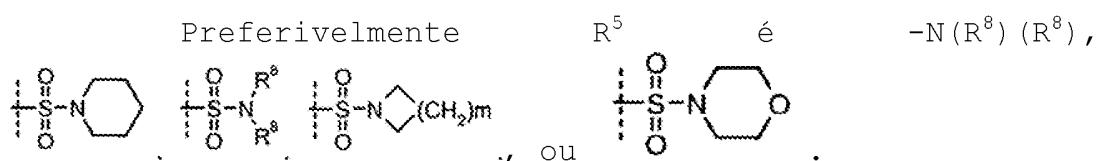
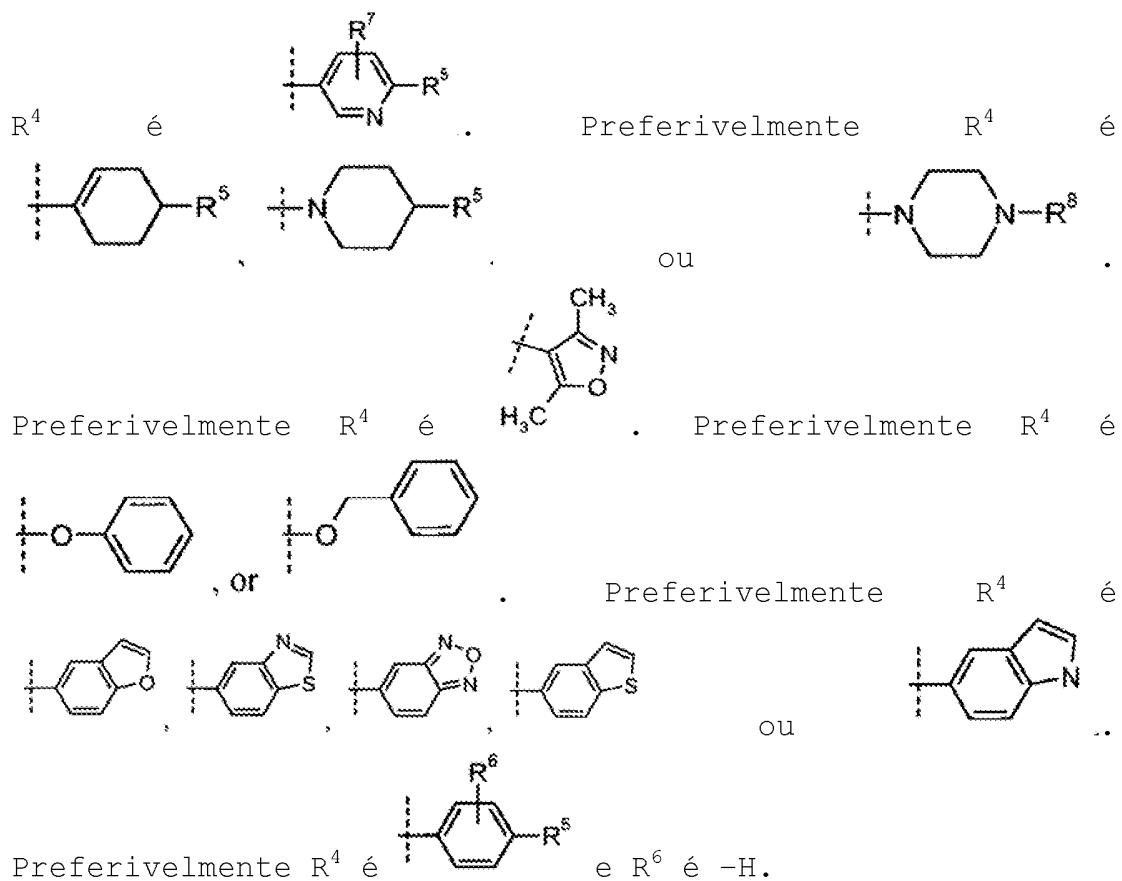


Preferivelmente  $R^4$  é .



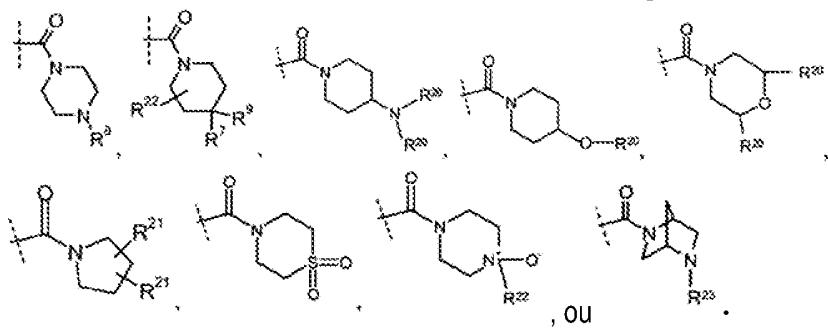
Preferivelmente

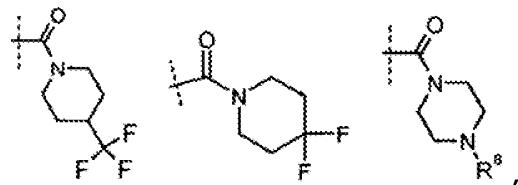




Preferivelmente  $R^5$  é  $-SO_2-$ alquilo ( $C_1-C_4$ ).

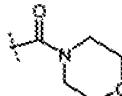
Preferivelmente R<sup>5</sup> é halogéneo,



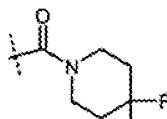


Preferivelmente  $R^5$  é

em que  $R^8$  é -alquilo ( $C_1-C_3$ ) (opcionalmente substituído com

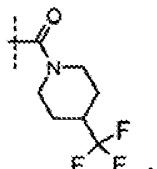


1 a 3 halogéneos), ou . Preferivelmente  $R^5$  é



Preferivelmente  $R^5$  é

Preferivelmente



$R^5$  é .

Preferivelmente  $R^5$  é Halogéneo. Preferivelmente  $R^5$  é -cloro ou -fluoro. Preferivelmente  $R^6$  é -H. Preferivelmente  $R^6$  é -halogéneo. Preferivelmente  $R^6$  é -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos). Preferivelmente  $R^7$  é -H. Preferivelmente  $R^7$  é -halogéneo, ou -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos). Preferivelmente  $R^7$  é -halogéneo. Preferivelmente  $R^7$  é -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos). Preferivelmente  $R^8$  é independentemente em cada uma das suas ocorrências -H. Preferivelmente  $R^8$  é independentemente em cada uma das suas ocorrências -alquilo ( $C_1-C_3$ ). Preferivelmente  $R^8$  é independentemente em cada uma das suas ocorrências - $CH_3$ . Preferivelmente  $R^9$  é -H. Preferivelmente  $R^9$  é -halogéneo. Preferivelmente  $R^7$  é -fluoro e  $R^9$  é -fluoro.

Uma concretização preferida da invenção são os compostos com a fórmula éster metílico do ácido 4- $\{(R)-3-[3,5\text{-dicloro-4'}-(4\text{-trifluorometil-piperidina-1-carbonil})\text{-bifenil-4-ilmetil}]-2\text{-oxo-pirrolidin-1-il}\}$ -piperidina-1-carboxílico e metilamida do ácido 4- $[(R)-3-(3,5\text{-dicloro-4'}\text{-fluoro-bifenil-4-ilmetil})\text{-2-oxo-pirrolidin-1-il}]\text{-piperidina-1-carboxílico}$ . Uma concretização adicional da invenção são as novas preparações intermediárias descritas neste documento, que são úteis para se preparar o inibidor de 11- $\beta$ -HSD1 de acordo com a fórmula I, e as concretizações descritas neste documento. Uma concretização adicional da invenção são as novas preparações intermediárias descritas neste documento, que são úteis para se preparar o éster metílico do ácido 4- $\{(R)-3-[3,5\text{-dicloro-4'}-(4\text{-trifluorometil-piperidina-1-carbonil})\text{-bifenil-4-ilmetil}]-2\text{-oxo-pirrolidin-1-il}\}$ -piperidina-1-carboxílico e a metilamida do ácido 4- $[(R)-3-(3,5\text{-dicloro-4'}\text{-fluoro-bifenil-4-ilmetil})\text{-2-oxo-pirrolidin-1-il}]\text{-piperidina-1-carboxílico}$  ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico. Os pacientes com diabetes do tipo 2 desenvolvem amiúde "resistência à insulina" de que resulta uma homeostase anormal da glucose e uma hiperglicémia levando a um aumento da sua morbidez e a uma mortalidade prematura. A homeostase anormal da glucose está associada com a obesidade, a hipertensão, e alterações do metabolismo de lípidos, lipoproteínas, e apolipoproteínas. Os diabéticos do tipo 2 têm um maior risco de desenvolver complicações cardiovasculares, por exemplo, aterosclerose, doença cardíaca coronária, apoplexia, doença vascular periférica, hipertensão, nefropatia,

tia, neuropatia, e retinopatia. Portanto, o controle terapêutico da homeostase da glucose, do metabolismo de lípidos, a obesidade, e a hipertensão são importantes na gestão e no tratamento da diabetes melitus. Muitos pacientes que apresentam resistência à insulina mas não desenvolveram diabetes de tipo 2, também estão em risco de desenvolverem "Síndrome X" ou "Síndrome metabólica". A síndrome metabólica é caracterizada por uma resistência à insulina em conjunto com obesidade abdominal, hiperinsulinémia, tensão sanguínea elevada, valor baixo de HDL, valor elevado de VLDL, hipertensão, aterosclerose, doença cardíaca coronária, e falha renal crónica. Estes pacientes estão sob maior risco de desenvolver as complicações cardiovasculares listadas acima, quer tenham ou não desenvolvido diabetes melitus declarada.

Devido à sua inibição de 11- $\beta$ -HSD1, os compostos presentes são úteis no tratamento de uma larga gama de estados e patologias em que é benéfica a inibição de 11- $\beta$ -HSD1. Estas patologias e estes estados são definidos neste documento como "patologias diabéticas" e "patologias da síndrome metabólica". um especialista da técnica é capaz de identificar "patologias diabéticas" e "patologias da síndrome metabólica" através da actividade de 11- $\beta$ -HSD1, quer na patofisiologia da patologia, quer na resposta homeostática à patologia. Deste modo, os compostos podem por exemplo encontrar aplicação para evitar, tratar, ou aliviar, doenças ou estados ou sintomas associados ou sequelas, das "patologias diabéticas" e "patologias da

síndrome metabólica". As "patologias diabéticas" e "patologias da síndrome metabólica" incluem, mas não se limitam a, diabetes, diabetes do tipo 1, diabetes do tipo 2, hiperglicémia, hiperinsulinémia, descanso das células beta, melhoria da função das células beta restaurando a resposta da primeira fase, hiperglicemias prandial, prevenção da apoptose, alterações da glucose em jejum (IFG), síndrome metabólica, hipoglicémia, hipercalémia e hipocalémia, normalização dos teores em glucagona, melhoria da razão LDL/HDL, menor consumo de pequenas quantidades de alimentos ao longo do dia, patologias da alimentação, perda de peso, síndrome poliquística dos ovários (PCOS), obesidade em consequência da diabetes, diabetes auto-imune latente em adultos (LADA), insulite, transplantação de ilhéus, diabetes pediátrico, diabetes gestacional, complicações tardias da diabetes, microalbuminúria, macroalbuminúria, nefropatia, retinopatia, neuropatia, úlceras dos pés de diabéticos, mobilidade intestinal diminuída devido à administração da glucagona, síndrome de intestino curto, antidiarreico, aumento da secreção gástrica, diminuição do caudal sanguíneo, disfunção erétil, glaucoma, stress após intervenção cirúrgica, melhoria das lesões em tecidos de órgãos provocada pela reperfusão de sangue após isquémia, lesões isquémicas do coração, insuficiência cardíaca, falha cardíaca congestiva, apoplexia, enfarte do miocárdio, arritmia, morte prematura, anti-apoptose, cicatrização de feridas, tolerância à glucose deficiente (IGT), síndromes de resistência à insulina, síndrome metabólica, síndrome X, hiperlipidémia, dislipidémia, hipertrigliceridémia, hiper-

lipoproteinémia, hipercolesterolémia, arteriosclerose incluindo aterosclerose, glucagonomas, pancreatite aguda, doenças cardiovasculares, hipertensão, hipertrofia cardíaca, patologias gastrointestinais, obesidade, diabetes como consequência da obesidade, dislipidémia diabética, etc. Deste modo a invenção presente também proporciona um método de tratamento das "patologias diabéticas" e das "patologias da síndrome metabólica" enquanto diminui e/ou elimina um ou mais dos efeitos colaterais indesejáveis associados aos tratamentos correntes.

Além disto, a invenção presente proporciona um composto com a Fórmula I, ou um seu sal farmacêutico, ou uma composição farmacêutica que inclua um composto com a Fórmula I, ou um seu sal farmacêutico, bem como um veículo, diluente ou excipiente aceitável do ponto de vista farmacêutico: para utilização de modo a inibir a actividade da 11- $\beta$ -HSD1; para utilização de modo a inibir resposta celular mediada pela actividade da 11- $\beta$ -HSD1 num mamífero; para utilização na diminuição do teor glicémico num mamífero; para utilização no tratamento de uma doença proveniente de uma actividade excessiva da 11- $\beta$ -HSD1; para utilização no tratamento das patologias diabéticas e de outras patologias da síndrome metabólica num mamífero; e para utilização no tratamento da diabetes, da síndrome metabólica, da obesidade, da hiperglicémia, da aterosclerose, da doença isquémica cardíaca, da apoplexia, da neuropatia, e na cicatrização de feridas.

A invenção presente proporciona também a utilização de um composto com a Fórmula I, ou de um seu sal farmacêutico para o fabrico de um medicamento para inibir a actividade da 11- $\beta$ -HSD1; para o fabrico de um medicamento para inibir a resposta celular mediada pela 11- $\beta$ -HSD1 num mamífero; para o fabrico de um medicamento para diminuir o teor glicémico num mamífero; para o fabrico de um medicamento para tratar uma doença proveniente de uma actividade excessiva da 11- $\beta$ -HSD1; para o fabrico de um medicamento para tratar patologias diabéticas e outras patologias da síndrome metabólica; e para o fabrico de um medicamento para evitar ou para tratar a diabetes, a síndrome metabólica, a obesidade, a hiperglicémia, a aterosclerose, a doença cardíaca isquémica, a apoplexia, a neuropatia, e as deficiências da cicatrização de feridas.

A invenção presente também proporciona compostos com a Fórmula (I) para utilização num método de tratar as patologias resultantes de actividade excessiva da 11- $\beta$ -HSD1 num mamífero; compostos com a Fórmula (I) para utilização num método de inibir a actividade de 11- $\beta$ -HSD1 num mamífero; compostos com a Fórmula (I) para utilização num método para inibir a resposta celular mediada por 11- $\beta$ -HSD1 num mamífero; compostos com a Fórmula (I) para utilização num método para diminuir o teor glicémico num mamífero; compostos com a Fórmula (I) para utilização num método de tratar patologias diabéticas e outras patologias da síndrome metabólica num mamífero; compostos com a Fórmula (I) para utilização num método de evitar ou de tratar a

diabetes, a síndrome metabólica, a obesidade, a hiperglicémia, a aterosclerose, a doença isquémica cardíaca, a apoplexia, a neuropatia, e as deficiências da cicatrização de feridas.

