

República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0612125-0 A2**

(22) Data de Depósito: 12/06/2006  
(43) Data da Publicação: 19/10/2010  
(RPI 2076)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 317/46  
A61K 31/5377

(54) Título: **COMPOSTOS DA FÓRMULA (I), PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DESTES, COMPOSTO DA FÓRMULA IIIA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU PROFILAXIA DE DOENÇAS ASSOCIADAS À MODULAÇÃO DOS RECEPTORES CB1 E USO DE COMPOSTOS**

(57) Resumo: COMPOSTOS DA FÓRMULA (I), PROCESSO PARA A FAERICAÇÃO DESTES, COMPOSTO DA FORMULA IIIA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, MÍTODO PARA O TRATfIMENTO E/OU PROFILAXIA DE DOENÇAS ASSOCIADAS À MODULAÇÃO DOS RECEPTORES CB1 E USO DE COMPOSTOS. Trata-se de compostos da fórmula (1), onde R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são como definidos no relatório descritivo e nas reivindicações, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, para uso como substâncias terapeuticamente ativas. Os compostos são úteis para o tratamento e/ou profilaxia de doenças associadas à modulação de receptores CB1.

(30) Prioridade Unionista: 22/06/2005 EP 05105516.8

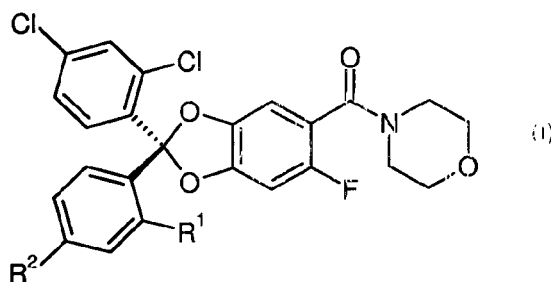
(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es): BEAT FREI, DANIEL ZIMMERLI, JEAN-MARC PLANCHER, STEPHAN ROEVER

(74) Procurador(es): Vieira de Mello, Werneck Alves - Advogados S/C

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006063075 de 12/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/136502 de 28/12/2006





PI0612125-0

1/44

COMPOSTOS DA FÓRMULA (I), PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO

DESTES, COMPOSTO DA FÓRMULA IIIA, COMPOSIÇÕES

FARMACÊUTICAS, MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU PROFILAXIA DE

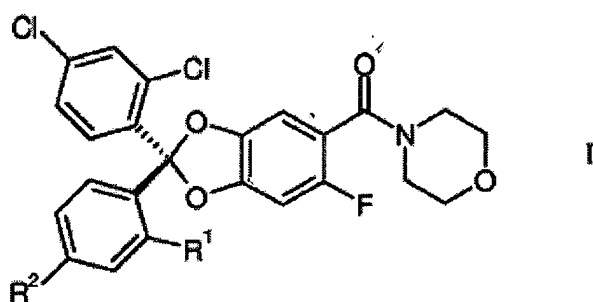
DOENÇAS ASSOCIADAS À MODULAÇÃO DOS RECEPTORES CB1 E USO DE

5

COMPOSTOS

A presente invenção refere-se a novos derivados de benzo[1,3]-dioxolila dissustituídos na posição 2 de forma estereoespecífica, sua fabricação, composições farmacêuticos que os contêm e seu uso como medicamentos. Os  
10 compostos da presente invenção são úteis para tratar obesidade e outros distúrbios.

Particularmente, a presente invenção refere-se a compostos da fórmula (I):



onde

15  $R^1$  é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, flúor ou cloro;

$R^2$  é hidrogênio ou cloro,

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula I da presente invenção  
20 são moduladores do receptor CB1. Eles estão descritos genericamente no pedido de patente PCT nº WO 2004/013120 (Hoffmann-La Roche AG).

Dois subtipos diferentes de receptores canabinóides (CB1 e CB2) foram isolados e ambos pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G. Formas unidas alternativas de CB1, CB1A e CB1B também foram descritas, mas são expressadas apenas em baixos níveis nos tecidos testados (D. Shire, C. Carrillon, M. Kaghad, B. Calandra, M. Rinaldi-Carmona, G. Le Fur, D. Caput, P. Ferrara, *J. Biol. Chem.* 8:3726-31r (1995); E. Ryberg, H.K. Vu, N. Larsson, T. Groblewski, S. Hjorth, T. Elebring, S. Sjögren, P.J. Greasley, *FEBS Lett.* 579:259-264 (2005)). O receptor CB1 fica localizado principalmente no cérebro e em um grau menor em vários órgãos periféricos, enquanto que o receptor CB2 fica distribuído predominantemente na periferia, localizado principalmente no baço e em células do sistema imunológico (S. Munro, K.L. Thomas, M. Abu-Shaar, *Nature* 365:61-61 (1993)). Portanto, para evitar efeitos colaterais, um composto seletivo para CB1 é desejável.

$\Delta^9$ -tetraidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC) é o principal composto psicoativo no cânhamo indiano (Y. Gaoni, R. Mechoulam, *J. Am. Chem. Soc.* 86:1646 (1964)), *Cannabis sativa* (maconha), que é usado em medicina há muito tempo (R. Mechoulam (editor) em "Cannabinoids as Therapeutic Agents", 1986, páginas 1-20, CRC Press).  $\Delta^9$ -THC é um agonista do receptor CB1/2 e está disponível nos Estados Unidos como dronabinol (Marinol®) para o alívio de êmese induzida por quimioterapia de câncer (CIE) e para a reversão da perda de peso corporal experimentada por pacientes de AIDS através da estimulação do apetite. No

Reino Unido, a nabolinona (LY-109514, Cesamet®), um análogo sintético de  $\Delta^9$ -THC, é usada para CIE (R.G. Pertwee, *Pharm. Sci.* 3(11):539-545 (1997); E.M. Williamson, F.J. Evans, *Drugs* 60(6):1303-1314 (2000)).

5                   A anandamida (araquidonil-etanolamida) foi identificada como o ligante endógeno (agonista) para CB1 (R.G. Pertwee, *Curr. Med. Chem.* 6(8):635-664 (1999); W.A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R.G. Pertwee, L.A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger, R. Mechoulam, *Science* 258:1946-9 (1992)). A anandamida e 2-araquidoglicerol (2-AG) modulam negativamente a adenilato ciclase no terminal nervoso pré-sináptico e os canais de  $\text{Ca}^{2+}$  sensíveis à voltagem, e ativam o canal de  $\text{K}^+$  retificador interiormente (V. Di Marzo, D. Melck, T. Bisogno, L. de Petrocellis, *Trends in Neuroscience* 21(12):521-8 (1998)), afetando, desta forma a liberação e/ou a ação do neurotransmissor, o que diminui a liberação do neurotransmissor (A.C. Porter, C.C. Felder, *Pharmacol. Ther.* 90(1):45-60 (2001)).

20                   A anandamida, da mesma forma que  $\Delta^9$ -THC, também aumenta a ingestão de comida através de um mecanismo mediado pelo receptor CB1. Os antagonistas seletivos de CB1 bloqueiam o aumento da ingestão de comida associado à administração de anandamida (C.M. Williams, T.C. Kirkham, *Psychopharmacology* 143(3):315-317 (1999); C.C. Felder, E.M. Briley, J. Axelrod, J.T. Simpson, K. Mackie, W.A. Devane, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90(16):7656-60 (1993), e causaram a supressão do apetite e perda de peso (G.

Colombo, R. Agabio, G. Diaz, C. Lobina, R. Reali, G.L. Gessa, *Life Sci.* 63(8):L113-PL117 (1998)).