Além disto, a invenção presente proporciona uma composição farmacêutica que inclui um composto com a Fórmula I, ou um seu sal farmacêutico, e um veículo, diluente ou excipiente adequados do ponto de vista farmacêutico: adaptada para utilização na inibição da actividade da 11- $\beta$ -HSD1; adaptada para utilização na inibição das respostas celulares mediadas pela actividade da 11- $\beta$ -HSD1; adaptada para utilização na diminuição do teor glicémico de um mamífero; adaptada para utilização no tratamento de patologias diabéticas e outras da síndrome metabólica num mamífero; e adaptadas para utilização para evitar ou tratar a diabetes, a síndrome metabólica, a obesidade, a hiperglicémia, a aterosclerose, a doença cardíaca isquémica, a apoplexia, a neuropatia, e a cicatrização de feridas.

Num aspecto adicional da invenção administram-se os compostos presentes em combinação com uma ou mais outras substâncias activas em razões adequadas. Tais substâncias activas adicionais podem por exemplo ser seleccionadas de entre os antidiabéticos, os agentes contra a anti obesidade, os agentes antihipertensores, os agentes para o tratamento de complicações resultando de ou associadas à diabetes e os agentes para o tratamento das complicações e

das patologias resultando de ou associadas à obesidade. A listagem que se segue identifica diversos conjuntos de combinações. Entender-se-á que os diversos agentes nomeados podem ser combinados com outros agentes nomeados, para serem criadas combinações adicionais.

Deste modo, numa concretização adicional da invenção, podem administrar-se os compostos presentes em combinação com um ou mais antidiabéticos. Incluem-se nos agentes antidiabéticos adequados a insulina, os análogos e os derivados de insulina tais como os que foram descritos na EP 792.290 (Novo Nordisk A/S), por exemplo  $\text{Ne}^{\text{B29}}$ -tetradecanoil-des(B30)-insulina humana, na EP 214.826 e na EP 705.275 (Novo Nordisk A/S), por exemplo insulina  $\text{Asp}^{\text{B28}}$  humana, na US 5.504.188 (Eli Lilly), por exemplo insulina  $\text{Lys}^{\text{B28}} \text{ Pro}^{\text{B29}}$  humana, na EP 368.187 (Aventis), por exemplo Lantus®, GLP-I e derivados de GLP-I tais como os descritos no WO 98/08.871 (Novo Nordisk A/S), bem como agentes hipoglicémicos activos por via oral.

Os agentes hipoglicémicos por via oral incluem preferivelmente imidazolinas, sulfonilureias, biguanidos, meglitinidos, oxadiazolidinadionas, tiazolidinadionas, sensibilizadores à insulina, segregátogos da insulina, tais como o glimepirido, inibidores de  $\alpha$ -glucosidase, agentes que actuam sobre o canal de potássio dependente de ATP das células  $\beta$ , por exemplo agentes que abrem o canal do potássio, tais como os descritos no WO 97/26.265, no WO 99/03.861 e no WO 00/37.474 (Novo Nordisk A/S), ou

mitiglinido, ou um bloqueador do canal de potássio, tal como o BTS-67582, o nateglinido, antagonistas de glucagona tais como os descritos no WO 99/01.423 e no WO 00/39.088 (Novo Nordisk A/S e Agouron Pharmaceuticals, Inc.), antagonistas de GLP-I, inibidores de DPP-IV (dipeptidil-peptidase-IV), inibidores de PTPase (proteína tirosina fosfatase), inibidores dos enzimas hepáticos envolvidos na estimulação da gluconeogénese e/ou na glicogenose, moduladores da absorção da glucose, activantes da glucoquinase (GK) tais como os descritos no WO 00/58.293, no WO 01/44.216, no WO 01/83.465, no WO 01/83.478, no WO 01/85.706, no WO 01/85.707, e no WO 02/08.209 (Hoffman-La Roche), ou os descritos no WO 03/00.262, no WO 03/00.267 e no WO 03/15.774 (AstraZeneca), inibidores da GSK-3 (glicogénio sintase-3), compostos que modifiquem o metabolismo de lípidos, tais como agentes antilipidémicos tais como os inibidores de HMG-CoA (estatinas), compostos que diminuem o consumo de alimentos, ligandos de PPAR (receptor activado pelo proliferador do peroxissoma) incluindo os dos subtipos PPAR-alfa, PPAR-gama e PPAR-delta, e agonistas do RXR (receptor retinóide X), tais como ALRT-268, LG-1268 ou LG-1069.

Noutra concretização, os compostos presentes são administrados em combinação com insulina ou com um análogo ou um derivado da insulina, tais como  $N^{B29}$ -tetradecanoíl-des-(B30)-insulina humana, insulina-Asp<sup>B28</sup> humana, insulina Lys<sup>B28</sup>-Pro<sup>B29</sup>-humana, Lantus®, ou uma preparação de mistura contendo dois ou mais destes.

Numa concretização adicional da invenção, administram-se os compostos presentes em combinação com uma sulfonilureia tal como a glibenclamida, a glipizida, a tolbutamida, o cloropamidem, a tolazamida, o glimeprido, a glicazida e o gliburido.

Noutra concretização da invenção, administram-se os compostos presentes em combinação com um biguanido, por exemplo, a metformina.

Numa concretização adicional da invenção, administram-se os compostos presentes em combinação com um meglitinido, por exemplo, repaglinido ou nateglinido. Numa concretização adicional da invenção, administram-se os compostos presentes em combinação com uma tiazolidinadiona sensibilizadora à insulina, por exemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/CI-1037 ou T 174 ou os compostos descritos no WO 97/41.097, no WO 97/41.119, WO no 97/41.120, no WO 00/41.121 e no WO 98/45.292 (Dr. Reddy's Research Foundation).

Noutra concretização adicional da invenção, podem administrar-se os compostos presentes em combinação com um sensibilizador à insulina, por exemplo, tal como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR- H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 ou os compostos descritos no WO 99/19.313, no WO

00/50.414, no WO 00/63.191, no WO 00/63.192, no WO 00/63.193 tal como o ragaglitazar (NN 622 ou (-)DRF 2725) (Dr. Reddy's Research Foundation) e no WO 00/23.425, no WO 00/23.415, no WO 00/23.451, no WO 00/23.445, no WO 00/23.417, no WO 00/23.416, no WO 00/63.153, no WO 00/63.196, no WO 00/63.209, no WO 00/63.190 e no WO 00/63.189 (Novo Nordisk A/S). Numa concretização adicional da invenção administram-se os compostos presentes em combinação com um inibidor de  $\alpha$ -glucosidase, por exemplo, voglibose, emiglitato, miglitol ou acarbose.

Noutra concretização da invenção administram-se os compostos presentes em combinação com um agente que actue sobre o canal de potássio dependente de ATP das células  $\beta$ , por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizido, glicazido, BTS-67582 ou repaglinido. Noutra concretização da invenção ainda, os compostos presentes podem ser administrados em combinação com nateglinido.

Noutra concretização ainda da invenção, os compostos presentes são administrados em combinação com um agente antilipidémico ou com um agente antihiperlipidémico, por exemplo colestiramina, colesterol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, probucol, dextrotiroxina, fenofibrato ou atorvastina.

Noutra concretização adicional da invenção, os compostos presentes são administrados em combinação com

compostos que diminuem o consumo de alimentos. Noutra concretização da invenção, os compostos presentes são administrados em combinação com mais do que um dos compostos mencionados acima, por exemplo em combinação com metformina e uma sulfonilureia tal como o gliburido; uma sulfonilureia e acarbose; com nateglinido e metformina; com repaglinido e metformina, acarbose e metformina; uma sulfonilureia, metformina e troglitazona; insulina e uma sulfonilureia; insulina e metformina; insulina, metformina e uma sulfonilureia; insulina e troglitazona; insulina e lovastatina; etc.

Os termos gerais que se utilizam na descrição dos compostos descritos neste documento têm os seus significados habituais.

Tal como se utilizam neste documento, os termos "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)", "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" ou "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" referem-se a grupos alifáticos saturados com cadeia linear ou ramificada e com o número de átomos de carbono indicado, tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, e outros semelhantes. O termo "alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" representa um grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ligado através de um átomo de oxigénio e inclui espécies tais como, por exemplo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, e outras semelhantes. O termo "halogéneo" refere-se a fluoro, cloro, bromo, e iodo. O termo "ciclo-alquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)" refere-se a um anel carbocíclico saturado ou parcialmente saturado com entre 3 e 8 átomos de carbono,

tipicamente 3 a 7 átomos de carbono. Incluem-se nos exemplos de cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), mas não se limitam a estes, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclo-heptilo, e outros semelhantes.

O termo "substituído/a opcionalmente", ou "substituintes opcionais", tal como se utiliza neste documento, significa que os grupos em questão são ou não substituídos, ou substituídos com um ou mais dos substituintes especificados. Quando os grupos em questão são substituídos com mais do que um substituinte, os substituintes podem ser iguais ou diferentes. Além disto, quando se utilizam os termos "independentemente", "são/sejam independentemente" e "seleccionado(s) independentemente de entre" significam que os grupos em questão podem ser iguais ou diferentes. Alguns dos termos definidos neste documento podem ocorrer mais do que uma vez nas fórmulas estruturais, e esses termos serão definidos independentemente para cada uma das suas ocorrências. Entende-se que as cobaias, os cães, os gatos, os ratos, os murganhos, os hamsters, e os primatas, incluindo os seres humanos, são exemplos de pacientes adentro do âmbito do significado do termo "paciente". Incluem-se os seres humanos nos pacientes preferidos. O termo "paciente" inclui animais domésticos. Os animais domésticos são animais criados para produção de alimentos. São exemplos de ruminantes tais como vacas, touros, vitelas, bois, carneiros, búfalos, bisontes, cabras e antílopes. Incluem-se em outros exemplos de gado os porcos e as aves (domésticas) tais como galinhas, patos, perus e

gansos. O paciente a tratar é de preferência um mamífero, em especial um ser humano.

Os termos "tratamento", "tratando" e "tratar", tal como se utilizam neste documento, incluem os seus significados geralmente aceites, isto é, a gestão e os cuidados relativos a um paciente com o objectivo de evitar, diminuir o risco de contrair ou de se desenvolver um determinado estado ou doença, proibindo, restringindo, aliviando, melhorando, travando, parando, atrasando, ou invertendo a progressão ou a severidade, e por manter estáticas e/ou tratar as características existentes, de uma doença, patologia, ou estado patológico, descritos neste documento, incluindo o alívio ou diminuição de sintomas ou de complicações, ou a cura ou eliminação da doença, patologia, ou estado. O método presente inclui tanto o tratamento medicinal terapêutico e/ou o tratamento profiláctico, consoante seja apropriado.

Tal como se utiliza neste documento, o termo "quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico" significa uma quantidade de composto da invenção presente que é capaz de aliviar os sintomas dos diversos estados patológicos que se descrevem neste documento. A dose específica de um composto administrado de acordo com a invenção será, evidentemente, determinada pelas circunstâncias específicas que caracterizam o caso, incluindo, por exemplo, o composto que se administra, a via de administração, o estado geral do paciente, e o estado patológico que se está a tratar.

"Composição" significa uma composição farmacêutica e pretende-se que inclua um produto farmacêutico incluindo o(s) ingrediente(s) activo(s) entre os quais composto(s) com a Fórmula I, e o(s) ingrediente(s) inerte(s) que faz(em) parte do veículo. Portanto, as composições farmacêuticas da invenção presente incluem qualquer composição feita misturando um composto da invenção presente com um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico.

O termo "solvente adequado" refere-se a qualquer solvente, ou mistura de solventes, inerte em relação à reacção em curso e que dissolva suficientemente os reagentes, para se obter um meio no qual se possa levar a cabo a reacção pretendida.

O termo "forma de unidade de dosagem" significa unidades fisicamente discretas adequadas como unidades de dosagem para sujeitos humanos e para outros animais não humanos, contendo cada unidade uma quantidade previamente determinada de material activo calculada para produzir o efeito terapêutico pretendido, em associação com um veículo farmacêutico adequado. Os compostos da invenção presente podem conter um ou mais centros quirais e podem existir sob uma diversidade de configurações estereoisoméricas. Em consequência destes centros quirais, os compostos da invenção presente podem ocorrer como racematos, como enantiómeros individuais ou como misturas de enantiómeros, bem como de diastereómeros e misturas de diastereómeros.

Todos estes racematos, enantiómeros, diastereómeros e misturas estão abrangidos pelo âmbito da invenção presente, quer sejam puros, parcialmente purificados, ou misturas não purificadas. Para os exemplos incluídos neste documento, quando se apresenta uma molécula que contém um centro ou centros quirais com configurações conhecidas, a sua estereoquímica é designada no nome e na representação estrutural da molécula. Caso a estereoquímica seja desconhecida ou indefinida, a estereoquímica não será designada no nome nem na representação estrutural da molécula. As concretizações da invenção incluem os Exemplos proporcionados neste documento, embora um Exemplo proporcionado possa ser de uma forma quiral ou conformacional, ou de um sal destas, outras concretizações da invenção incluem todas as outras formas estereoisoméricas ou conformacionais dos exemplos descritos, bem como os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico. Estas concretizações incluem quaisquer enantiómeros, diastereómeros, e/ou confórmeros isolados destas estruturas, bem como de quaisquer misturas contendo mais do que uma forma.

Além disto, quando existir uma ligação dupla ou um sistema anelar completa ou parcialmente saturado ou ainda mais do que um centro de assimetria ou uma ligação em torno da qual a rotação está restringida, podem formar-se moléculas diastereoméricas. Pretende-se que todos os diastereómeros, em separado, diastereómeros puros ou parcialmente purificados ou suas misturas estejam incluídos no âmbito da invenção. Além disto, alguns dos compostos da invenção presente podem existir em diferentes formas

tautoméricas e pretende-se que todas as formas tautoméricas que os compostos sejam capazes de assumir estejam incluídas no âmbito da invenção presente. O termo "enriquecimento enantiomérico", tal como se utiliza neste documento, refere-se ao aumento da quantidade de um enantiómero em comparação com a do outro. Um método conveniente de expressar o enriquecimento enantiomérico conseguido é o conceito de excesso enantiomérico, ou "ee", que se calcula utilizando a equação seguinte:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

em que  $E^1$  seja a quantidade do primeiro enantiómero e  $E^2$  seja a quantidade do segundo enantiómero. Deste modo, se a razão inicial entre os dois enantiómeros for 50:50, tal como se encontra presente numa mistura racémica, e se for conseguido um enriquecimento enantiomérico suficiente para se produzir uma razão final de 70:30, o valor de ee com respeito ao primeiro enantiómero é de 40 %. No entanto, se a razão final for de 90:10, o ee com respeito ao primeiro enantiómero é de 80 %. Prefere-se um ee maior do que 90 %, prefere-se mais um ee maior do que 95 % e prefere-se muito em especial um ee maior do que 99 %. Um indivíduo com conhecimentos técnicos médios determina facilmente o enriquecimento enantiomérico utilizando metodologias e processos padronizados, tais como cromatografia gasosa ou líquida de elevado desempenho, com uma coluna quiral. A selecção da coluna apropriada, do eluente e das condições necessárias para se levar a cabo a separação do par de

enantiómeros está facilmente ao alcance de um indivíduo com conhecimentos técnicos médios. Além disto, o estereoisómeros e enantiómeros específicos dos compostos com a Fórmula I podem ser preparados por um técnico com conhecimentos médios utilizando técnicas e processos bem conhecidos, tais como os descritos por J. Jacques, *et al.*, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley & Sons, Inc., 1981, e por E.L. Eliel e S. H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994), bem como no Pedido de Patente Europeia N°. EP-A-838.448, publicado a 29 de Abril de 1998. Incluem-se nos exemplos de técnicas de resolução as técnicas de recristalização ou a cromatografia quiral.

Um indivíduo com conhecimentos técnicos médios pode preparar os compostos com a Fórmula I seguindo um de uma série de processos, alguns dos quais se ilustram nos processos e nos esquemas que se descrevem adiante. A ordem específica de passos necessários para se produzirem os compostos com a Fórmula I depende do composto específico que se pretende sintetizar, do composto de que se parte, e da labilidade relativa das espécies substituídas. Os reagentes ou matérias-primas encontram-se facilmente disponíveis a um indivíduo com conhecimentos técnicos médios, e na medida em que não se encontram comercializados, podem facilmente ser sintetizados por um indivíduo com conhecimentos técnicos médios seguindo procedimentos habitualmente utilizados na técnica, em conjunto com os diversos processos e esquemas descritos adiante.

Os Esquemas, Preparações, Exemplos e Processos são proporcionados para elucidar melhor a prática da invenção presente e não devem ser interpretados de nenhuma forma como limitando o seu âmbito. Os especialistas da técnica reconhecerão que se podem fazer diversas modificações sem que exista qualquer afastamento em relação ao espírito e ao âmbito da invenção. Todas as publicações mencionadas na especificação são indicativas do nível de especialização técnica dos indivíduos a quem esta invenção é devida. Pode determinar-se o período óptimo de tempo para se levar a cabo cada uma das reacções dos Esquemas, Preparações, Exemplos e Processos monitorizando o seu progresso por técnicas cromatográficas convencionais. Além disto, prefere-se conduzir as reacções da invenção sob uma atmosfera inerte, tal como, por exemplo, argon, azoto. A selecção do solvente é em geral um factor não crítico desde que o solvente empregue seja inerte em relação às reacções em curso e ele dissolva suficientemente os reagentes para que a reacção pretendida ocorra. Os compostos são preferivelmente isolados e purificados antes da sua utilização em reacções subsequentes. Alguns compostos pode cristalizar a partir da solução reacional durante a sua formação e podem ser obtidos por filtração, ou pode remover-se o solvente reacional por extracção, evaporação, ou decantação. Os intermediários e os produtos finais com a Fórmula I podem ser mais purificados, se tal se pretender, usando as técnicas habituais tais como a recristalização ou a cromatografia sobre suportes sólidos tais como silicagel ou alumina.

Os especialistas na técnica apreciará que nem todos os substituintes são compatíveis com todas as condições reaccionais. Estes compostos podem ser protegidos ou modificados num ponto da síntese que seja conveniente na síntese por métodos bem conhecidos na técnica. Os termos e abreviaturas utilizados nestes Esquemas, Preparações, Exemplos e Processos têm os seus significados normais a não ser sejam designados de forma diferente. Por exemplo, tal como se utiliza neste documento, os termos seguintes têm os significados indicados: "psi" refere-se a libras por polegada quadrada; "CCF" refere-se a cromatografia em camada fina; "HPLC" refere-se a cromatografia líquida de elevado desempenho; "R<sub>f</sub>" refere-se a factor de retenção; "R<sub>t</sub>" refere-se a período de retenção; "δ" refere-se a partes por milhão na direcção do campo mais baixo em relação ao tetrametilsilano; "MS" refere-se a espectrometria de massa, Massa Observada indica [M+H] a não ser aonde se indicar algo em contrário. "MS(APCI)" refere-se a espectrometria de massa com ionização química à pressão ambiente, "UV" refere-se a espectrometria no ultravioleta, "RMN de <sup>1</sup>H" refere-se a espectrometria de ressonância magnética nuclear do protão. "LCMS" refere-se a cromatografia líquida-espectrometria de massa, "GC/MS" refere-se a cromatografia gasosa/espectrometria de massa. "IV" refere-se a espectrometria de infravermelhos, e os máximos de absorção listados nos espectros de IV são apenas os que têm interesse e não todos os máximos observados. "TA" refere-se à temperatura ambiente.

"THF" refere-se a tetra-hidrofurano, "LAH" refere-se a hidreto de alumínio e lítio, "LDA" refere-se a di-isopropilamideto de lítio, "DMSO" refere-se a sulfóxido de dimetilo, "DMF" refere-se a dimetilforamida, "EtOAc" refere-se a acetato de etilo, "Pd-C" refere-se a paládio cobre carbono, "DCM" refere-se a diclorometano, "DMAP" refere-se a dimetilaminopiridina, "LiHMDS" refere-se a hexametildissilazano lítico, "TFA" refere-se a ácido trifluoroacético, "EDAC" refere-se a cloridrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida, "HOBT" refere-se a 1-hidroxibenzotriazole, "Bn-9-BBN" refere-se a benzil-9-borabiciclo[3.3.1]nonano, "Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>" refere-se a [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio(II), "EDCI" refere-se a cloridrato de N-etil-N'-(3-dimetilamino-propil)carbodi-imida, "DBU" refere-se a 1,8-diazabiciclo-[5.4.0]undeceno-7, "TBSCl" cloreto de *terc*-butil-dimetilsilaniloximetilo, "NBS" refere-se a N-bromossuccinimida, "TsoH" refere-se a ácido p-toluenossulfónico, "DCE" refere-se a dicloroetano, "DAST" refere-se a trifluoreto de (dietilamino)enxofre, "EA/H" refere-se à mistura de acetato de etilo com hexanos, "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" refere-se a bis(dibenzildenoacetona)paládio, "BINAP" refere-se a 2,2'-bis(difenilfosfino-1,1'-binaftaleno), "NMP" refere-se a N-metilpirrollidina, "TMSCN" refere-se a cianeto de trimetilsililo, "TBAF" refere-se a fluoreto de tetrabutilamónio, "Tf<sub>2</sub>O" refere-se a anidrido trifluorometanossulfónico, "TBSO" refere-se a *terc*-butil-dimetil-silaniloxilo, "OTf" refere-se a trifluorometanossulfonato, MeTi(Oi-Pr)<sub>3</sub> refere-se a tri-isopropóxido de metiltitânio, "BBr<sub>3</sub>" refere-se a tribrometo de boro, "PBr<sub>3</sub>" refere-se a tribrometo de

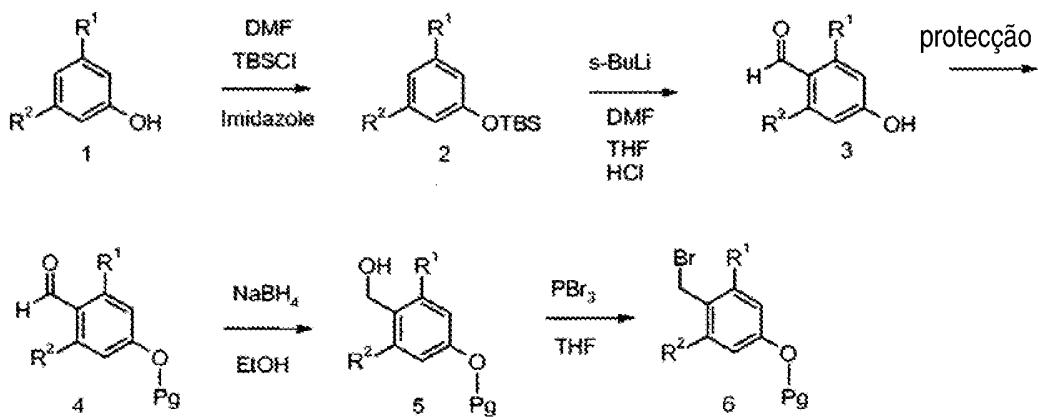
fósforo, " $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ " refere-se a tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), " $\text{OAc}$ " refere-se a acetato, "DME" refere-se a dimetiletano, " $\text{Et}_2\text{O}$ " refere-se a éter dietílico, " $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ " refere-se a tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), "DMFDMA" refere-se a dimetilacetal da N,N-dimetilformamida, " $\text{Et}_3\text{N}$ " refere-se a trietilamina, " $\text{tBu}$ " refere-se a t-butilo, "DIPEA" refere-se a di-isopropiletilamina, "EDC" refere-se a cloridrato de -(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, " $\text{HOAc}$ " refere-se a ácido acético, "boc" refere-se a t-butoxicarbonilo. Numa estrutura, "Ph" refere-se a fenilo, "Me" refere-se a metilo, "Et" refere-se a etilo, "Bn" refere-se a benzilo, "MeOH" refere-se a metanol, "OTf" refere-se a trifluorometanossulfonato, "TIPSO" refere-se a tri-isopropilsilaniloxilo, "TBSO" refere-se a *terc*-butil-dimetil-silaniloxilo.

Os Exemplos constantes deste documento são ilustrativos da invenção reivindicada neste documento, e não se pretende que limitem o âmbito da invenção reivindicada de forma nenhuma. As preparações e os exemplos são denominados utilizando o AutoNom 2.2 do ChemDraw Ultra, ou o AutoNom 2000 da versão de desenho MDL ISIS/2.5 DP1 da MDL Information Systems, Inc., ou foram proporcionados pelos serviços da Chemical Abstracts.

Utilizou-se um espectrómetro Varian INOVA de 400 MHz para se obterem os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  no solvente indicado. Utilizou-se um equipamento Agilent HPL 100 equipado com um espectrómetro de massa (Agilent MSD SL) para se obterem os LCMS. A título de fase estacionária

utilizou-se Waters Xterra C18 (2,1 X 50 mm, 3,5 micron) e um método padrão recorreu a uma eluição em gradiente de 5 - 100 % de acetonitrilo/metanol (50:50) com 0,2 % de formato de amónio ao longo de 3,5 minutos, mantendo-se então a 100 % de B durante 0,5 minutos a uma temperatura de coluna de of 50°C e a um caudal de 1,0 mL/minuto. Outro método padrão recorre a um gradiente de 5-100 % de acetonitrilo/metanol (50:50) com 0,2 % de formato de amónio ao longo de 7,0 minutos, mantendo-se então a 100 % de B durante 1,0 minuto a uma temperatura de coluna de 50°C e com um caudal de 1,0 mL/minuto. Uma análise adicional por MS recorre ao Agilent MSD (máquina em ansa) por Análise de Injecção de Caudal (FIA), não estando presente nenhuma coluna e usando um caudal de 0,5 mL/minuto de 80 % de MeOH que seja 6,5 mM em acetato de amónio durante um período de 30 segundos.

Esquema A

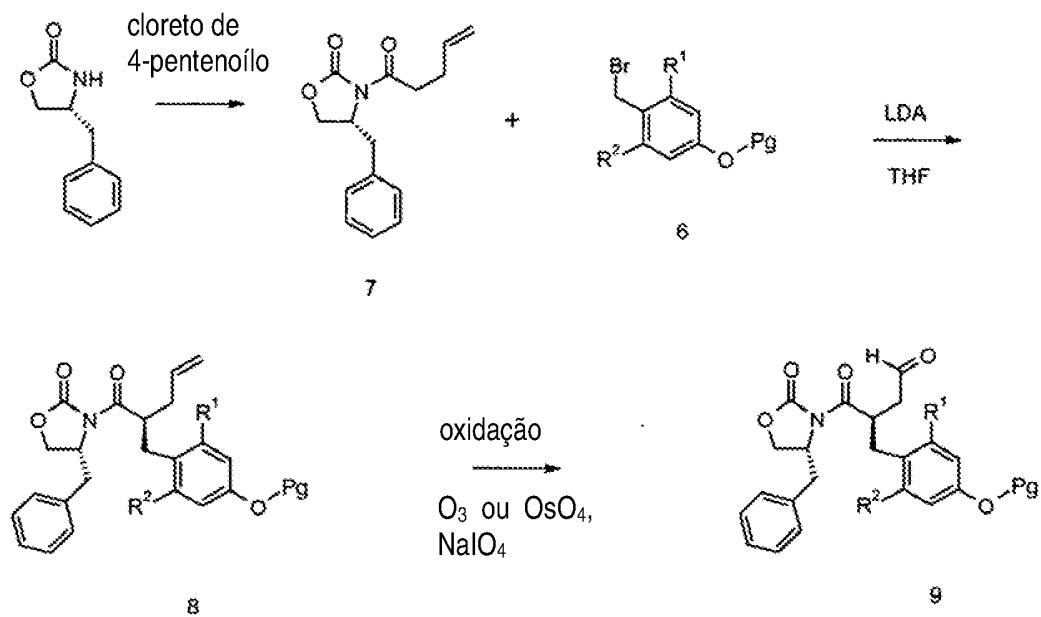


No Esquema A, protege-se um fenol opcionalmente substituído (1) (por exemplo com TBSCl) formando-se o composto 2, e depois transforma-se o composto 2 no aldeído (3). Faz-se reagir o composto 3 com um composto contendo um

grupo protector (Pg) e um grupo de saída (Lg) para se obter o éter, composto 4. O Pg pode ser  $-\text{CH}_3$  ou  $-\text{CH}^2\text{-fenilo}$  e o Lg pode ser mesilato ou halo. Preferivelmente, o composto Lg-Pg será  $\text{I-CH}_3$  ou  $\text{Br-CH}_2\text{-fenilo}$ . Reduz-se o aldeído para se obter o álcool (5) que depois se transforma no composto 6. Preferivelmente, halogena-se o composto 5 com  $\text{PBr}_3$  para se obter o composto 2-bromo-metílico.

A protecção e a desprotecção dos compostos para se formarem compostos com a Fórmula I e outros são bem conhecidas do especialista da técnica e estão descritas na literatura. (Por exemplo, veja-se: Greene e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Terceira Edição, John Wiley & Sons Inc., 1999).