A leptina é o principal sinal através do qual o hipotálamo lê o estado nutricional e modula a ingestão de alimentos e o equilíbrio energético. Depois da restrição temporária de alimentos, os camundongos *knockout* do receptor CB1 comem menos do que seus companheiros de ninhada do tipo selvagem, e o antagonista de CB1 SR141716A reduz a ingestão de alimentos em camundongos do tipo selvagem mas não em camundongos *knockout*. Além disso, a sinalização defeituosa de leptina está associada a níveis elevados hipotalâmicos, mas não cerebelares, de endocanabinóides em camundongos dB/dB e ob/ob e em ratos Zucker obesos. O tratamento agudo com leptina de ratos e camundongos ob/ob normais reduz a anandamida e 2-araquidonoil-glicerol no hipotálamo. Estas descobertas indicam que os endocanabinóides no hipotálamo podem ativar tonicamente os receptores CB1 para manter a ingestão de alimentos e fazem parte do circuito neutro regulado pela leptina (V. Di Marzo, S.K. Goparaju, L. Wang, J. Liu, S. Bitkai, Z. Jarai, F. Fezza, G.I. Miura, R.D. Palmiter, T. Sigiura, G. Konos, *Nature* 410(6830):822-825).

Pelo menos dois antagonistas/agonistas inversos seletivos de CB1 (SR-141716 e SLV-319) são atualmente passando por ensaios clínicos para o tratamento de obesidade e/ou cessação de tabagismo. Em um estudo duplo-cego controlado com placebo, nas doses de 10 e 20 mg diariamente, SR141716 reduziu significativamente o peso corporal em comparação com placebo (F. Barth, M. Rinaldi-

Carmona, M. Arnone, H. Heshmati, G. Le Fur, "Canabinoid antagonists: From research tools to potential new drugs", Resumos de Trabalhos, 222<sup>a</sup> Reunião Nacional da ACS, Chicago, IL, Estados Unidos, 26-30 de agosto de 2001). SR-141716 reduziu o peso corporal, a circunferência da cintura e melhorou os parâmetros metabólicos (HDL plasmático, triglicerídeos e sensibilidade à insulina) em vários estudos em Fase III (RIO-lipídeos, RIO-Europa, RIO-América do Norte). Adicionalmente, SR-141716 demonstrou eficácia em um ensaio na fase III para cessação de tabagismo (STRATUS-EUA).

Os pirazóis substituídos, que têm atividade contra os receptores canabinóides, estão descritos nas patentes n<sup>os</sup> US 5.624.941, 6.028.084, e 6.509.367, e nos pedidos de patente n<sup>os</sup> WO 98/031227, WO 98/041519, WO 98/043636, WO 98/043635, WO 04/192667, WO 04/009157, e no pedido de patente n<sup>o</sup> EP 658546.

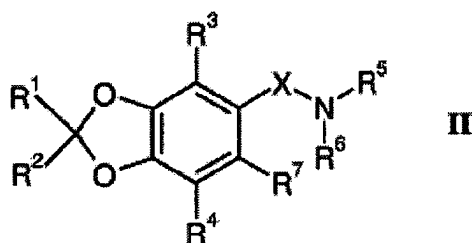
As piridinas, pirimidinas e pirazinas substituídas, que têm atividade contra os receptores canabinóides, estão descritas no pedido de patente n<sup>o</sup> US 04/0259887 e nos pedidos de patente PCT n<sup>os</sup> WO 03/051850, WO 03/051851, WO 03/084930, WO 04/110453, WO 04/111033, WO 04/111034, WO 04/111038, WO 04/111039, e no pedido de patente n<sup>o</sup> FR 2856684.

Outros compostos que foram propostos como antagonistas do receptor CB1, isto é, agonistas inversos, são amino-alquil-indóis (AAI; M. Pacheco, S.R. Childers, R. Arnold, F. Casiano, S.J. Ward, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257(1):170-183 (1991)). Os seus exemplos são 6-bromo-

(WIN54661; F.M. Casiano, R. Arnold, D. Haycock, J. Kuster, S.J. Ward, *NIDA Res. Monogr.* 105:295-6 (1991)), ou 6-iodopravadolina (AM630; W.R. Roeske, H.I. Yamamura, *Life Sci.* 61:115-118 (1997); R. Pertwee, G. Griffin, S. Fernando, X. Li, A. Hill, A. Makriyannis, *Life Sci.* 56(23-24):1949-55 (1995)). Além disso, derivados de aril-benzo[b]tiofeno e benzo[b]furano (LY320135, C.C. Felder, K.E. Joyce, E.M. Briley, M. Glass, K.P. Mackie, K.J. Fahey, G.J. Cullinan, D.C. Hunden, D.W. Johnson, M.O. Chaney, G.A. Koppel, M. Brownstein, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284(1):291-7 (1998)), como descrito no documento nº WO 96/02248 ou na patente nº 5.596.106, 3-alkuil-(5,5-difenil)-imidazolidinodionas (M. Kanyonyo, S.J. Govaerts, E. Hermans, J.H. Poupaert, D.M. Lambert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9(15):2233-2236 (1999)), bem como 3-alkuil-5-aril-imidazolidinodionas (F. Ooms, J. Wouters, O. Oscaro, T. Happpaerts, G. Bouchar, P.-A. Carrupt, B. Testa, D.M. Lambert, *J. Med. Chem.* 45(9):1748-1756 (2002), reconhecidamente antagonizam o receptor CB<sub>1</sub>, isto é, atuam como agonistas inversos sobre o receptor hCB<sub>1</sub>. Nos documentos nºs WO 00/15609 (FR2783246-A1), WO 01/64634 (FR2805817-A1), WO 02/28346, WO 01/64632 (FR2805818-A1) e WO 01/64633 (FR2805810-A1), estão descritos derivados de 1-bis-(aril)-metil-azetidinas substituídos, como antagonistas de CB<sub>1</sub>. No documento nº WO 01/70700, estão descritos derivados de 4,5-diidro-1H-pirazóis, como antagonistas de CB<sub>1</sub>. Em vários documentos de patentes, estão descritos derivados de 1,5-difenil-3-pirazolocarboxamidas com ponte e sem ponte, como antagonistas/agonistas inversos de CB<sub>1</sub> (documentos nºs WO

01/32663, WO 00/46209, WO 97/19603, EP 658546, EP 656354, US 5.624.941, EP 576357 e US 3.940.418). Entretanto, ainda permanece existindo uma necessidade de se obter moduladores de CB1 potentes com baixo peso molecular, que tenham  
 5 melhores propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, apropriados para uso como produtos farmacêuticos humanos.

Os antagonistas, isto é, agonistas inversos do receptor CB1, têm a fórmula genérica



onde

10  $R^1$  e  $R^2$  são independentemente fenila não-substituída, ou fenila que é mono-, di- ou tri-substituída, independentemente, com hidroxila, alquila, alcóxi inferior, perflúor-alquila inferior, perflúor-alcóxi inferior, alcanoíla, ciano, nitro, ou halogênio; ou  $R^1$  e  $R^2$ , em  
 15 conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão anexados, formam um resíduo de 10',11'-diidro-2,5'-[5H]-dibenzo[a,d]-ciclo-hepteno;

$R^3$  e  $R^4$  são independentemente hidrogênio, halogênio, hidroxila, alquila inferior, alcóxi inferior,  
 20 perflúor-alquila inferior, alcanoíla, ou ciano;

$R^5$  é hidrogênio, hidrogênio, alquila inferior, alquil-sulfonila inferior, ciclo-alquila inferior ou hidróxi-alquila inferior;

$R^6$  é  $Y-R^8$ , alquila inferior, alcóxi inferior, hidróxi-alquila inferior, alcóxi inferior-alquila inferior, alquil(inferior)-amino-carbonil-alquila inferior, heterociclila, ciclo-alquila, fenila ou fenil-alquila inferior, onde o grupamento fenila pode ser opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído, independentemente, com alquila inferior, alcóxi inferior, halogênio, perflúor-alquila inferior, hidroxila, alcanóila ou ciano; ou

$R^6$  é hidrogênio quando X é  $-C(O)-$  ou  $-SO_2-$ ; ou

$R^5$  e  $R^6$ , em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, formam um anel heterocíclico monocíclico com 4, 5, 6 ou 7 membros ou um anel heterocíclico bicíclico saturado ou insaturado, com 8, 9, 10 ou 12 membros, que pode conter um ou dois heteroátomos adicionais selecionados independentemente entre O, N e S, sendo o dito anel heterocíclico opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído, independentemente, com alquila inferior, alcóxi inferior-carbonila, hidróxi-alquila inferior, alcóxi inferior-alquila inferior, dialquil(inferior)-carbamoíla, carbamoíla, alquil(inferior)-carbonil-amino, oxo, dioxo, alcanóila, amino-alquila inferior, hidroxila, alcóxi inferior, halogênio, perflúor-alquila inferior, ciano, heteroarila, ou fenila ou fenil-alquila inferior, onde o grupamento fenila pode ser opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído, independentemente, com alquila inferior, alcóxi inferior, halogênio, perflúor-alquila inferior, hidroxila, alcanóila ou ciano;

$R^7$  é hidrogênio, halogênio, alquila inferior ou ciano;

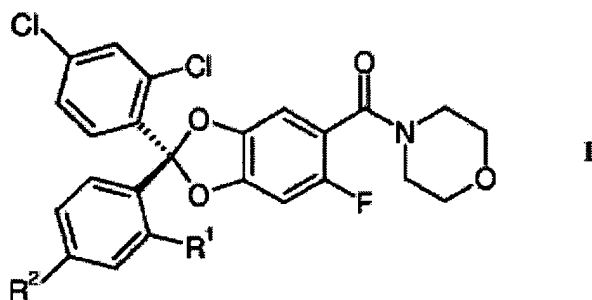
$R^8$  é fenila, ciclo-alquila, heterociclila ou heteroarila;

X é uma ligação simples,  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-SO_2-$  ou  $-SO_2NH-$ ;

5 Y é  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-NH-$ , ou  $-SO_2-$ ;

e seus sais farmacologicamente aceitáveis, estão descritos no documento nº WO 2004/013120 (Hoffmann-La Roche AG).

Descobriu-se agora que os enantiômeros da fórmula



10 onde

$R^1$  é selecionado no grupo que consiste em hidrogênio, flúor ou cloro;

$R^2$  é hidrogênio ou cloro; e seus sais farmacologicamente aceitáveis, são especificamente seletivos  
15 contra o receptor CB1 e têm, portanto propriedades vantajosas.

Inesperadamente, descobriu-se que, embora os compostos enantioméricos aqui descritos difiram apenas pela posição de um átomo de hidrogênio, as propriedades *in vivo*  
20 que descrevem a eficácia dependente do receptor CB1 podem diferir substancialmente. A comparação do enantiômero mais potente com seu antípoda, mas também com os mesocompostos

intimamente relacionados descritos no documento nº WO 2004/013120, apresentou grandes vantagens inesperadas para os enantiômeros mais potentes, como descrito abaixo para o ensaio de hipotermia.

5           A eficácia *in vivo* no modelo de hipotermia se traduziu em eficácia em um modelo de doença afim, a saber, a redução do peso corporal em ratos Sprague-Dawley obesos que receberam dieta com alto teor de gordura (em analogia com Vickers et AL., *Psychopharmacology* 167:103-11 (2003) para ratos fa/fa obesos). Especificamente, uma administração diária uma vez ao dia de 3 mg/kg peroral de R-(-)-[2-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona levou a uma redução do peso corporal superior àquela de uma vez ao dia diariamente de 10 mg/kg peroral de rimonabant (9,7 versus 6,6% de redução durante 17 dias).

A menos que diferentemente indicado, as definições que se seguem são enunciadas para ilustrar e definir o significado e o âmbito dos vários termos utilizados para descrever a presente invenção neste relatório descritivo.

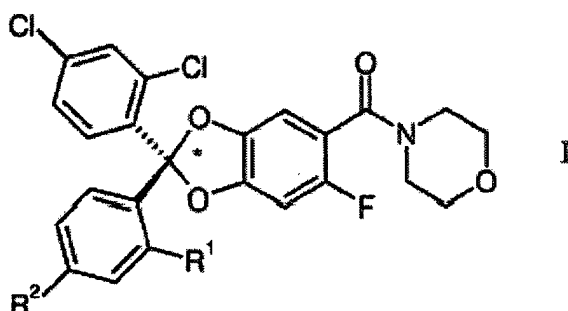
O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo, de preferência cloro e flúor.

O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" engloba os sais dos compostos da fórmula (I) com ácido inorgânicos ou orgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácidos fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido

tartárico, ácido metanossulfônico, ácido salicílico, ácido p-toluenossulfônico, e similares, que não são tóxicos para organismos vivos. Os sais preferidos são formiatos, maleatos, citratos, cloridratos, bromidratos e sais do  
 5 ácido metanossulfônico, sendo s cloridratos especialmente preferidos.

O termo "átomo de carbono assimétrico" (C\*) significa um átomo de carbono com quatro substituintes diferentes. De acordo com a Cahn-Ingold-Prelog-Convention,  
 10 o átomo de carbono assimétrico pode ter a configuração "R" ou "S".

São preferidos os compostos quirais da fórmula



onde o átomo de carbono assimétrico é da configuração R.

15 Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a compostos da fórmula I como definidos acima, onde R<sup>1</sup> é flúor ou cloro e R<sup>2</sup> é hidrogênio.

Em uma modalidade preferida, a presente invenção refere-se a compostos da fórmula I como definidos acima,  
 20 onde R<sup>1</sup> é flúor e R<sup>2</sup> é hidrogênio.

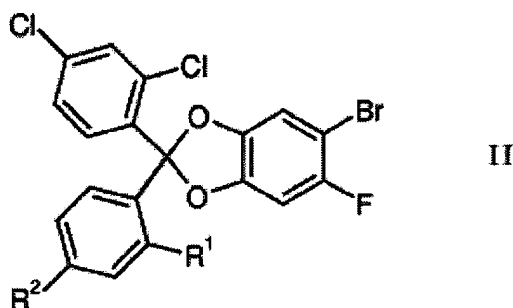
Assim sendo, R-(-)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-(2-flúor-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona é especialmente preferida.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção refere-se a compostos da fórmula I como definidos acima, onde R<sup>1</sup> é hidrogênio e R<sup>2</sup> é cloro.

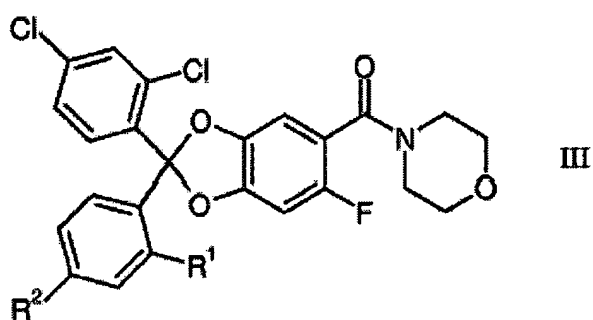
Assim sendo, R-(-)-[2-(2-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona é especialmente preferida.