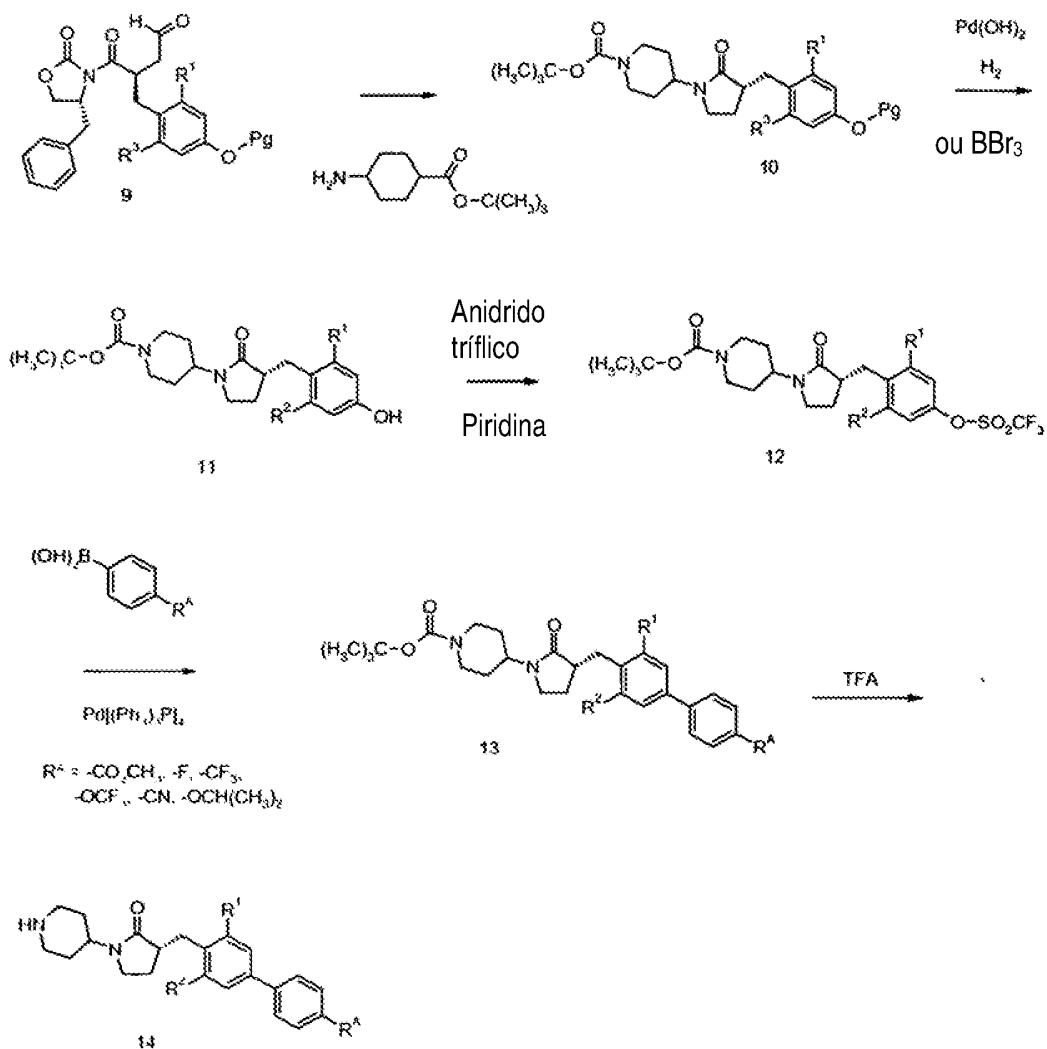
Esquema B



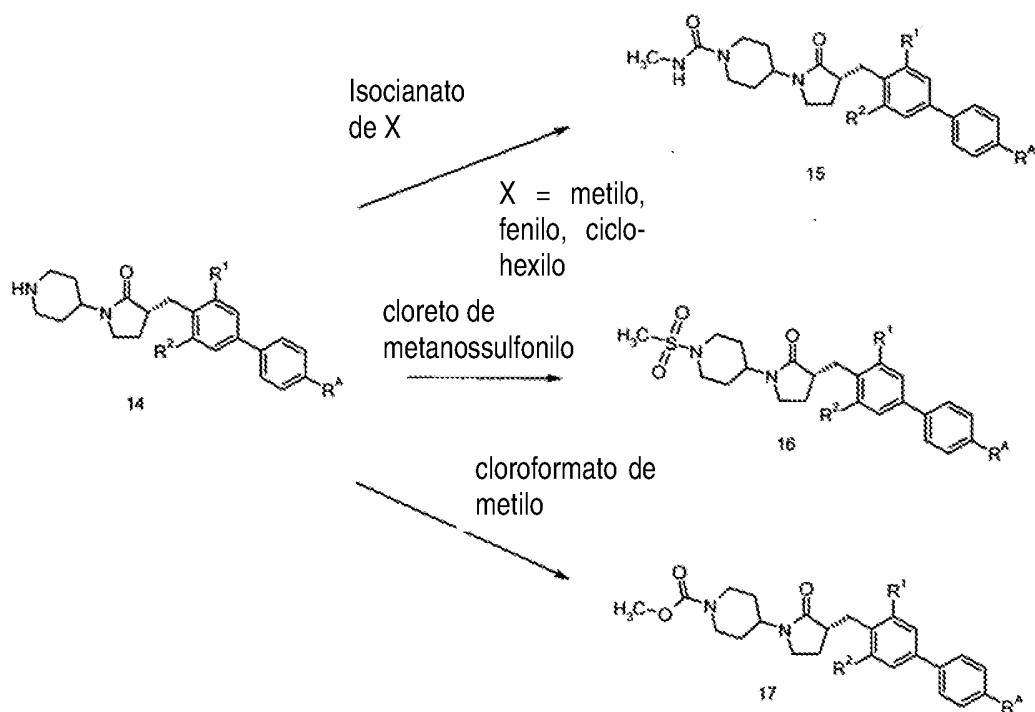
O Esquema B mostra a síntese estereoespecífica para formar o composto intermediário 9. Forma-se o composto

7 acilando o cloreto de (R)-4-benzil-oxazolidin-2-ona  
 comercialmente disponível com cloreto de 4-pentenoílo. Em  
 seguida alquila-se com um composto 6 opcionalmente  
 substituído (veja-se o Esquema A) para se obter o composto  
 8. Oxida-se o composto 8 para se formar o aldeído inter-  
 mediário, composto 9, utilizando-se ozono e trifenilfosfina  
 ou tetróxido de ósmio e um oxidante tal como o  
 metaperiodato de sódio.

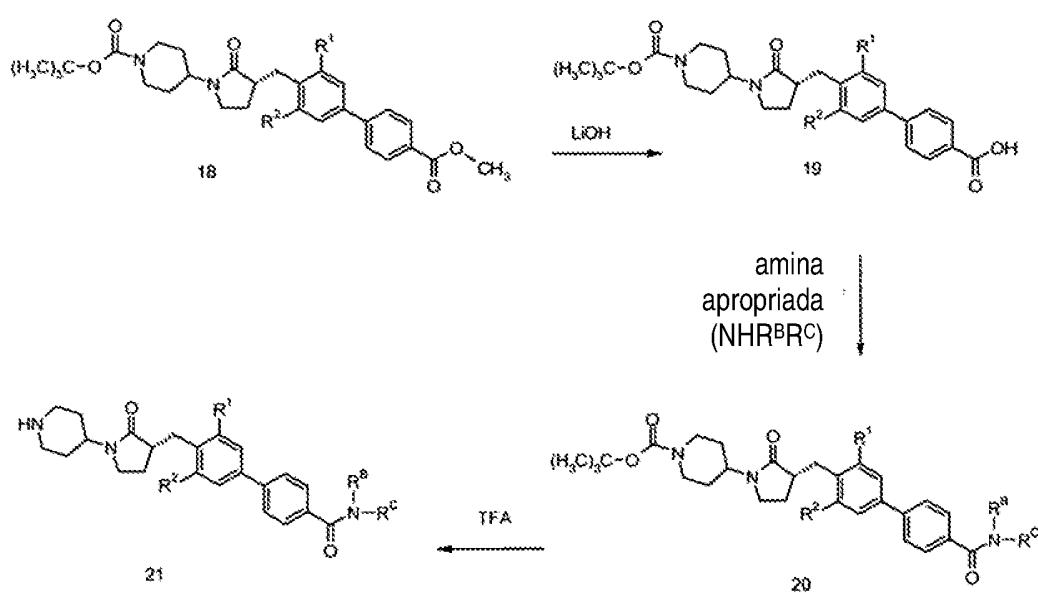
### Esquema C



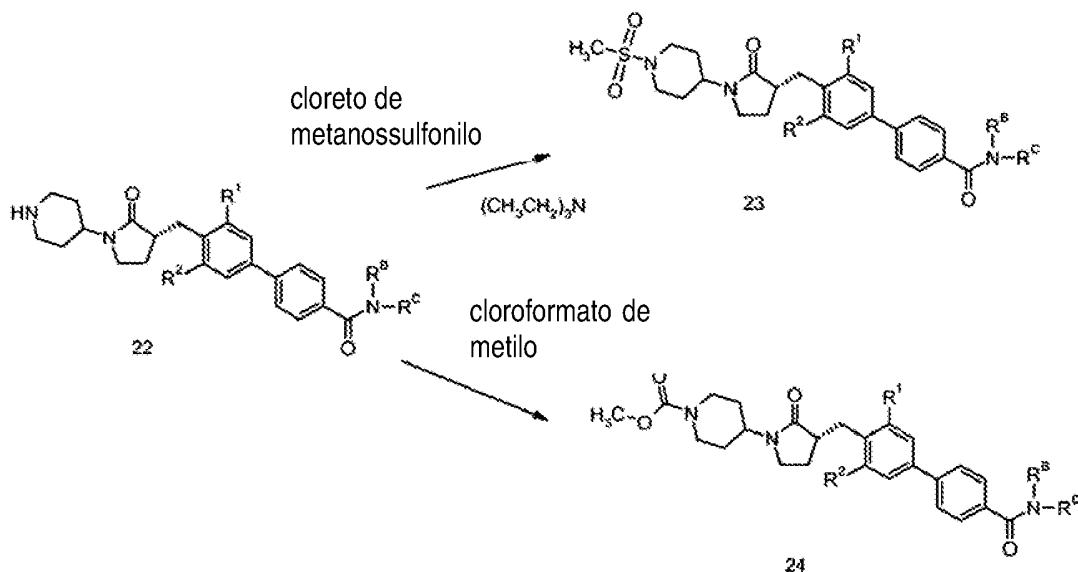
Esquema D



Esquema E



Esquema F

Preparação 12,6-dicloro-4-hidroxi-benzaldeído

Dissolve-se 3,5 diclorofenol (1 kg, 6,13 mol) em 3 L de dimetilformamida (DMF) e arrefece-se a 0°C. Adiciona-se imidazole (918,74 g, 6,75 mol), e em seguida cloreto de *terc*-butildimetilsilílico (1017,13 g, 6,75 mol). Aquece-se a mistura à temperatura ambiente e agita-se durante 15 minutos. Verte-se sobre água (6 L) e extraí-se com éter (4 L). lava-se a fase orgânica com água 2 por duas vezes, com solução aquosa a 10 % de cloreto de lítio e depois com salmoura antes de se secar sobre sulfato de sódio. Filtra-se e concentra-se em vazio para se obter *terc*-butil-(3,5-dicloro-fenoxi)-dimetil-silano (1.700 g) sob a forma de um óleo.

Dissolve-se *terc*-butil-(3,5-dicloro-fenoxi)-dimetil-silano (425 g, 1,5 mol) em 4 L de tetra-hidrofurano seco e arrefece-se até -68°C. Adicionam-se lentamente 1,1 equivalentes de *sec*-butil-lítio (103,1 g, 1,61 mol) a -68°C (1,75 horas). Completada a adição agita-se a mistura reaccional a -70°C durante 30 minutos. Adiciona-se dimetil-formamida (168,5 g, 2,3 mol) e agita-se a mistura reaccional a -70°C durante 1 hora. Adiciona-se ácido clorídrico 1 M em água (3,5 L) e aquece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente.

Verte-se a mistura reaccional sobre éter (5 L), lava-se com água e depois com salmoura. Seca-se sobre sulfato de sódio e concentra-se em vazio a um sólido cor de laranja. Tritura-se com diclorometano frio e filtra-se para se recuperarem 250 g (80 %) de um sólido amarelo claro.

#### Preparação 2

##### 2,6-dicloro-4-metoxi-benzaldeído

Combinam-se 2,6-dicloro-4-hidroxi-benzaldeído (120 g, 628,24 mmol) e carbonato de potássio (173,65 g, 1256,5 mmol) em 900 mL de dimetilformamida e trata-se com iodometano (107 g, 753,9 mmol). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 3 horas. Separam-se os sólidos por filtração e verte-se sobre 6 L de água. Separam-se os sólidos por filtração e, lavam-se diversas

vezes com água, seca-se ao ar e dissolve-se em acetato de etilo. Lava-se com água, e em seguida com salmoura e depois seca-se sobre sulfato de sódio. Filtra-se e concentra-se em vazio a um volume de 100 mL, altura em que se começam a separar sólidos. Filtra-se e concentra-se o filtrado para se obter uma segunda colheita. Lava-se com hexano, combinam-se todos os sólidos e secam-se em vazio para se obterem 112,3 g de um sólido branco sujo: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,41 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

### Preparação 3

#### 2,6-dicloro-4-benziloxi-benzaldeído

Trata-se uma mistura de 2,6-dicloro-4-hidroxi-benzaldeído (250 g, 1,3 mol) com carbonato de potássio (361,8 g, 2,62 mol) em 2 L dimetilformamida, com brometo de benzilo (268,64 g, 1,57 mol). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1 hora. Separam-se os sólidos por filtração e verte-se sobre 12 L de água. Separam-se os sólidos por filtração, lava-se diversas vezes com água, seca-se ao ar e dissolve-se em acetato de etilo. Seca-se sobre sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se em vazio a 1,5 L. Deixa-se em repouso de um dia para o outro e filtra-se. Lava-se o sólido com a quantidade mínima de hexano e seca-se em vazio. Concentra-se o filtrado em vazio e tritura-se com hexano para se obter uma segunda colheita de produto que então se combinou com a primeira colheita, representando 245 g de cristais brancos. Repete-

se para se obter uma 3<sup>a</sup> colheita de 80 g sob a forma de um pó bege claro (88 % de rendimento total): RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,26 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,28 (s, 2H), 5,25 (s, 2H).

#### Preparação 4

##### (2,6-dicloro-4-metoxi-fenil)-metanol

Suspende-se 2,6-dicloro-4-metoxi-benzaldeído (112 g, 546 mmol) em 1.500 mL de etanol e arrefece-se sobre um bano de gelo até 7°C. Adiciona-se boro-hidreto de sódio (20,67, 546 mmol) em porções para se obter uma solução. Remove-se o banho de gelo e agita-se durante 2 horas. Adiciona-se cuidadosamente a mistura reaccional a uma solução saturada de cloreto de amónio (~ 4 L) e agita-se até a reacção ter terminado por completo. Extrai-se com diclorometano (3 x 1 L) e seca-se o conjunto dos extractos orgânicos sobre sulfato de sódio. Filtra-se e concentra-se em vazio para se obterem 113 g de um sólido castanho claro: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,07 (s, 1H).

#### Preparação 5

##### (2,6-dicloro-4-benziloxi-fenil)-metanol

Prepara-se o composto em título essencialmente pelo método da Preparação 4.

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,38 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,05 (t, 1H), 4,59 (d, 2H).

### Preparação 6

#### 2-bromometil-1,3-dicloro-5-metoxi-benzeno

Dissolve-se (2,6-dicloro-4-metoxi-fenil)-metanol (113 g, 545,76 mmol) em 1.200 mL de THF seco e arrefece-se a 0°C sob azoto. Adiciona-se PBr<sub>3</sub> (59,1 g, 218,3 mmol) sob azoto e agita-se a 0°C durante 30 minutos. Verte-se sobre solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> e extraí-se com EtOAc. Seca-se e concentra-se em vazio para se obterem 129,4 g de produto sob a forma de um sólido branco sujo. RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,88 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

### Preparação 7

#### 2-bromometil-1,3-dicloro-5-benziloxi-benzeno

Prepara-se o composto em título essencialmente tal como se fez a preparação pelo método da Preparação 6, com um rendimento de 89 %. ES MS (m/z): 347 (M + 1).

### Preparação 8

#### (R)-4-benzil-3-pent-4-enoíl-oxazolidin-2-ona

Lava-se com azoto durante 20 minutos um balão de fundo redondo e 3 tubuladuras com 12 L, equipado com um agitador mecânico, uma sonda interna de temperatura/entrada de N<sub>2</sub>, e com um tubo de carga de 1 L, e de pois adiciona-se-lhe (R)-4-benzil-2-oxazolidinona (250 g, 1,41 mol). Dilui-se com tetra-hidrofuran (THF) (1,8 L) e arrefece-se num banho de gelo seco/acetona até a temperatura interna ser de -74°C. Transfere-se uma solução de n-butil-lítio, 1,6 M em hexanos (970 mL, 1,552 mol) para o tubo de carga, através de uma cânula, e adiciona-se à solução de oxazolidinona a uma velocidade tal que a temperatura interna não atinja valores superiores a -65°C. Completada a adição, agita-se a mistura reaccional no banho de arrefecimento durante 30 minutos. Transfere-se cloreto de 4-pentenoílo (175 mL, 1,585 mol) para o tubo de carga e adiciona-se gota a gota à solução do anião ao longo de um período de 25 minutos. Agita-se a mistura reaccional durante 45 minutos no banho de arrefecimento. Remove-se o banho de arrefecimento e agita-se a mistura reaccional durante 18 horas enquanto ela atinge lentamente a temperatura ambiente. Dilui-se a mistura com solução aquosa de ácido clorídrico (1,5 L) e com éter dietílico (1 L). Separam-se as fases e lava-se a fase orgânica com água (2 X 1 L) e depois com salmoura (1 L). Extrai-se o conjunto das lavagens aquosas com éter (1 L). Seca-se o conjunto das fases orgânicas sobre sulfato de magnésio anidro, filtra-se, e concentra-se para se obterem 390 g de um óleo castanho claro. Purifica-se este material por cromatografia sobre silicagel utilizando hexanos:acetato de etilo para se obterem 345 g (94,5 %) de um óleo amarelo pálido.