Os processos para a fabricação dos compostos da fórmula I também são um objeto da invenção. Assim sendo, a invenção refere-se ainda a um processo para a fabricação de compostos da fórmula I, processo este que compreende:

reagir um composto da fórmula



onde R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são como aqui definidos anteriormente, na presença de uma base forte, com cloreto de 4-morfolino-carbonila, para obter um composto da fórmula

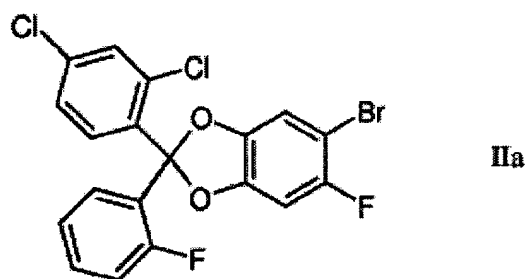


onde  $R^1$  e  $R^2$  são como aqui definidos anteriormente;

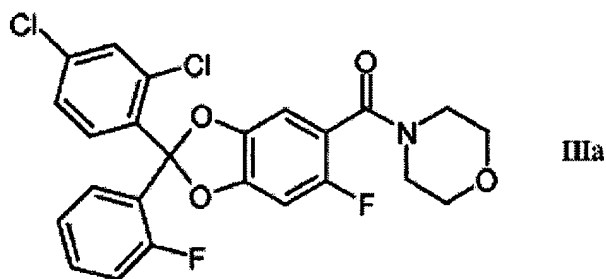
e isolar o isômero da fórmula I por HPLC quiral preparatória.

5 Mais preferivelmente, a invenção refere-se a um processo para a fabricação de R-(-)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-(2-flúor-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona, processo este que compreende:

reagir um composto da fórmula



10 na presença de uma base forte, com cloreto de 4-morfolino-carbonila, para obter um composto da fórmula



e isolar o isômero R da fórmula I por HPLC quiral preparatória.

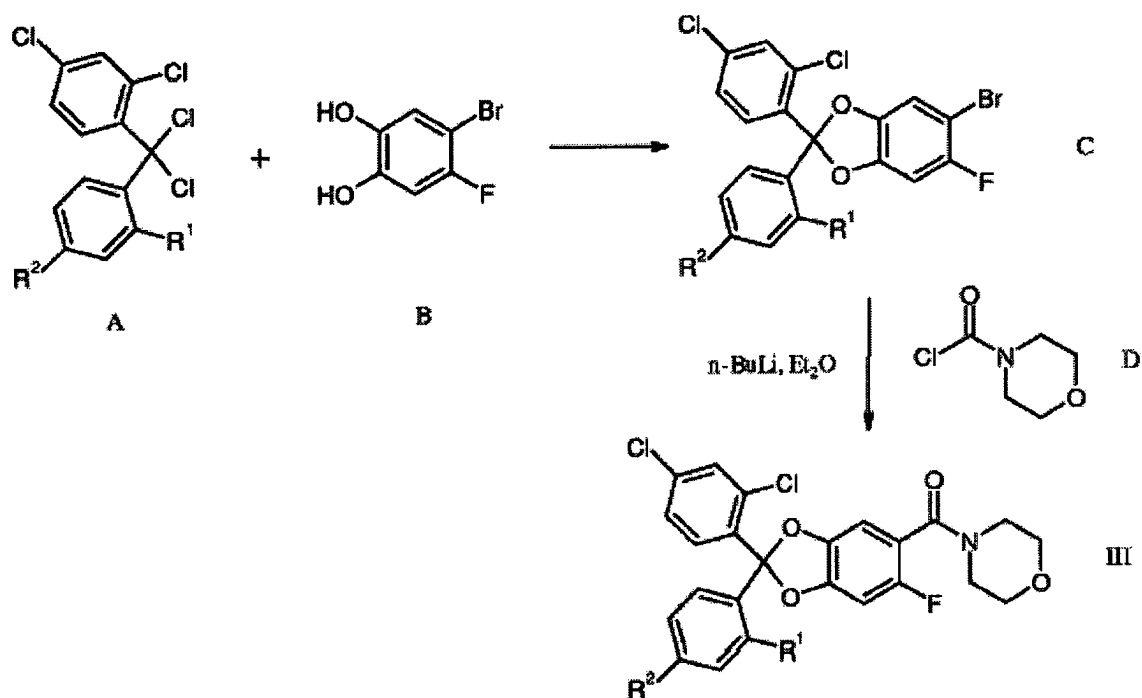
Assim sendo, a invenção refere-se a um novo intermediário da fórmula IIIa, a saber, 2-(2,4-dicloro-  
5 fenil)-2-(2-flúor-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il-morfolin-4-il-metanona.

Detalhadamente, os compostos da fórmula I, nos quais  $R^1$  e  $R^2$  são como definidos anteriormente, podem ser preparados usando o método genérico representado no Esquema  
10 1, como descrito adicionalmente abaixo ou pelos métodos fornecidos nos exemplos por métodos análogos. As condições apropriadas das reações para as etapas individuais das reações são conhecidas pelos versados nessas técnicas. As matérias-primas estão disponíveis no mercado ou podem ser  
15 preparadas por métodos análogos aos métodos fornecidos abaixo ou nos exemplos ou por métodos conhecidos nessas técnicas.

De acordo com o Esquema 1, um catecol intermediário da fórmula (B) pode ser cetalizado com um  
20 derivado de dicloro-metano bis-substituído da fórmula (A) em um solvente inerte (por exemplo, tolueno ou piridina) ou puro, com ou sem a presença de uma base (por exemplo, piridina) em temperatura elevada (por exemplo, 100°C), para produzir um produto da fórmula (C). Um composto da fórmula  
25 (C) pode ser acoplado ao cloreto de ácido apropriado da fórmula (D) (cloreto de 4-morfolino-carbonila), na presença de uma base forte, tal como n-butil-lítio (n-BuLi) em um solvente inerte apropriado (por exemplo, etóxi-etano) e

temperatura reduzida ( $-78^{\circ}\text{C}$ ), para produzir benzodioxóis da fórmula (III).

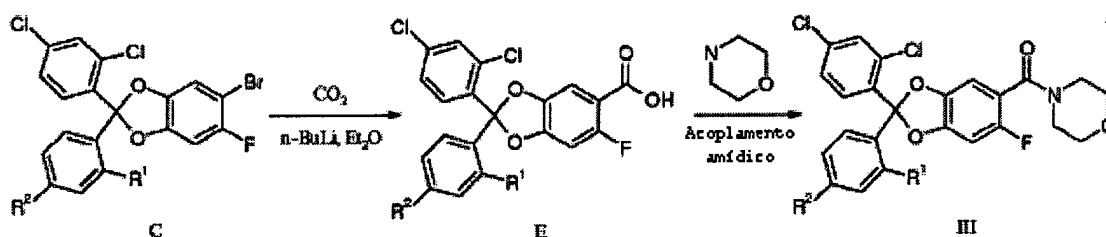
Esquema 1:



Alternativamente, o composto da fórmula (C) pode  
 5 ser convertido no ácido carboxílico correspondente da  
 fórmula (E) por reação sob temperatura reduzida ( $-78^{\circ}\text{C}$ ),  
 com dióxido de carbono sólido, na presença de uma base  
 forte, tal como  $n$ -butil-lítio ( $n\text{-BuLi}$ ), em um solvente  
 inerte apropriado (por exemplo, etóxi-etano). O ácido  
 10 carboxílico da fórmula (E) é então acoplado à morfolina  
 depois da ativação com agentes acopladores apropriados,  
 tais como  $N,N'$ -carbonil-diimidazol (CDI),  $N,N'$ -diciclo-  
 hexil-carbodiimida (DCC), cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-  
 propil)-3-etil-carbodiimida (EDCI), hexaflúor-fosfato de 3-  
 15 óxido de 1-[bis-(dimetil-amino))-metileno]-1H-1,2,3-

triazolo[4,5-b]-piridínio (HATU), 1-hidróxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT) ou tetraflúor-borato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametil-urônio (TBTU), em um solvente apropriado, tal como dimetil-formamida (DMF), dicloro-  
 5 metano, dioxano ou tetraidrofurano (THF), para produzir a amida da fórmula III (Esquema 2).