Preparação 9

(R)-4-benzil-3-[ (S)-2-(4-benziloxi-2,6-dicloro-benzil)-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona

Agita-se uma mistura de (R)-4-benzil-3-pent-4-enoil-oxazolidin-2-ona (345 g, 1,33 mol) e THF (1,8 L) num balão de fundo redondo com 3 tubuladuras, de 12 L, com sonda de temperatura interna/entrada de azoto e tubo de carga, sob uma atmosfera de azoto, e arrefece-se a -75°C. Transfere-se LiHMDS 1 M (1,6 L) para o tubo de carga e adiciona-se a uma velocidade tal que a temperatura interna nunca ultrapasse -60°C. Completada a adição, agita-se a mistura reaccional a -25°C durante 30 minutos e depois arrefece-se até cerca de -60°C. Nesta altura adiciona-se 1he em porções 2-bromometil-1,3-dicloro-5-benziloxi-benzeno, ao longo de 5 minutos. Completada a adição, transfere-se o reactor para um banho de acetona a -10°C e mantém-se a temperatura interna da mistura reaccional abaixo de 10°C durante 1 hora. Arrefece-se a mistura a 0°C e depois termina-se adicionando-1he 2 L de solução aquosa de ácido clorídrico. Transfere-se a mistura para um funil de separação de 22 L e dilui-se com 2,5 L de água e 2 L de éter. Separam-se as fases e extrai-se a fase aquosa com éter. Seca-se o conjunto das fases orgânicas sobre sulfato de magnésio anidro, filtra-se e concentra-se a 800 g de um óleo espesso. Purifica-se por cromatografia sobre silicagel eluindo com hexanos:acetato de etilo para se obterem 597 g, (86 %) de um óleo incolor.

Preparação 10

(R)-4-((R)-4-benzil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benziloxi-2,6-dicloro-benzil)-4-oxo-butiraldeído

Arrefece-se uma mistura de (R)-4-benzil-3-[(S)-2-(4-benziloxi-2,6-dicloro-benzil)-pent-4-enoíl]-oxazolidin-2-ona (100 g, 190,68 mmol) e diclorometano (800 mL) até -74°C. Borbulha-se ozono, produzido num gerador de ozono A-113 a uma taxa de 75 %, através da mistura reaccional, arrastando-o com ar a uma taxa de 5 CFM, até a solução adquirir uma cor azul (cerca de 3 horas). Adiciona-se trifenilfosfina (60 g, 228,8 mmol) sob a forma de uma solução em 200 mL de diclorometano e agita-se a mistura reaccional de um dia para o outro até atingir a temperatura ambiente. Concentra-se a solução em vazio e purifica-se por cromatografia sobre silicagel utilizando-se um gradiente de 20-50 % de acetato de etilo em hexanos, para se obterem 82,1 g (82 %) do produto, sob a forma de uma espuma branca: MS (m/z) : 526 (M+).

Processo alternativo para se preparar o (R)-4-((R)-4-benzil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benziloxi-2,6-dicloro-benzil)-4-oxo-butiraldeído:

Trata-se uma mistura de (R)-4-benzil-3-[(S)-2-(4-benziloxi-2,6-dicloro-benzil)-pent-4-enoíl]-oxazolidin-2-ona (0,96 g, 1,8 mmol), THF (21 mL) e água (7 mL) com

tetróxido de ósmio a 2,5 % em t-butanol (46 mg, 0,18 mmol). Adiciona-se periodato de sódio (1,17 g, 5,5 mmol) e agita-se a mistura reaccional durante 4 horas à temperatura ambiente. Termina-se a reacção adicionando água à mistura e extrai-se com acetato de etilo. Lava-se a fase orgânica com solução aquosa de tiossulfato de sódio e depois com salmoura. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtra-se, e concentra-se em vazio. Purifica-se o material em bruto por cromatografia sobre silicagel utilizando hexanos:acetato de etilo para eluir o produto puro. Concentram-se as fracções contendo o produto em vazio para se obterem 0,46 g (48 %) do produto pretendido. MS (m/z): 526 (M+).

#### Preparação 11

(R)-4-benzil-3-[(S)-2-(4-metoxi-2,6-dicloro-benzil)-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona

Agita-se uma mistura de (R)-4-benzil-3-pent-4-enoil-oxazolidin-2-ona (5,0 g, 19,3 mmol) e tetrahidrofurano (75 mL) num balão de fundo redondo de 250 mL a -75°C. Transfere-se LDA 2 M (14,5 mL) para o balão por intermédio de uma seringa e adiciona-se a uma velocidade tal que a temperatura interna não ultrapasse os -60°C. Completada a reacção, agita-se a mistura a -25°C durante 30 minutos e depois arrefece-se até cerca de -60°C. Nesta altura, adiciona-se uma solução de 2-bromometil-1,3-dicloro-5-metoxi-benzeno (7,76 g, 28,96 mmol) em THF (25

mL). Completada a adição, deixa-se a mistura reaccional aquecer lentamente até 0°C, e mantém-se a temperatura interna da mistura reaccional a 0°C durante 4 horas. Termina-se a reacção adicionando 30 mL de solução aquosa de ácido clorídrico à mistura reaccional. Transfere-se a mistura para um funil de separação de 500 mL e dilui-se com 100 mL de água e 100 mL de éter. Separam-se as fases e extrai-se a fase aquosa com éter. Seca-se o conjunto das fases orgânicas sobre sulfato de sódio anidro, filtra-se e concentra-se para se obter um óleo espesso. Purifica-se por cromatografia sobre silicagel utilizando hexanos:acetato de etilo para se obterem 6,65 g, (76 %) de um óleo amarelo pálido.

#### Preparação 12

(R)-4-((R)-benzil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-metoxi-2,6-dicloro-benzil)-4-oxo-butiraldeído

Trata-se uma mistura de (R)-4-benzil-3-[(S)-2-(4-metoxi-2,6-dicloro-benzil)-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (6,65 g, 14,87 mmol), tetra-hidrofuran (140 mL) e água (45 mL) com uma solução a 2,5 % de tetróxido de ósmio em t-butanol (378 mL, 1,487 mmol). Adiciona-se periodato de sódio (9,55 g, 44,63 mmol) e agita-se a mistura reaccional durante 4 horas à temperatura ambiente. Termina-se a reacção adicionando água à mistura e extrai-se com acetato de etilo. Lava-se a fase orgânica com uma solução aquosa de tiossulfato de sódio e depois com salmoura. Seca-se a fase

orgânica sobre sulfato de magnésio, filtra-se, e concentra-se em vazio. Purifica-se o material em bruto por cromatografia sobre silicagel utilizando hexanos:acetato de etilo para eluir o produto puro. Concentram-se as fracções contendo o produto em vazio para se obterem 3,35 g (49 %) do produto pretendido. MS (m/z): 451 (M<sup>+</sup>).

#### Preparação 13

Éster *terc*-butílico do ácido 4-[ (R)-3-(4-benziloxi-2,6-dicloro-benzil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico

Trata-se uma solução de (R)-4-((R)-benzil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benziloxi-2,6-dicloro-benzil)-4-oxo-butiraldeído (Preparação 10) (4,0 g, 7,6 mmol) e 4-amino-1-N-Boc-piperidina (1,5 g, 7,6 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) com ácido acético (0,4 mL, 7,6 mmol) e agita-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambiente. Trata-se a mistura reaccional com triacetoxiborohidreto de sódio (3,2 g, 15 mmol) e agita-se de um dia para o outro à temperatura ambiente. Termina-se tratando a mistura reaccional com água e separa-se a fase orgânica. Lava-se a fase orgânica com salmoura, seca-se sobre MgSO<sub>4</sub>, filtra-se, e remove-se o solvente. Purifica-se o material em bruto por cromatografia em coluna sobre silicagel utilizando hexanos:EtOAc para eluir o produto puro. Remove-se o solvente para se obterem 2,35 g (58 %) do produto pretendido. MS (m/e): 555 (M + Na<sup>+</sup>).

Preparação 14

Éster *terc*-butílico do ácido 4-[ (R)-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-benzil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico

Trata-se uma solução de éster *terc*-butílico do ácido 4-[ (R)-3-(4-benziloxi-2,6-dicloro-benzil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico (Preparação 13) (2,2 g, 4,1 mmol) em EtOAc (50 mL) com Hidróxido de Paládio em carbono (0,1 g). Purga-se a solução com hidrogénio e agita-se a mistura reaccional de um dia para o outro sob 1 atm de hidrogénio. Filtra-se a mistura reaccional através de Celite para se remover o catalisador. Remove-se o solvente para se obterem 1,6 g (87 %) do produto pretendido. MS (m/e): 441 (M-1).

Preparação 15

Éster *terc*-butílico do ácido 4-[ (R)-3-(2,6-dicloro-4-trifluorometanossulfoniloxi-benzil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico

Arrefece-se uma solução de éster *terc*-butílico do ácido 4-[ (R)-3-(2,6-dicloro-4-hidroxy-benzyl)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico (Preparação 14) (1,5 g, 3,3 mmol) em piridina (15 mL) até 0°C e trata-se com anidrido trifluorometanossulfónico (0,8 mL, 4,9 mmol).

Deixa-se a mistura reaccional aquecer até à temperatura ambiente. Depois de se agitar durante 2 horas à temperatura ambiente, termina-se a reacção adicionando à mistura HCl e extrai-se com EtOAc. Lava-se a fase orgânica com salmoura, seca-se sobre MgSO<sub>4</sub>, e filtra-se. Remove-se o solvente para se obterem 1,6 g (86 %) do produto pretendido. MS (m/e) : 597 (M + Na<sup>+</sup>).

#### Preparação 16

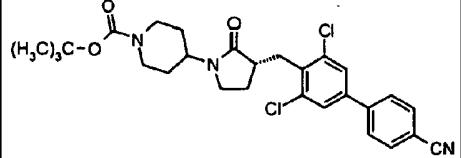
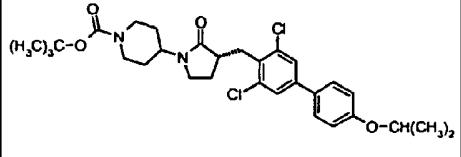
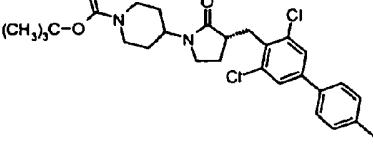
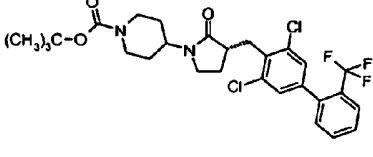
Éster *terc*-butílico do ácido 4-[ (R)-3-(3,5-dicloro-4'-metoxicarbonil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico

Trata-se uma solução de éster *terc*-butílico do ácido 4-[3-(2,6-dicloro-4-trifluorometanossulfoniloxi-benzil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico (Preparação 15) (0,5 g, 0,9 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (0,31 g, 1,7 mmol), e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,1 g, 0,1 mmol) em DME (5 mL) com uma solução aquosa 2 M de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 mL), aquece-se a mistura reaccional a 80°C, e agita-se de um dia para o outro. Arrefece-se a mistura reaccional e termina-se adicionando à mistura HCl. Extrai-se a fase aquosa com EtOAc. Lava-se a fase orgânica com salmoura, seca-se sobre MgSO<sub>4</sub>, e filtra-se. Purifica-se o produto em bruto por cromatografia em coluna sobre silicagel utilizando hexanos:EtOAc para eluir o produto puro. Remove-se o solvente para se obterem 0,43 g (88 %) do produto pretendido. MS (m/e) : 583 (M + Na<sup>+</sup>).

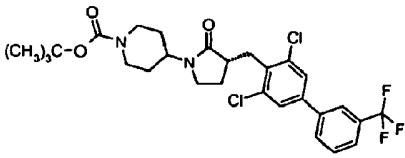
Tabela 1: Preparam-se as Preparações da Tabela I essencialmente tal como se descreveu na Preparação 16, excepto que se substitui o ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico pelo reagente indicado na coluna 3.

Preparação	Estrutura e nome	Reagente	Espectro de Massa
17	<p>Éster <i>terc</i>-butílico do ácido 4-[(<i>R</i>)-3-(3,5-dicloro-4'-fluorobiphenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	Ácido 4-fluoro-fenilborónico	MS (m/z) : 421 (M- BOC <sup>+</sup> )
18	<p>Éster <i>terc</i>-butílico do ácido 4-[(<i>R</i>)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometilbiphenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	Ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico	MS (m/z) : 471 (M- BOC <sup>+</sup> )
19	<p>Éster <i>terc</i>-butílico do ácido 4-[(<i>R</i>)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometoxibiphenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	Ácido 4-(trifluorometoxi)-fenilborónico	MS (m/z) : 487 (M- BOC <sup>+</sup> )

(continuação)

Preparação	Estrutura e nome	Reagente	Espectro de Massa
20	 <p>Éster <i>terc</i>-butílico do ácido 4-[ (R)-3-(3,5-dicloro-4'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	Ácido 4-ciano-fenilborónico	MS (m/z) : 428 (M- BOC <sup>+</sup> )
21	 <p>Éster <i>terc</i>-butílico do ácido 4-[ (R)-3-(3,5-dicloro-4'-isopropoxi-biphenil-4-ylmethyl)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	Ácido 4-isopropoxi-fenilborónico	MS (m/z) : 461 (M- BOC <sup>+</sup> )
22	 <p>Éster <i>terc</i>-butílico do ácido 4-[3-(3,5-dicloro-4'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	Ácido 4-metil-borónico	MS (m/z) : 418 (M- BOC <sup>+</sup> )
23	 <p>Éster <i>terc</i>-butílico do ácido 4-[3-(3,5-dicloro-2'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	Ácido 2-trifluorometil-borónico	MS (m/z) : 428 (M- BOC <sup>+</sup> )

(continuação)

Preparação	Estrutura e nome	Reagente	Espectro de Massa
24	 <p>Éster <i>terc</i>-butílico do ácido 4-[(R)-3-(4'-carboxi-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	<p>Ácido 3- Trifluorometil- borónico</p>	<p>MS (m/z) : 428 (M- BOC<sup>+</sup>)</p>

### Preparação 25

Éster *terc*-butílico do ácido 4-[(R)-3-(4'-carboxi-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico

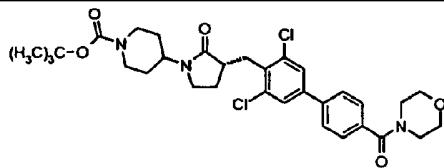
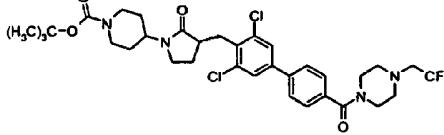
Trata-se uma solução de éster *terc*-butílico do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-metoxicarbonil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico (Preparação 16) (0,4 g, 0,7 mmol) em THF (5 mL) com uma solução aquosa 1 N de LiOH (3,6 mL). Agita-se a mistura reaccional de um dia para o outro à temperatura ambiente. Termina-se adicionando à mistura HCl 1 N e extrai-se com EtOAc. Lava-se a fase orgânica com salmoura, seca-se sobre MgSO<sub>4</sub>, e filtra-se. Remove-se o solvente para se obterem 0,37 g (96 %) do produto pretendido. MS (m/e) : 569 (M + Na<sup>+</sup>).