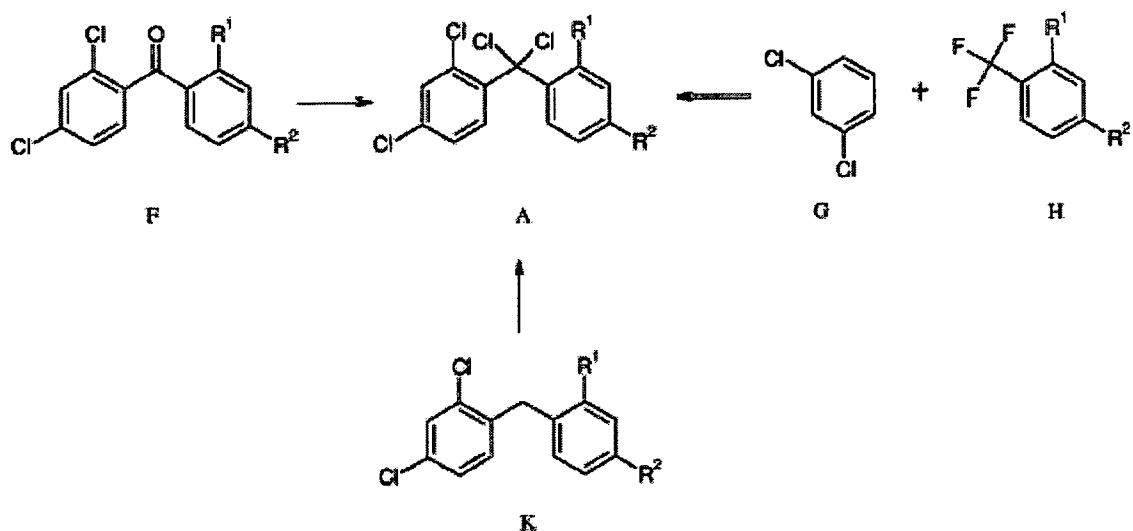
Esquema 2:



Como ilustrado no Esquema 3, os derivados de dicloro-metano bis-substituídos da fórmula (A) podem ser  
 10 preparados facilmente por métodos conhecidos nessas técnicas a partir da cetona correspondente da fórmula (F) pela reação com cloreto de tionila, na presença de DMF ou outro agente N-formilado, pela reação com pentacloreto de fósforo em temperatura elevada (por exemplo, 100°C), com ou  
 15 sem a presença de um solvente apropriado (oxicloreto de fósforo), por substituição aromática eletrofílica do derivado triflúor-metila da fórmula (H) com 1,3-dicloro-benzeno (G), na presença de um ácido de Lewis (por exemplo, tricloreto de alumínio) em um solvente inerte (por exemplo,  
 20 1,2-dicloro-etano) (por exemplo, R.K. Ramchandani, R.D. Wakharkar, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.* 37(23):4063 (1996)), ou por cloração de um derivado bis-aril-metano da

fórmula (K) (por exemplo, patente nº 5.578.737 ou W. Deuschel, *Helv. Chim. Acta* 34:2403 (1951)).

Esquema 3:



A invenção refere-se a compostos da fórmula I na  
 5 forma isomérica substancialmente pura no centro  
 assimétrico. Os compostos da fórmula III podem ser  
 separados em enantiômeros opticamente puros por métodos  
 conhecidos nessas técnicas, como por exemplo, por  
 cromatografia em uma coluna de HPLC quiral, tal como  
 10 ChiralPAK AD ou por cromatografia com um eluente quiral.  
 Alternativamente, o ácido carboxílico intermediário (E)  
 pode ser derivado por cromatografia HPLC convencional e  
 depois convertido de volta nos ácidos puros em termos  
 enantioméricos e ainda acoplados à amida da fórmula I. Além  
 15 disso, os compostos racêmicos da fórmula (E) podem ser  
 separados em seus antípodas por intermédio de sais  
 diastereoisoméricos por cristalização com álcoois  
 opticamente puros, tais como (+)- e (-)-mentol.

Como descrito acima, os compostos da fórmula (I) ou seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser usados como substâncias terapeuticamente ativas, especialmente como substâncias terapeuticamente ativas para o tratamento e/ou profilaxia de doenças associadas à modulação dos receptores CB1.

Em uma modalidade, a invenção refere-se, portanto, a compostos definidos acima para uso como substâncias terapêuticas ativas, particularmente como substâncias terapêuticas ativas para o tratamento e/ou profilaxia de doenças associadas à modulação de receptores CB1.

A invenção refere-se também a composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto definido acima e um carreador e/ou adjuvante farmacologicamente aceitável.

Em outra modalidade, a invenção refere-se a um método para o tratamento e/ou profilaxia de doenças associadas à modulação de receptores CB1, método este que compreende administrar um composto definido acima a um ser humano ou animal.

A invenção refere-se ainda ao uso de compostos definidos acima para o tratamento e/ou profilaxia de doenças associadas à modulação de receptores CB1.

Além disso, a invenção refere-se ao uso de compostos definidos acima para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia associadas à modulação de receptores CB1. Tais medicamentos compreendem um composto definido acima.

Neste contexto, a expressão "doenças associadas à modulação de receptores CB1" significa doenças que podem ser tratadas e/ou prevenidas pela modulação de receptores CB1. Essas doenças englobam, porém sem limitações, 5 distúrbios psíquicos, especialmente ansiedade, psicose, esquizofrenia, depressão, abuso de psicotrópicos, por exemplo, para abuso e/ou dependência de uma substância, incluindo dependência de álcool e dependência de nicotina, neuropatias, esclerose múltipla, enxaqueca, tensão, 10 epilepsia, discinesias, doença de Parkinson, amnésia, distúrbios cognitivos, déficits de memória, demência senil, doença de Alzheimer, distúrbios alimentares, obesidade, diabetes tipo II ou diabetes não-dependente de insulina (NIDD), doenças gastrointestinais, vômito, diarreia, 15 distúrbios urinários, distúrbios cardiovasculares, distúrbios de infertilidade, inflamações, infecções, câncer, neuroinflamação, particularmente em aterosclerose, ou a síndrome de Guillain-Barré, encefalite viral, incidentes vasculares cerebrais e traumatismo craniano.

20 Em um aspecto preferível, a expressão "doenças associadas à modulação de receptores CB1" refere-se a distúrbios alimentares, obesidade, diabetes tipo II ou diabetes não-dependente de insulina (NIDD), neuroinflamação, diarreia, abuso e/ou dependência de 25 substâncias, incluindo dependência de álcool e dependência de nicotina. Em um aspecto mais preferido, o dito termo refere-se a distúrbios alimentares, obesidade, diabetes tipo II ou diabetes não-dependente de insulina (NIDD), abuso e/ou dependência de substâncias, incluindo

dependência de álcool e dependência de nicotina, sendo especialmente preferida a obesidade.

É outro objeto preferido fornecer um método para o tratamento ou prevenção de obesidade e distúrbios relacionados à obesidade, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a fórmula I em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente eficaz de outros fármacos para o tratamento de obesidade ou distúrbios alimentares, de tal modo que, em conjunto, eles proporcionem um alívio eficaz. Os outros fármacos apropriados incluem, porém sem limitações, agentes anoréxicos, inibidores de lipase e inibidores seletivos da reabsorção de serotonina (SSRI). As combinações ou associações dos agentes acima podem englobar a administração separada, sequencial ou simultânea.

O inibidor de lipase preferido é tetraidro-lipstatina.

Os agentes anoréxicos apropriados para uso em combinação com um composto da presente invenção incluem, porém sem limitações, aminorex, anfecloral, anfetamina, benzfetamina, clorfentermina, clorobenzorex, cloforex, clominorex, clotermina, ciclexedrina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropion, difemetoxidina, N-etilamfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilamfetamina, levamfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metanfepramona, metanfetamina, norpseudofedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropano-

lamina, picilorex e sibutramina, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Os agentes anoréxicos mais preferíveis são sibutramina e fentermina.

5 Os inibidores seletivos da reabsorção de serotonina para uso em combinação com um composto da presente invenção incluem: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

É ainda outro objeto preferido fornecer um método  
10 para o tratamento ou prevenção de diabetes Tipo II (diabetes melito não-dependente de insulina (NIDDM) em um humano, compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a fórmula I em combinação ou associação com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de lipase, particularmente  
15 quando o inibidor de lipase é orlistat. É também um objeto da invenção é o método descrito acima para a administração simultânea, separada, ou sequencial de um composto da fórmula I e um inibidor de lipase, particularmente  
20 tetraidrolipstatina.

É outro objeto preferido fornecer um método para o tratamento ou prevenção de diabetes Tipo II (diabetes melito não-dependente de insulina (NIDDM)) em um humano, compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a fórmula I em  
25 combinação o associação com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um agente antidiabético selecionado no grupo que consiste em (1) agonistas de PPAR $\gamma$  tais como pioglitazona ou rosiglitazona, e similares; (2) biguanidas tais como

metmorfina, e similares; (3) sulfoniluréias tais como glibenclamida e similares; (4) agonistas de  $\text{PPAR}\alpha/\gamma$  tais como GW-2331, e similares; (5) inibidores de DPP-IV tais como LAF-237 (vildagliptina) ou MK-0431, e similares; (6) 5 ativadores de glicocinase tais como os compostos descritos, por exemplo, no documento nº WO 00/58293A1, e similares. É também um objeto da invenção o método descrito acima para a administração simultânea, separada ou seqüencial de um composto de acordo com a fórmula I e uma quantidade 10 terapeuticamente eficaz de um agente antidiabético tal como (1) agonistas de  $\text{PPAR}\gamma$  tais como pioglitazona ou rosiglitazona, e similares; (2) biguanidas tais como metmorfina, e similares; (3) sulfoniluréias tais como glibenclamida e similares; (4) agonistas de  $\text{PPAR}\alpha/\gamma$  tais 15 como GW-2331, e similares; (5) inibidores de DPP-IV tais como LAF-237 (vildagliptina) ou MK-0431, e similares; (6) ativadores de glicocinase tais como os compostos descritos, por exemplo, no documento nº WO 00/58293A1, e similares.

É ainda outro objeto preferido fornecer um método 20 de tratamento ou prevenção de dislipidemias em um humano, compreendendo a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a fórmula I em combinação ou associação com ma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente redutor de lipídeos, 25 tal como (1) sequestrantes de ácidos biliares tais como colestiramina, e similares; (2) inibidores de HMG-CoA-redutase tais com atorvastatina, e similares; (3) inibidores da absorção de colesterol tais como ezetimiba, e similares; (4) inibidores de CETP tais com torcetrapib, JTT

705, e similares; (5) agonistas de PPAR $\alpha$  tais como beclofibrato, fenofibrato, e similares; (6) inibidores da síntese de lipoproteínas tais como niacina, e similares; e (7) agonistas de receptores de niacina. É também um objeto da invenção o método descrito acima para a administração simultânea, separada ou seqüencial de um composto da fórmula I e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente redutor de lipídeos, tal como (1) seqüestrantes de ácidos biliares tais como colestiramina, e similares; (2) inibidores de HMG-CoA-redutase tais com atorvastatina, e similares; (3) inibidores da absorção de colesterol tais como ezetimiba, e similares; (4) inibidores de CETP tais com torcetrapib, JTT 705, e similares; (5) agonistas de PPAR $\alpha$  tais como beclofibrato, fenofibrato, e similares; (6) inibidores da síntese de lipoproteínas tais como niacina, e similares; e (7) agonistas de receptores de niacina.

A demonstração de atividades biológicas adicionais dos compostos da presente invenção pode ser realizada através de ensaios *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*, que são bem conhecidos nessas técnicas. Por exemplo, para demonstrar a eficácia de um agente farmacêutico no tratamento de distúrbios relacionados à obesidade tais como diabetes, Síndrome X, ou aterosclerose, e distúrbios relacionados tais como hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, podem ser usados os ensaios que se seguem.

#### Método para Medir os Níveis Sangüíneos de Glicose

Camundongos dB/dB (obtidos em Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME, EUA) são sangrados (pelo olho ou pela veia

da cauda) e agrupados de acordo com os níveis sanguíneos médios equivalentes de glicose. Eles recebem uma dose oral (por gavagem em um veículo farmacologicamente aceitável) com o composto em teste uma vez diariamente por 7 a 14 dias.

- 5 Neste ponto, os animais são sangrados novamente pelo olho o pela veia da cauda e os níveis sanguíneos de glicose são determinados.

Método para Medir os Níveis de Triglicerídeos.

- Camundongos hApoA1 (obtidos em Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME, EUA) são sangrados (pelo olho ou pela veia da cauda) e agrupados de acordo com os níveis séricos médios equivalentes de triglicerídeos. Eles recebem uma dose oral diária (por gavagem em um veículo farmacologicamente aceitável) com o composto em teste uma vez diariamente por 7 a 14 dias. Os animais são então sangrados novamente pelo olho o pela veia da cauda e os níveis sanguíneos de triglicerídeos são determinados.

Método para Medir os Níveis de Colesterol HDL

- Para determinar os níveis de colesterol HDL, camundongos hApoA1 são sangrados e agrupados de acordo com os níveis plasmáticos médios equivalentes de colesterol HDL. Os camundongos recebem uma dose oral diária de veículo ou composto em teste 7 a 14 dias, e depois são sangrados no dia seguinte. O plasma é analisado quanto ao colesterol HDL.

- 25 Além disso, para demonstrar as atividades no sistema nervoso central dos compostos da presente invenção, podem ser usados os ensaios *in vivo* que se seguem.

### Método para Testar o Aprendizado de Tarefas e a Memória Espacial

O "Morris Water Maze" é usado rotineiramente para avaliar o aprendizado de tarefas e a memória espacial (Jaspers et al., *Neurosci. Lett.* 117:149-153 (1990); Morris, J. *Neurosci. Methods* 11:47-60 (1984)). Neste ensaio, os animais são colocados em um reservatório com água que é dividida em quadrantes. Uma plataforma fica escondida em um dos quadrantes. O animal é colocado no reservatório com água e espera-se que ele localize a plataforma escondida dentro de um tempo predeterminado. Durante inúmeras tentativas de treinamento, o animal aprende onde está a localização da plataforma e escapa do reservatório. O animal recebe múltiplos treinamentos nesta tarefa. A distância total percorrida, o número de tentativas para localizar a plataforma, a latência para encontrar a plataforma, e o trajeto do nado são registrados para cada animal. A capacidade de aprendizado do animal é medida pela extensão do tempo ou pelo número de tentativas necessárias para encontrar a plataforma escondida. O déficit de memória ou a melhora é determinada pelo número de tentativas ou pela latência para encontrar a plataforma em um tempo decorrido predeterminado depois da aquisição. O aprendizado e a memória podem ser medidos pelo número de vezes em que o animal cruza o quadrante onde a plataforma foi localizada durante a fase de aquisição.

### Método para Testar a Dependência de Fármacos

A auto-administração em animais é um preditivo de um potencial de abuso de um composto em humanos.

Modificações neste procedimento também podem ser usadas para identificar compostos que previnem ou bloqueiam as propriedades reforçadoras de fármacos que têm potencial de abuso. Um composto que extingue a auto-administração de um

5 fármaco pode impedir o abuso da droga ou sua dependência (Ranaldi et al., *Psychopharmacol.* 161:442-448 (2002); Campbell et al., *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 8:312-25 (2000)). Em um teste de auto-administração, os animais são colocados nas câmaras operantes contendo uma alavanca ativa

10 e uma inativa. Cada resposta sobre a alavanca ativa produz uma infusão de um composto ativo ou um fármaco reconhecidamente auto-administrado. As pressões sobre a alavanca inativa não têm qualquer efeito, mas também são registradas. Os animais são então treinados para auto-

15 administrar um composto/droga durante um período de tempo por terem acesso à droga durante cada sessão diária. A luz de iluminação do alojamento da câmara assinala o início da sessão e a disponibilidade do composto/droga. Quando a sessão termina, a luz do alojamento é desligada.