Preparação 26

Éster *terc*-butílico do ácido 4-{(R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-piperidina-1-carboxílico

Agita-se uma solução de éster *terc*-butílico do ácido 4-[ (R)-3-(4'-carboxi-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxopirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico (Preparação 25) (0,1 g, 0,18 mmol), cloridrato de 4-(trifluorometil)piperidina (42 mg, 0,22 mmol), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etylcarbodi-imida (42 mg, 0,22 mmol), 1-hidroxibenzotriazole (73 mg, 0,22 mmol) e 4-metilmorfolina (0,08 mL, 0,73 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) à temperatura ambiente durante 6 horas. Termina-se adicionando HCl 1N à mistura e extrai-se com EtOAc. Lava-se a fase orgânica com salmoura, seca-se sobre  $\text{MgSO}_4$ , e filtra-se. Purifica-se o produto em bruto por cromatografia em coluna sobre gel utilizando hexanos:EtOAc para eluir o produto puro. Remove-se o solvente para se obterem 0,10 g (80 %) do produto pretendido. MS (m/e): 582 ( $\text{M}-\text{BOC}^+$ ).

Tabela 2: Preparam-se as Preparações da Tabela 2 essencialmente tal como se descreveu na Preparação 26 excepto que se substitui o cloridrato de 4-(trifluorometil)piperidina pelo reagente indicado na coluna 3.

Preparação	Estrutura e nome	Reagente	Espectro de Massa
27	 <p>Éster <i>terc</i>-butílico do ácido 4- {(R)-3-[3,5-dicloro-4'- (morfolina-4-carbonil)-bifenil-4- ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}- piperidina-1-carboxílico</p>	Morfolina	MS (m/z) : 516 (M- BOC <sup>+</sup> )
28	 <p>Éster <i>terc</i>-butílico do ácido 4- {(R)-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2,2,2- trifluoro-etyl)-piperazina-1- carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-2- oxo-pirrolidin-1-il}-piperidina- 1-carboxílico</p>	1-(2,2,2-Trifluoro- etyl)-piperazina ácido trifluoroacético *	MS (m/z) : 597 (M- BOC <sup>+</sup> )

\*Journal of Organic Chemistry, 31(11), 3867 (1966).

### Preparação 29

(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético

Trata-se uma solução de Éster *terc*-butílico do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxopirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico (Preparação 17) (0,85 g, 0,18 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) com ácido trifluoroacético (2 mL). Agita-se a mistura reaccional

durante 1 hora à temperatura ambiente. Concentra-se a mistura reaccional em vazio. Purifica-se o produto em bruto numa coluna SCX utilizando uma solução 2 M de NH<sub>3</sub> em MeOH para se eluir o produto puro. Remove-se o solvente para se obterem 0,59 g (85 %) do produto. MS (m/e): 421 (M+1).

Tabela 3: Preparam-se as Preparações da Tabela 3 essencialmente tal como se descreveu na Preparação 29, excepto que se substitui o éster *terc*-butílico do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico pela Preparação listada na coluna 3.

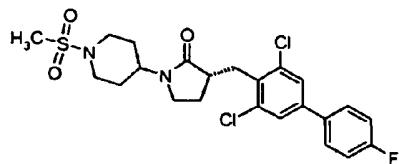
Preparação	Estrutura e nome	Preparação Reagente	Espectro de Massa
30	(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético	26	MS (m/z): 582 (M+1)
31	(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(morfolina-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético	27	MS (m/z): 516 (M+1)
32	(R)-3-{3,5-Dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etyl)-piperazina-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil}-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	28	MS (m/z): 597 (M+1)
33	(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético	19	MS (m/z): 487 (M+1)

(continuação)

Preparação	Estrutura e nome	Preparação Reagente	Espectro de Massa
34	(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético	20	MS (m/z) : 428 (M+1)
35	(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético	21	MS (m/z) : 461 (M+1)
36	(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético	18	MS (m/z) : 471 (M+1)
37	3-(3,5-Dicloro-4'-metil-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético	22	MS (m/z) : 418 (M+1)
38	3-(3,5-Dicloro-2'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético	23	MS (m/z) : 428 (M+1)
39	3-(3,5-Dicloro-3'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético	24	MS (m/z) : 428 (M+1)

Exemplo 1

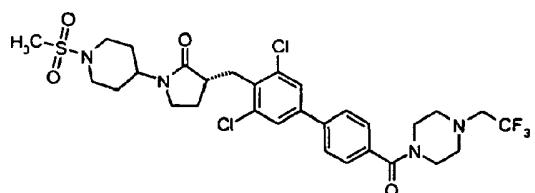
(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)-pirrolidin-2-ona



Trata-se uma solução de (R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético (Preparação 29) (0,10 g, 0,19 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) com cloreto de metanossulfônico (0,02 mL, 0,28 mmol) e trietilamina (0,07 mL, 0,48 mmol) e agita-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambiente. Termina-se adicionando à mistura HCl 1 N e extrai-se com  $\text{Et}_2\text{O}$ . Lava-se a fase orgânica com salmoura, seca-se sobre  $\text{MgSO}_4$ , e filtra-se. Remove-se o solvente para se obterem 0,07 g (73 %) de produto. MS (m/e): 500 (M+1).

### Exemplo 2

3-{3,5-Dicloro-4'-(4-(2,2,2-trifluoro-etyl)-piperazina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil}-1-(1-metanossulfônil-piperidin-4-il)-pirrolidin-2-ona

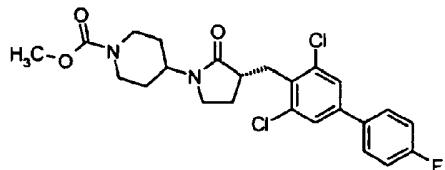


Prepara-se o Exemplo 2 essencialmente tal como se descreveu no Exemplo 1 excepto que se utilizou (R)-3-{3,5-Dicloro-4'-(4-(2,2,2-trifluoro-etyl)-piperazina-1-

carbonil]-bifenil-4-ilmetil}-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona (Preparação 28). MS (m/z): 675 (M+1).

Exemplo 3

Éster metílico do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluorobifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico



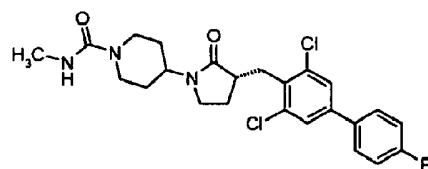
Trata-se uma solução de (R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético (Preparação 29) (0,10 g, 0,19 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) com cloroformato de metilo (0,03 mL, 0,36 mmol) e trietilamina (0,07 mL, 0,48 mmol). Agita-se a mistura reaccional durante 1 hora à temperatura ambiente. Termina-se adicionando HCl 1 N à mistura e extrai-se com  $\text{Et}_2\text{O}$ . Lava-se a fase orgânica com salmoura, seca-se sobre  $\text{MSO}_4$ , e filtra-se. Remove-se o solvente para se obterem 0,085 g (74 %) do produto. MS (m/e): 479 (M+1).

Tabela 4: Preparam-se os Exemplos da Tabela 4 essencialmente tal como se descreveu no Exemplo 3, excepto que se substitui o (R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético pela Preparação listada na coluna 3.

Exemplo ou Preparação	Estrutura e nome	Preparação Reagente	Espectro de Massa
4	<p>Éster metílico do ácido 4-{(R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-piperidina-1-carboxílico</p>	30	MS (m/z) : 640 (M+1)
Preparação 5a	<p>Éster metílico do ácido 4-{(R)-3-[3,5-dicloro-4'-(morpholina-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-piperidina-1-carboxílico</p>	31	MS (m/z) : 574 (M+1)

### Exemplo 6

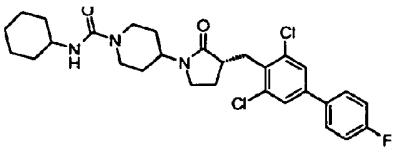
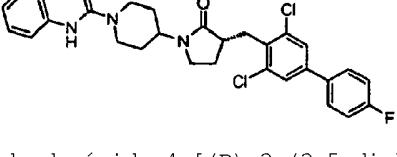
Metilamida do ácido 4-[ (R) -3- (3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil) -2-oxo-pirrolidin-1-il] -piperidina-1-carboxílico



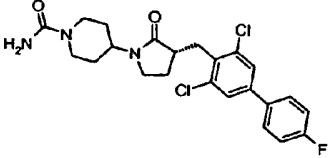
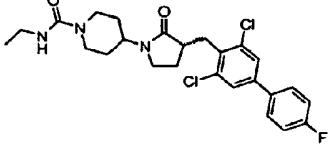
Trata-se uma solução de (R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético (Preparação 29) (0,10 g, 0,19 mmol)

em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) com isocianato de metilo (21 mg, 0,36 mmol) e trietilamina (0,07 mL, 0,48 mmol). Agita-se a mistura reaccional de um dia para o outro à temperatura ambiente. Termina-se adicionando HCl 1 N à mistura e extrai-se com  $\text{Et}_2\text{O}$ . Lava-se a fase orgânica com salmoura, seca-se sobre  $\text{MgSO}_4$ , e filtra-se. Purifica-se o produto em bruto por cromatografia em coluna sobre silicagel utilizando hexanos:EtOAc para se eluir produto puro. Remove-se o solvente para se obterem 0,097 g (84 %) de produto. MS (m/e): 478 (M+1).

Tabela 5: Preparam-se os Exemplos da Tabela 5 essencialmente tal como se descreveu no Exemplo 6, excepto que se substituiu o isocianato de metilo pelo reagente indicado na coluna 3.

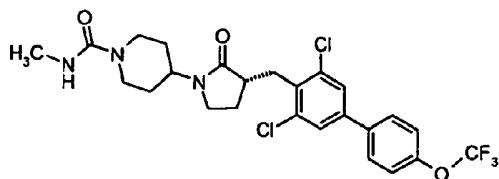
Exemplo	Estrutura e nome	Reagente	Espectro de Massa
7	 <p>Ciclo-hexilamida do ácido 4-[ (R)-3- (3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	Isocianato de ciclo-hexilo	MS (m/z) : 546 (M+1)
8	 <p>Fenilamida do ácido 4-[ (R)-3- (3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	Isocianato de fenilo	MS (m/z) : 540 (M+1)

(continuação)

Exemplo	Estrutura e nome	Reagente	Espectro de Massa
9	 <p>4-[3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxamida</p>	Isocianato de trimetil-sililo	MS (m/z) : 465 (M+1)
10	 <p>Etilamida do ácido 4-[3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	Isocianato de etilo	MS (m/z) : 493 (M+1)

### Exemplo 11

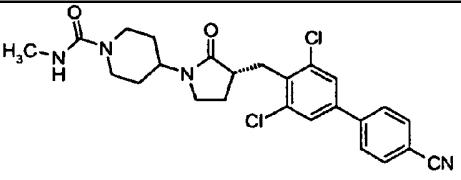
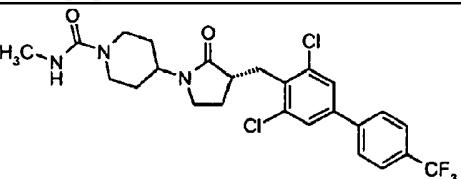
Metilamida do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico



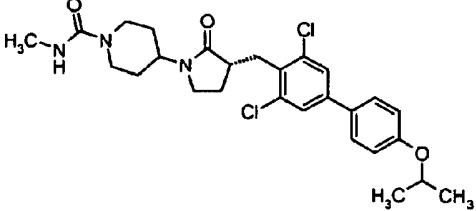
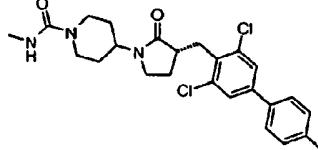
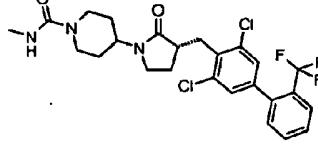
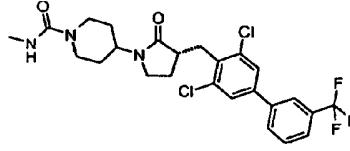
Trata-se uma solução de (R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-onea ácido trifluoroacético (Preparação 33) (85 mg, 0.17 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL) com isocianato de metilo (11 mg, 0.19 mmol). Agita-se a mistura reaccional de um dia

para o outro à temperatura ambiente. Termina-se adicionando HCl 1 N à mistura e extraí-se com Et<sub>2</sub>O. Lava-se a fase orgânica com salmoura, seca-se sobre MgSO<sub>4</sub>, e filtra-se. Purifica-se o material em bruto por cromatografia em coluna sobre silicagel utilizando hexanos:EtOAc para eluir o produto puro. Remove-se o solvente para se obterem 0,035 g (37%) de produto. MS (m/e) : 544 (M+1).

Tabela 6: Preparam-se os Exemplos da Tabela 6 essencialmente tal como se descreveu no Exemplo 11, excepto que se substitui o (R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético pela Preparação listada na coluna 3.

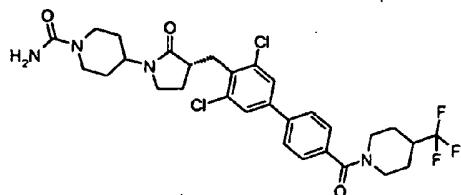
Exemplo	Estrutura e nome	Preparação Reagente	Espectro de Massa
12	 <p>Metilamida do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	34	MS (m/z) : 485 (M+1)
13	 <p>Metilamida do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	36	MS (m/z) : 540 (M+1)

(continuação)

Exemplo	Estrutura e nome	Preparação Reagente	Espectro de Massa
14	 <p>Metilamida do ácido 4-[ (R) -3-(3,5-dicloro-4' -isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	35	MS (m/z) : 518 (M+1)
15	 <p>Metilamida do ácido 4-[3-(3,5-dicloro-4' -methylbifenil-4-ylmethyl)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	37	MS (m/z) : 475 (M+1)
16	 <p>Metilamida do ácido 4-[3-(3,5-dicloro-2' -trifluorometil-bifenil-4-ylmethyl)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	38	MS (m/z) : 529 (M+1)
17	 <p>Metilamida do ácido 4-[3-(3,5-dicloro-3' -trifluorometil-bifenil-4-ylmethyl)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	39	MS (m/z) : 529 (M+1)

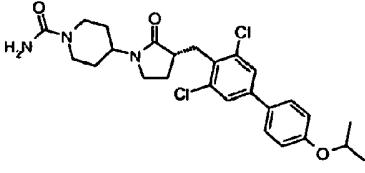
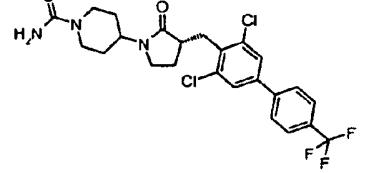
Exemplo 18

Metilamida do ácido (R)-4-{3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ylmethyl]-2-oxo-pyrrolidin-1-il}-piperidina-1-carboxílico



Trata-se uma solução de (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético (Preparação 30) (112 mg, 0,16 mmol) e carbonato de potássio (40 mg, 0,32 mmol) em acetona (5 mL) com isocianato de trimetilsililo (30 mg, 0,24 mmol). Agita-se a mistura reaccional de um dia para o outro à temperatura ambiente. Termina-se adicionando à mistura reaccional HCl 1 B e extrai-se com Et<sub>2</sub>O. Lava-se a fase orgânica com salmoura, seca-se sobre MgSO<sub>4</sub>, e filtra-se. Purifica-se o produto em bruto por cromatografia em coluna sobre silicagel utilizando hexanos:EtOAc para eluir produto puro. Remove-se o solvente para se obterem 0,038 g (38 %) do produto. MS (m/e): 626 (M+1).