20 Inicialmente, uma infusão da droga ocorre a cada pressão sobre a alavanca ativa. Depois que o comportamento de pressionamento da alavanca foi estabelecido, o número de pressões para produzir uma infusão da droga é aumentado. Depois de obter uma auto-administração de composto/droga

25 estável, o efeito de um segundo composto sobre o comportamento reforçado pela droga pode ser avaliado. A administração deste segundo composto antes da sessão pode potencializar, extinguir ou não produzir qualquer mudança no comportamento da auto-administração.

Os testes que se seguem foram conduzidos para determinar a atividade dos compostos da fórmula (I).

A afinidade dos compostos da invenção por receptores canabinóides CB1 foi determinada usando 5 preparações de membranas de células renais embrionárias humanas (HEK) nas quais o receptor CB2 de cannabis humano está transfectado transientemente usando o sistema do Vírus da Floresta de Semliki em conjunto com [3H]-CP-55.940 como radioligante. Depois da incubação de uma preparação de 10 membrana celular recém-preparada com o ligante [3H], com ou sem a adição de compostos da invenção, a separação de ligante ligado e livre foi realizada por filtração sobre filtros de fibra de vidro. A radioatividade no filtro foi medida por contagem de cintilação de líquidos.

15 A atividade antagonista de CB1 canabinóide dos compostos da invenção foi determinada por estudos funcionais usando células CHO nas quais os receptores CB1 canabinóides humanos estavam expressados de forma estável (vide M. Rinaldi-Carmona et AL., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 20 278:871 (1996)). A expressão estável do receptor canabinóide humano em sistemas celulares foi descrita pela primeira vez em *Nature* 346:561-564 (1990) (CB1), e em *Nature* 365:61-65 (1993) (CB2), respectivamente. A adenilil ciclase foi estimulada usando forskolina e medida 25 quantificando a quantidade de AMP cíclica acumulada. A ativação concomitante de receptores CB1 pelo agonista de receptores CB1 (por exemplo, CP-55.940 ou (R)-WIN-55212-2) pode atenuar a acumulação induzida por forskolina de AMPc de uma maneira dependente da concentração. Esta resposta

mediada pelo receptor CB1 pode ser antagonizada por antagonistas de receptores CB1 tais como os compostos da invenção.

Os compostos da fórmula (I) apresentam uma  
 5 afinidade excelente pelo receptor CB1, como pode ser observado na Tabela 1 abaixo. Os dados são determinados com as condições experimentais descritas em Devane *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 34:605-613 (1988). Os isômeros R ou seus sais farmacologicamente aceitáveis são antagonistas e seletivos  
 10 pelo receptor CB1 com afinidades abaixo de  $CI_{50} = 0,01 \mu M$ , enquanto que os isômeros S têm afinidades acima de  $CI_{50} = 0,01 \mu M$ . Eles apresentam pelo menos uma atividade de 100 vezes contra o receptor CB2.

Tabela 1

| COMPOSTO                                                                                             | $CI_{50} (\mu M)$ |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| R-(+)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-2-(2-flúor-fenil)-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona | 0,005             |
| S-(-)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-2-(2-flúor-fenil)-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona | 0,033             |
| R-(-)-[2-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona | 0,0025            |
| S-(+)-[2-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona | 0,017             |
| R-(+)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-(4-flúor-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona | 0,007             |
| S-(-)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-(4-flúor-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona | 0,075             |

Efeito do antagonista/agonista inverso do receptor CB1 sobre hipotermia induzida por CP 55.490 em camundongos NMRI

#### Animais

5 Camundongos NMRI machos foram usados neste estudo e foram obtidos na Research Consulting Company Ltd. (RCC) de Füllinsdorf (Suíça). Os camundongos, pesando 30-31 g, foram usados neste estudo. A temperatura ambiente é de aproximadamente 20-21°C e a umidade relativa, 55-65%. Um  
10 ciclo de 12 horas de iluminação/escuridão é mantido nas salas, sendo todos os testes realizados durante a fase iluminada. O acesso à água encanada e alimentação é *ad libitum*.

#### Método

15 Todas as medições foram feitas entre 12h00min e 17h00min. Os camundongos foram levados a este ambiente e habituados por pelo menos duas horas antes do início do experimento. Para cada dose, foram usados 8 camundongos. As medições da temperatura retal do corpo foram registradas  
20 por meio de um sonda retal (RET2 ou Physitemp) e um termômetro digital (Digi sense nº 8528-20 da Cole Parmer, de Chicago, EUA). A sonda foi inserida cerca de 3,5 cm em cada camundongo.

A temperatura do corpo foi medida 15 min antes da  
25 administração do veículo ou deste composto, isto é, a temperatura retal do corpo foi registrada para avaliar qualquer influência do composto em si. O agonista do receptor CB1, CP 55.940 (0,3 mg/kg), foi administrado imediatamente por via intravenosa, e 20 min depois da

administração intravenosa de CP 55.940, a temperatura do corpo foi medida novamente.

Os valores de  $DI_{50}$  ou doses mínimas eficazes dos compostos da presente invenção e de seus enantiômeros estão indicados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2

| COMPOSTO                                                                                             | $CI_{50}$ -<br>Afinidade<br>pelo<br>Receptor<br>CB1 ( $\mu M$ ) | Hipotermia em<br>Camundongos NMRI -<br>$DI_{50}$ ou Dose Mínima<br>Eficaz (MED) (mg/kg<br>peroral) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| R-(+)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-2-(2-flúor-fenil)-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona | 0,005                                                           | $DI_{50}$ : 4,0                                                                                    |
| S-(-)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-2-(2-flúor-fenil)-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona | 0,033                                                           | Inativo a 30                                                                                       |
| R-(-)-[2-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona | 0,0025                                                          | $DI_{50}$ : 1,6                                                                                    |
| R-(+)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-(4-flúor-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona | 0,017                                                           | MED: 10                                                                                            |
| S-(-)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-(4-flúor-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona | 0,026                                                           | Inativo a 30                                                                                       |

A atividade *in vivo* dos compostos da fórmula (I) foi avaliada quanto à sua capacidade de regular o comportamento alimentar registrando o consumo de alimento em animais privados de comida.

Os ratos foram treinados a ter acesso ao alimento por 2 h por dia e foram privados de comida por 22 h. Quando eles estavam treinados neste cronograma, a quantidade de

alimento comida em cada dia durante essas 2 h de sessão de ingestão de alimento foi consistente dia após dia.

Para testar a capacidade de os compostos da fórmula (I) para diminuir a ingestão de alimento, 8 animais foram usados em um estudo cruzado. Os ratos foram alojados individualmente em caixas de Plexiglas com uma grade sobre o piso e um papel foi colocado embaixo do piso da gaiola para coletar qualquer derramamento. Um recipiente para comida (bécher) cheio com uma quantidade pré-medida de ração foi apresentado a eles por 2 h. No final da sessão de ingestão de comida, os ratos foram retornados para suas gaiolas de residência. Cada rato foi pesado antes do início do experimento e a quantidade de comida consumida durante esta sessão de 2 h de ingestão de comida foi registrada. Várias doses do composto em teste ou do veículo foram administradas por via oral 60 min antes da sessão de 2h de ingestão da comida. Um controle positivo, Rimonabant (SR141716) foi incluído no experimento. Uma análise ANOVA com medições repetidas foi usada e em seguida um teste *post hoc* de Student Neumann-Keuls ( $*P < 0,05$  comparado com ratos tratados com solução salina).