Tabela 7: Preparam-se os exemplos da Tabela 7 essencialmente tal como se descreveu no Exemplo 18, excepto que se substitui o (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético pela preparação indicada na Coluna 3.

Exemplo	Estrutura	Preparação Reagente	Dados Físicos
19	 Metilamida do ácido 4-[3-(3,5-dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico	<b>35</b> (R)-3-(3,5-Dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético	MS (m/z) : 504 (M+1)
20	 Metilamida do ácido 4-[3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico	<b>36</b> (R)-3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético	MS (m/z) : 514 (M+1)

Na secção que se segue são descritos ensaios enzimáticos e funcionais que são úteis para se avaliarem os compostos da invenção.

#### Ensaio de enzimas 11 $\beta$ -HSD do tipo 1

Mede-se a actividade de 11 $\beta$ -HSD do tipo 1 humana avaliando a produção de NADPH num ensaio de fluorescência. Dissolvem-se os compostos sólidos em DMSO a uma concentração de 10 mM. Transferem-se então 20  $\mu$ L de cada para uma coluna de uma placa Nunc de 96 poços em polipropileno, na qual são diluídos 50 vezes e em seguida titulados por duas vezes, dez vezes através da placa com

mais DMSO utilizando um sistema automatizado Tecan Genesis 200. Transferem-se então as placas para um sistema Tecan Freedom 200 ligado a uma cabeça Tecan Temo de 96 poços e a um leitor de placas Ultra 384. Os reagentes são fornecidos em placas Nunc de 96 poços em polipropileno e distribuídos individualmente por placas de ensaio pretas de 96 poços High Efficiency da Molecular Devices (com capacidade de 40  $\mu$ L/poço) do seguinte modo: 9  $\mu$ L/poço de substrato (2,22 mM em NADP, 55,5  $\mu$ M em Cortisol, 10 mM em Tris, com 0,25 % de Prionex, 0,1 % de Triton X100), 3  $\mu$ L/poço de água quer para os poços com composto, quer para os poços de controlo e os padrão, 6  $\mu$ L/poço de enzima 11 $\beta$ -HSD de tipo I recombinante humano, 2  $\mu$ L/poço de diluições dos compostos. Para o cálculo final da percentagem de inibição, adiciona-se uma série de poços que representam o mínimo e o máximo do ensaio: um conjunto contém substrato com carbenoxolona 667  $\mu$ M (linha de base), e o outro conjunto contém substrato e enzima sem composto (sinal máximo). A concentração final em DMSO é de 0,5 % para todos os compostos, controlos e padrões. Colocam-se então as placas num agitador usando o braço robótico do Tecan, durante 15 segundos, antes de serem tapadas e sobrepostas durante um período de incubação de três horas à temperatura ambiente. Completada esta incubação, o braço robótico do Tecan retira as placas individualmente da zona em que estão sobrepostas e coloca-as em posição para sofrerem adição de 5  $\mu$ L/poço de uma solução 250  $\mu$ M de carbenoxolona para parar a reacção enzimática. Agitam-se as placas mais uma vez durante 15 segundos e depois colocam-se num leitor de microplacas

Ultra 384 (355EX/460EM) para detecção da fluorescência do NADPH.

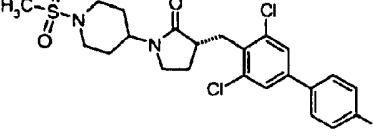
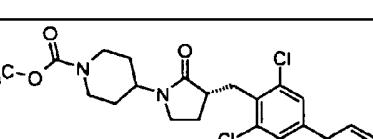
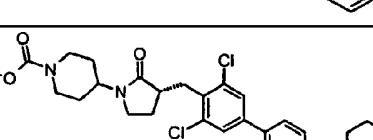
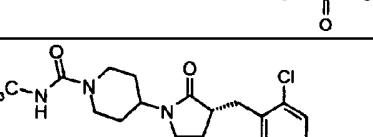
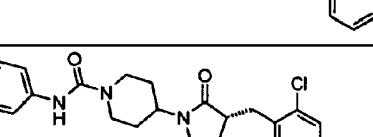
Também se testam os compostos da invenção quanto à sua selectividade contra 11- $\beta$ HSD2, num ensaio semelhante ao descrito para 11- $\beta$ HSD1, mas usando o enzima 11- $\beta$ HSD2. pode levar-se a cabo o ensaio utilizando o enzima 11- $\beta$ HSD2 pelos métodos descritos neste documento suplementados pelos métodos conhecidos na técnica.

**Ensaio com células musculares lisas aórticas humanas**

Cultivam-se células de músculo liso da aorta primárias humanas (AoSMC) em meio de crescimento com 5 % de FBS até um número de passagem de 6, e depois recolhem-se as pérolas correspondentes de centrifugação e voltam a suspender-se a uma densidade de  $9 \times 10^4$  células/mL em meio de ensaio com 0,5 % de FBS contendo 12 ng/mL de hTNF $\alpha$  para induzir a expressão da 11 $\beta$ -HSD1. Semeiam-se as células em placas de ensaio de culturas de tecidos com 96 poços, a 100  $\mu$ L/poço ( $9 \times 10^3$  células/poço) e incubam-se durante 48 horas a 37°C, sob 5 % de CO<sub>2</sub>. Após a indução, incubam-se as células durante 4 horas a 37°C, sob 5 % de CO<sub>2</sub> num meio de ensaio contendo compostos em teste e depois tratam-se com 10  $\mu$ L/poço de cortisona 10  $\mu$ M dissolvida em meio de ensaio, e incubam-se durante 16 horas a 37°C, sob 5 % de CO<sub>2</sub>. Transfere-se meio de cada um dos poços para uma placa para uma análise subsequente do cortisol utilizando um inumo

ensaio de ressonância competitiva de fluorescência resolvida ao longo do tempo. Em solução, um conjugado de aloficianina (APC) com cortisol e o cortisol livre que é o analito competem pela ligação a um anticorpo anti-cortisol de murganho/complexo de IgG de murganho com Európio (Eu). Os teores mais elevados de cortisol livre resultam na diminuição da transferência de energia do complexo de Európio-IgG para o complexo APC-cortisol diminuindo a fluorescência do APC. Medem-se as intensidades das fluorescências para o Európio e para o APC utilizando um L JL Analyst AD. Mede-se a excitação do Európio e a do APC utilizando excitação a 360 nm e a 615 nm respectivamente e filtra-se a emissão a 650 nm. Os parâmetros resolvidos no tempo para o Európio eram um período de integração de 1.000  $\mu$ s com uma demora de 200  $\mu$ s. Ajustam-se os parâmetros do APC a um período de integração de 150  $\mu$ s com uma demora de 50  $\mu$ s. As intensidades fluorescentes medidas para APC são modificadas dividido pela fluorescência para o Eu (APC/Eu). Utiliza-se então esta razão para determinar a concentração desconhecida em cortisol por interpolação, recorrendo a uma curva padrão para o cortisol ajustada com uma equação logística com 4 parâmetros. Utilizam-se então estas concentrações para se determinar a actividade do composto representando a concentração em relação à % de inibição, ajustando-se com uma equação com 4 parâmetros e reportando-se o valor de  $IC_{50}$ .

Todos os exemplos descritos neste documento apresentaram actividade no ensaio com células de músculo liso da aorta, com valores de  $IC_{50}$  inferiores a 300 nM. Listam-se adiante dados para os compostos dos exemplos no ensaio com células de músculo liso da aorta:

Exemplo	Estrutura	IC <sub>50</sub> (nM)
1		85
3		84, 5
4		231
6		73
8		159

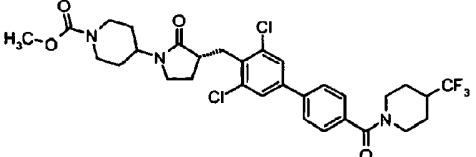
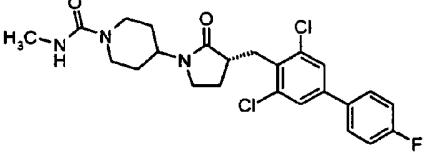
Ensaio de Transformação Aguda de Cortisona *In Vivo*

Em geral, os compostos são administrados por via oral a murganhos, provocam-se os murganhos com uma injeção

subcutânea de cortisona num momento previamente determinado depois da injecção do composto, e obtém-se sangue de cada animal algum tempo depois. Isola-se o soro que se separou e analisam-se os teores em cortisona e em cortisol por LC-MS/MS, seguindo-se o cálculo do valor médio em cortisol e a percentagem de inibição para cada valor de doseamento. Especificamente obtém-se murganhos macho C57BL/6 junto da Harlan Sprague Dawley com uma massa corporal média de 25 gramas. à Chegada obtém-se os valores exactos das massas corporais e distribuem-se os murganhos aleatoriamente por grupos com pesos semelhantes. Preparam-se os compostos a 1 %, em peso, em HEC, com 0,25 %, em peso, de polissorbato 80, 0,05 %, em peso, de anti espumas da Dow Corning #1510-US, a diversas doses com base na massa molecular assumindo uma massa média de 25 gramas. Doseiam-se os compostos por via oral, 200 µL por animal, seguindo-se uma dose subcutânea, 200 µL por animal, com 30 mg/kg de cortisona a entre 1 e 24 horas após a dose de composto. Aos 10 minutos após a provação com cortisona, sacrificam-se os diversos animais colocando-os durante 1 minuto numa câmara de CO<sub>2</sub>, e obtém-se o seu sangue por perfuração cardíaca, colocando-se em tubos de separação do soro. Depois de completamente coagulado, centrifugam-se os tubos a 2500 x g, a 4°C durante 15 minutos, transfere-se o soro para poços de placas com 96 poços (Corning Inc, Costar #4410, tubos agregados de 1,2 mL, em polipropileno), e congelam-se as placas a -20°C até serem analisadas por LC-MS/MS. Para a análise, descongelam-se amostras de soro e precipitam-se as proteínas por adição de acetonitrilo contendo como padrão

interno de cortisol-d4. Homogeneizam-se as amostras num vórtex e centrifugam-se. Remove-se o sobrenadante e seca-se em corrente de azoto quente. Reconstituem-se os extractos em metanol/água (a 1:1) e injectam-se no sistema de LC-MS/MS. Determinam-se os teores em cortisona e em cortisol por num modo de monitorização selectiva da reacção após ionização em iões positivos por ACPI num espectrómetro de massa de triplo quadrupolo.

Mostram-se adiante dados relativos aos compostos de exemplos no ensaio de transformação aguda *in vivo* da cortisona:

Exemplo	Estrutura	% de inibição após 16 horas (dose de 10 mg/kg))
4		92
6		65

Os sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico bem como a metodologia normal para os preparar são bem conhecidos na técnica. Veja-se, por exemplo, P. Stahl, *et al.*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical

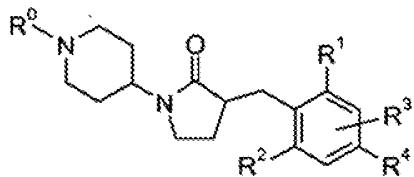
Sciences, 66(1) Janeiro de 1977. Os compostos da invenção presente são preferivelmente formulados sob a forma de composições farmacêuticas, administradas por diversas vias. De preferência, estas composições destinam-se a ser administradas por via oral. Estas composições farmacêuticas e os processos para as fabricar são bem conhecidos na técnica. Veja-se, por exemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., editores., 19<sup>a</sup> edição, Mack Publishing Co., 1995).

A dosagem específica de um composto com a fórmula (I) ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico que é necessária para se obter uma quantidade eficaz de acordo com esta invenção dependerá das circunstâncias específicas dos estados que se pretendem tratar. O médico assistente é quem decide melhor acerca de problemas tais como a dosagem, a via de administração, e a frequência do doseamento. Em geral, as gamas de dosagem aceites e eficazes para administração por via oral ou parentérica serão de entre cerca de 0,1 mg/kg/dia e cerca de 10 mg/kg/dia, o que se traduz por cerca de 6 mg a 600 mg, e mais tipicamente entre 30 mg e 200 mg para pacientes humanos. Estas dosagens serão administradas a um paciente que necessite de um tal tratamento entre uma e três vezes ao dia ou tão amiúde quanto seja necessário para tratar de forma eficaz uma doença seleccionada de entre as descritas neste documento.

formulações pode facilmente seleccionar a forma e o modo apropriados de administração consoante as características específicas do composto seleccionado, da patologia ou do estado que se pretende tratar, do estádio da patologia ou do estado, e de outras circunstâncias relevantes. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> Edição, Mack Publishing Co. (1990)). Os compostos reivindicados neste documento podem ser administrados por diversas vias. Quando se leva a cabo o tratamento de um paciente afectado por ou em risco de contrair as patologias descritas neste documento, pode administrar-se um composto com a fórmula (I) ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico sob uma forma ou de um modo tal que tornem uma quantidade eficaz do composto biodisponível, incluindo as vias oral e parentérica. Por exemplo, os compostos activos podem ser administrados por via rectal, oral, por inalação, ou pelas vias subcutânea, intramuscular, endovenosa, transdérmica, intranasal, rectal, ocular, tópica, sublingual, bucal, ou outras vias. Pode preferir-se a via oral de administração para o tratamento das patologias descritas neste documento. Naqueles casos em que uma administração por via oral seja impossível, ou não seja preferida, pode disponibilizar-se uma composição sob uma forma adequada para administração parentérica, por exemplo endovenosa, intraperitoneal ou intramuscular.

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto estruturalmente representado pela fórmula:



na qual

$R^0$  seja , ou , em que a

linha a tracejado represente os pontos de ligação de  $R^0$  na fórmula I;

$R^a$  seja -H, -alquilo ( $C_1-C_6$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), ou fenilo;

$R^b$  seja -alquilo ( $C_1-C_6$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), ou fenilo;

$R^c$  seja -alquilo ( $C_1-C_6$ ), -cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), ou fenilo;

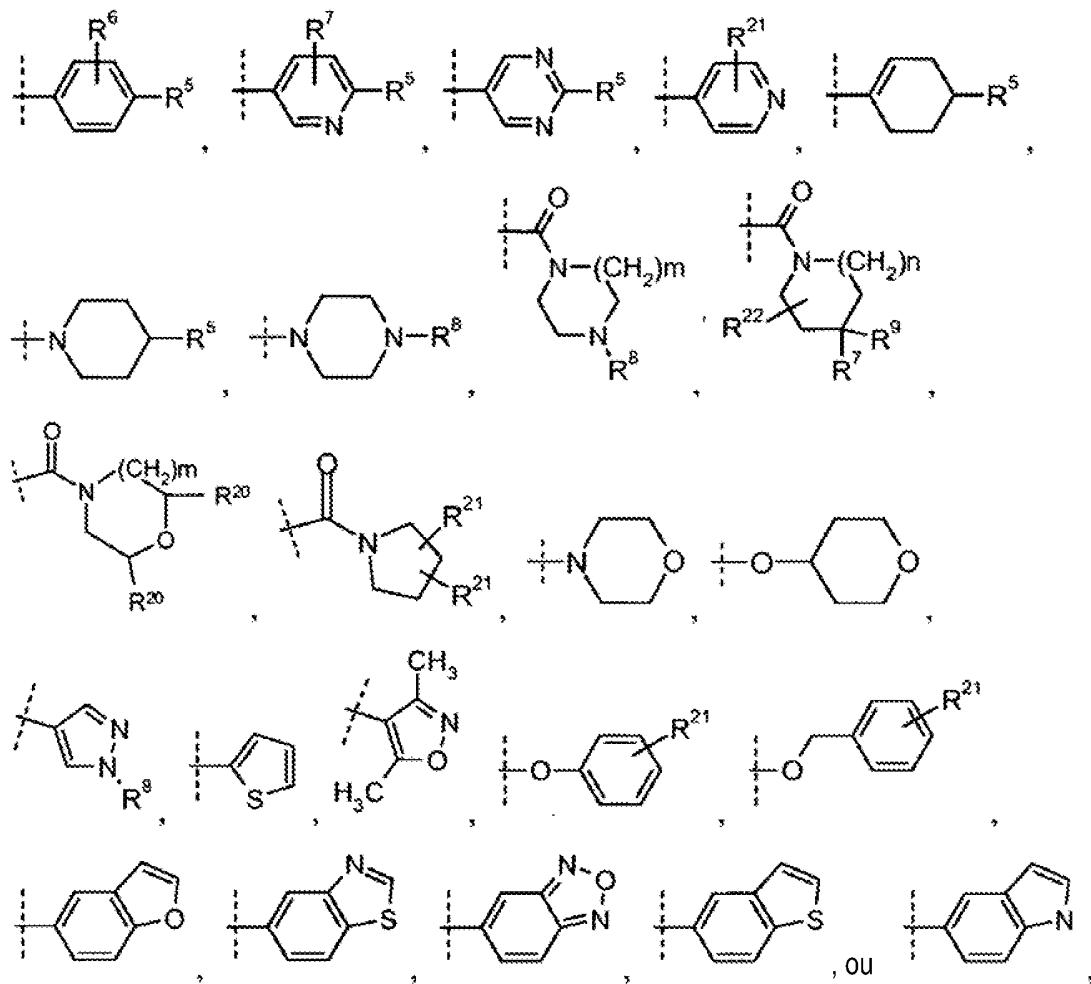
$R^1$  seja -H, -halogéneo, -O-CH<sub>3</sub> (substituído opcionalmente com um a três halogéneos), ou -CH<sub>3</sub> (substituído opcionalmente com um a três halogéneos);

$R^2$  seja -H, -halogéneo, -O-CH<sub>3</sub> (substituído

opcionalmente com um a três halogéneos), ou  $-\text{CH}_3$  (substituído opcionalmente com um a três halogéneos);

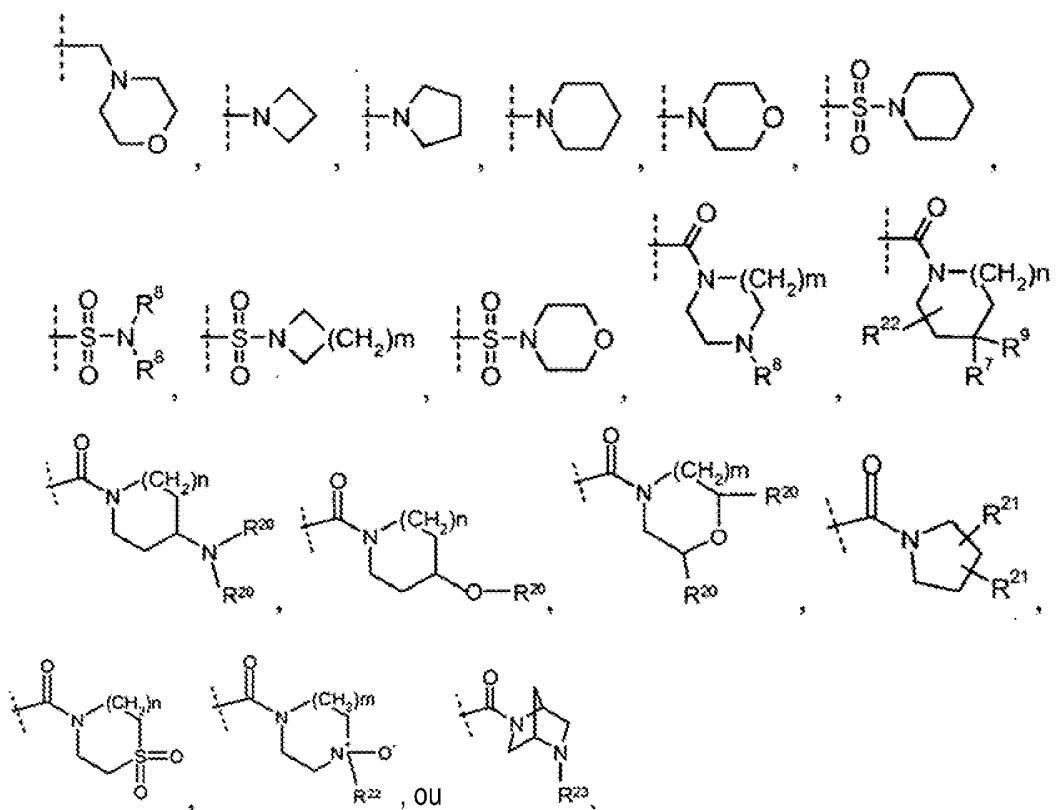
$\text{R}^3$  seja  $-\text{H}$  ou  $-\text{halogéneo}$ ;

$R^4$  seja  $-\text{OH}$ ,  $-\text{halogéneo}$ ,  $-\text{ciano}$ ,  $-\text{alquilo}$  ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com um a três halogéneos),  $-\text{alcoxilo}$  ( $C_1-C_6$ ) (substituído opcionalmente com um a três halogéneos),  $-\text{SCF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{alquilo}$  ( $C_1-C_4$ ),  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{cicloalquilo}$  ( $C_3-C_8$ ),  $-\text{O}-\text{fenil}-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{alquilo}$  ( $C_1-C_4$ ),  $-\text{CH}_2-\text{fenilo}$ ,  $-\text{NHSO}_2-\text{alquilo}$  ( $C_1-C_4$ ),  $-\text{NHSO}_2-\text{fenil}(R^{21})(R^{21})$ ,  $-\text{alquil}$  ( $C_1-C_4$ )  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{10})(R^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^{10})(R^{11})$ ,



em que a linha a tracejado represente o ponto de ligação à posição indicada como  $R^4$  na fórmula I; em que  $m$  seja 1, 2, ou 3; em que  $n$  seja 0, 1, ou 2, e em que quando  $n$  for 0, então " $(CH_2)_n$ " seja uma ligação;

$R^5$  seja -H, -halogéneo, -OH, -CN, -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -C(O)-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -O-alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -SO<sub>2</sub>-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -N( $R^8$ )( $R^8$ ), -fenil( $R^{21}$ )( $R^{21}$ ), -C(O)-NH-cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ),

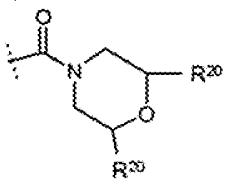


em que a linha a tracejado represente o ponto de

ligação à posição indicada como  $R^5$  na fórmula I; em que m seja 1, 2, ou 3; em que n seja 0, 1, ou 2, e em que quando n for 0, então " $(CH_2)_n$ " seja uma ligação;

$R^6$  seja -H, -halogéneo, -CN, -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -O-alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halo-

géneos), ou



$R^7$  seja -H, -halogéneo, ou -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^8$  seja independentemente em cada uma das suas ocorrências, -H, -alquilo ( $C_1-C_6$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)-alquilo ( $C_1-C_6$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos), -C(O)-cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), -S(O<sub>2</sub>)-cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) ou -S(O<sub>2</sub>)-alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

$R^9$  seja -H ou -halogéneo;

$R^{10}$  e  $R^{11}$  sejam ambos independentemente -H ou -alquilo ( $C_1-C_4$ ), ou  $R^{10}$  e  $R^{11}$ , tomados em conjunto com o azoto a que ambos se ligam, formem piperidinilo, piperazinilo, ou pirrolidinilo;

$R^{20}$  seja independentemente em cada uma das suas

ocorrências -H, ou -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

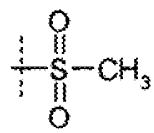
R<sup>21</sup> seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H, -halogéneo, ou -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos);

R<sup>22</sup> seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H ou -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (substituído opcionalmente com 1 a 3 halogéneos); e

R<sup>23</sup> seja independentemente em cada uma das suas ocorrências -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

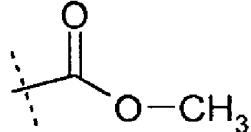
ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

2. Um composto da Reivindicação 1, no qual R<sup>0</sup>



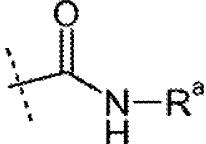
seja , ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

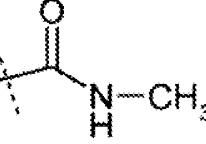
3. Um composto da Reivindicação 1, no qual R<sup>0</sup>

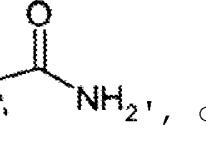


seja, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

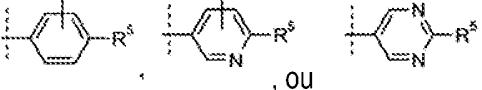
4. Um composto da Reivindicação 1, no qual R<sup>0</sup>


  
 seja  $\text{R}^0$  -alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_3$ ), ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

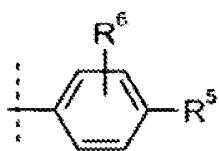
5. Um composto da Reivindicação 1, no qual  $\text{R}^0$   

  
 seja  $\text{R}^0$  -metilo, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

6. Um composto da Reivindicação 1, no qual  $\text{R}^0$   

  
 seja  $\text{R}^0$  -amino, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

7. Um composto tal como reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 6, no qual  $\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  sejam cloro, e  $\text{R}^3$  seja hidrogénio, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

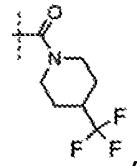
8. Um composto tal como reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 6, no qual  $\text{R}^4$  seja  

  
 , ou  $\text{R}^4$  , ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

9. Um composto tal como reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 7, no qual  $\text{R}^4$  seja

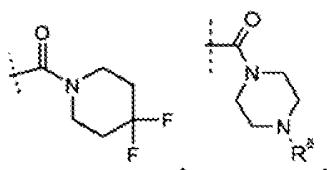


e  $R^6$  seja -H, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

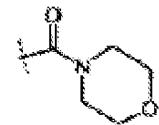
10. Um composto tal como reivindicado pelas



Reivindicações 8 ou 9, no qual  $R^5$  seja

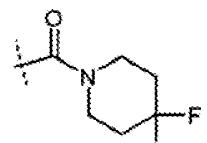


, no qual  $R^8$  seja -alquilo ( $C_1-C_3$ ) (substituído opcionalmente com 1 a 3 3 halogéneos), ou



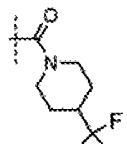
, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

11. Um composto tal como reivindicado pelas



Reivindicações 8 ou 9, no qual  $R^5$  seja , ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

12. Um composto tal como reivindicado pelas



Reivindicações 8 ou 9, no qual  $R^5$  seja , ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

13. Um composto tal como reivindicado pelas Reivindicações 8 ou 9, no qual R<sup>5</sup> seja cloro ou fluoro, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

14. Um composto seleccionado de entre

(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)-pirrolidin-2-ona;  
3-{3,5-Dicloro-4'-(4-(2,2,2-trifluoro-etyl)-piperazina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil}-1-(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)-pirrolidin-2-ona;  
Éster metílico do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico;  
Éster metílico do ácido 4-[(R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico;  
Metilamida do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico;  
Ciclo-hexilamida do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico;  
Fenilamida do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico;  
4-[3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxamida;  
Etilamida do ácido 4-[3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico;

Etilamida do ácido 4-[ (R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxopirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico;

Metilamida do ácido 4-[ (R)-3-(3,5-dicloro-4'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico;

Metilamida do ácido 4-[ (R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxopirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico;

Metilamida do ácido 4-[ (R)-3-(3,5-dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico;

Metilamida do ácido 4-[3-(3,5-dicloro-4'-metil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico;

Metilamida do ácido 4-[3-(3,5-icloro-2'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico;

Metilamida do ácido 4-[3-(3,5-dicloro-3'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico;

Metilamida do ácido (R)-4-{3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-piperidina-1-carboxílico;

Metilamida do ácido 4-[3-(3,5-dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico; e

Metilamida do ácido 4-[3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico;

ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

15. Um composto que seja o éter metílico do ácido 4-[(R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

16. Um composto que seja a metilamida do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

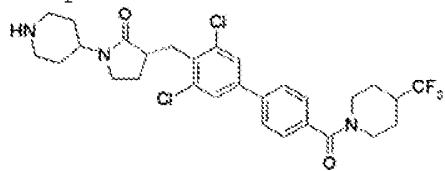
17. Uma composição farmacêutica que inclua um composto tal como os reivindicados em qualquer uma das Reivindicações 1 a 16, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, e um veículo aceitável do ponto de vista farmacêutico.

18. Um composto, ou um seu sal, tal como os reivindicados em qualquer uma das Reivindicações 1 a 16, para utilização em terapia.

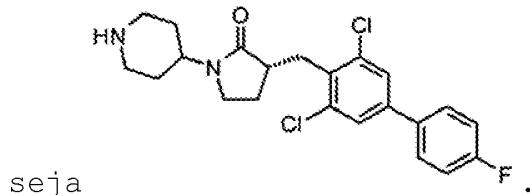
19. Um composto tal como os reivindicados em qualquer uma das Reivindicações 1 a 16, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, para utilização no tratamento da diabetes de tipo 2.

20. Um composto tal como os reivindicados em qualquer uma das Reivindicações 1 a 16, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, para utilização no tratamento da aterosclerose.

21. Um intermediário para se preparar um composto da Reivindicação 15, em que o composto seja



22. Um intermediário para se preparar um composto da Reivindicação 16, em que o composto seja



Lisboa, 7 de Março de 2012

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

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

**Documentos de patentes citadas na Descrição**

- US 79811206 P
- WO 200405674 A
- WO 2005108360 A
- WO 2005108361 A
- EP 792280 A
- EP 214826 A
- EP 705275 A
- US 5504188 A
- EP 368187 A
- WO 9808871 A
- WO 9726285 A
- WO 9903861 A
- WO 0037474 A
- WO 9901423 A
- WO 0039008 A
- WO 0058293 A
- WO 0144218 A
- WO 0183465 A
- WO 0183478 A
- WO 0165708 A
- WO 0185767 A
- WO 0208209 A
- WO 0300262 A
- WO 0300267 A
- WO 0315774 A
- WO 9741097 A
- WO 9741119 A
- WO 9741120 A
- WO 0041121 A
- WO 9845292 A
- WO 9919313 A
- WO 0050414 A
- WO 0063191 A
- WO 0063192 A
- WO 0063193 A
- WO 0023425 A
- WO 0023415 A
- WO 0023451 A
- WO 0023446 A
- WO 0023417 A
- WO 0023416 A
- WO 0063153 A
- WO 63196 A
- WO 0063209 A
- WO 0063190 A
- WO 0063189 A
- EP 839448 A

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

- J. Jacques. Enantiomers, Racemates, and Resolutions. John Wiley and Sons, Inc, 1961
- E.L. Eliel ; S.H. Wilen. Stereochemistry of Organic Compounds. Wiley-Interscience, 1994
- Greene ; Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons Inc, 1999
- *Journal of Organic Chemistry*, 1966, vol. 31 (11), 3867
- P. Stahl et al. HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE. VCHA/Wiley-VCH, 2002
- S.M. Berge et al. Pharmaceutical Salts. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, January 1977, vol. 66 (1)
- REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY. Mack Publishing Co, 1995
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Co, 1990