Além disso, a utilidade dos compostos da fórmula (I) em doenças ou distúrbios pode ser demonstrada em modelos animais de doenças que foram relatados na literatura. Os exemplos desses modelos animais de doenças são os seguintes: (a) redução de ingestão de alimentos doces em sagüis (*Behavioural Pharm.* 9:179-181 (1998)); (b) redução da ingestão de sacarose e etanol em camundongos (*Psychopharm.* 132:104-106 (1997)); atividade motora e

condicionamento espacial em ratos (*Psychopharm.* 135:324-332 (1998)); e *Psychopharmacol.* 151:25-30 (2000)); (d) atividade locomotora espontânea em camundongos (*Science* 283:401-404 (1999)).

5 Os compostos da fórmula (I) e/ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas para administração entérica, parenteral ou tópica. Eles podem ser administrados por via peroral, por exemplo, na  
10 forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e mole, soluções, emulsões ou suspensões, por via retal, por exemplo, na forma de supositórios, por via parenteral, por exemplo, na forma de soluções para injeção, ou por via tópica, por exemplo, na  
15 forma de pomadas, cremes ou óleos. A administração oral é preferida.

A produção das preparações farmacêuticas pode ser efetuada de uma maneira familiar para qualquer versado nessas técnicas, transformando os compostos da fórmula (I)  
20 e/ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis descritos, opcionalmente em combinação com outras substâncias terapeuticamente valiosas, em uma forma de administração galênica junto com materiais carreadores sólidos ou líquidos apropriados, atóxicos, inertes, terapeuticamente  
25 compatíveis, e, caso desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

Os materiais carreadores apropriados não são apenas materiais carreadores orgânicos, mas também materiais carreadores inorgânicos. Assim sendo, lactose,

amido de milho ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou seus sais, podem ser usados como materiais carreadores para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Os materiais carreadores apropriados para cápsulas de gelatina mole são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos e líquidos (dependendo da natureza do ingrediente ativo, nenhum carreador poderia, entretanto, ser necessário no caso de cápsulas de gelatina mole). Os materiais carreadores apropriados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido, e similares. Os materiais carreadores apropriados para soluções de injeção são, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerina, e óleos vegetais. Os materiais carreadores apropriados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou hidrogenados, ceras, gorduras e polióis semilíquidos ou líquidos. Os materiais carreadores apropriados para preparações tópicas são glicerídeos, glicerídeos semi-sintéticos e sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, álcoois graxos líquidos, esteróis, polietilenoglicóis, e derivados de celulose.

Os estabilizadores, conservantes, agentes umectantes e emulsificantes, agentes para melhorar a consistência, agentes para melhorar o sabor, sais para variar a pressão osmótica, tampões, auxiliares de solubilização, colorantes, e agentes mascarantes, e antioxidantes, usuais, são levados em consideração como adjuvantes farmacêuticos.

A dosagem dos compostos da fórmula (I) pode variar dentro de limites amplos, dependendo da doença a ser controlada, da idade e da condição individual do paciente, e do modo de administração, e, evidentemente, será adaptada para os requisitos individuais em cada caso específico. Para pacientes adultos, uma dosagem diária de cerca de 1 a 1.000 mg, especialmente cerca de 1 a 100 mg, entra em consideração. Dependendo da gravidade da doença e do perfil farmacocinético preciso, o composto poderia ser administrado com uma ou várias unidades de dosagens diárias, por exemplo, em 1 a 3 unidades de dosagem.

As preparações farmacêuticas contêm convenientemente cerca de 1 a 500 mg, de preferência a 100 mg, de um composto da fórmula (I).

Os exemplos que se seguem servem para ilustrar a invenção mais detalhadamente. Eles não pretendem, entretanto, limitar de forma alguma seu âmbito.

#### EXEMPLOS

MS = espectrometria de massas; EI = impacto eletrônico; ISP = spray eletrônico (íons positivos). Todos os experimentos foram conduzidos sob uma atmosfera inerte (nitrogênio o argônio).

#### Exemplo 1

R-(+)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-2-(2-flúor-fenil)-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona

(a) Preparação de 4-bromo-5-flúor-benzeno-1,2-diol

Adicionou-se lentamente uma solução de tribromoborano em dicloro-metano (1 M, 96 mL, 96 mmol, 3,0 eq) a

uma solução resfriada ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) de 4-flúor-veratrol (5,0 g, 32 mmol) em dicloro-metano (106 mL). A mistura reativa foi aquecida até  $20^{\circ}\text{C}$  e agitada de um dia para o outro. A mistura reativa foi vertida sobre água gelada, e extraída com acetato de etila (3 vezes). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio, secadas com sulfato de sódio e filtradas. Os voláteis foram removidos sob vácuo. O sólido marrom foi diluído com clorofórmio (50 mL) e dicloro-metano (50 mL). Uma solução de bromo em tetracloreto de carbono (10 mL) foi adicionada lentamente. Depois de 3 horas, os voláteis foram removidos sob vácuo. A purificação por cromatografia instantânea (*flash*) produziu o composto do título (6,51 g, 98%) como um sólido marrom.

MS:  $m/e = 207,9$  ( $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ )

(b) Preparação de 2,4-dicloro-2'-flúor-difenil-dicloro-metano

Adicionou-se lentamente 2-flúor-benzotrifluoreto (19,0 g, 116 mmol), e em seguida, 1,3-dicloro-benzeno (17,1 g, 116 mmol) a uma suspensão gelada ( $0^{\circ}\text{C}$ ) de tricloreto de alumínio (46,4 g, 348 mmol, 3,0 eq). A mistura reativa foi agitada a  $0-5^{\circ}\text{C}$  por 3 h, e depois vertida sobre gelo, e extraída com dicloro-metano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio e filtradas. Os voláteis foram removidos sob vácuo, produzindo o composto do título (39,9 g, quantitativo) como um óleo amarelo.

MS:  $m/e = 287,0$  ( $[\text{M}-\text{Cl}^{*}]^{+}$ )

(c) Preparação de 5-bromo-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-2-(2-flúor-fenil)-benzo[1,3]dioxol

Uma mistura de 4-bromo-5-flúor-benzeno-1,2-diol (15,0 g, 72,5 mmol, 1,2 eq) e 2,4-dicloro-2'-flúor-cloro-difenil-dicloro-metano (19,6 g, 60,5 mmol, 1,0 eq) foi aquecida sob agitação até 180°C por 20 min. A mistura reativa foi resfriada até 20°C, diluída com dicloro-metano e adsorvida sobre sílica. A purificação por cromatografia flash produziu o composto do título (20,8 g, 75,1%) como um sólido amorfo branco.

MS: m/e = 459,0 ( $[M+H]^+$ )

(d) Preparação de 2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-2-(2-flúor-fenil)-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona

Adicionou-se lentamente uma solução de n-butil-lítio em hexanos (1,6 M, 9,55 mL, 15,3 mmol, 1,0 eq) a uma solução resfriada (-78°C) de 5-bromo-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-2-(2-flúor-fenil)-benzo[1,3]dioxol (7,0 g, 15,3 mmol) em etóxi-etano (100 mL). A mistura reativa foi agitada por 1 h a -78°C, antes da adição de cloreto de 4-morfolino-carbonila (3,43 g, 22,9 mmol, 1,5 eq). A mistura reativa foi deixada aquecer até 20°C e vertida sobre uma solução aquosa de bicarbonato de sódio. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura. Os voláteis foram removidos sob vácuo. A purificação por cromatografia flash produziu o composto do título (5,49 g, 73%) como um sólido amorfo branco.

MS: m/e = 459,0 ( $[M+H]^+$ )

(e) Preparação de R-(+)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-2-(2-flúor-fenil)-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona

O composto do título foi isolado por HPLC quiral preparatória (HPLC Analítica: ChiralPak AD 0,46 x 25 cm; vazão: 2 mL/min; solventes: heptano:isopropanol 85:15) a partir de 2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-2-(4-flúor-fenil)-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona racêmica (Exemplo 1d), como um sólido branco.

MS: m/e = 493,3 ( $[M+H]^+$ )

Rotação específica: +7,39°.mLg<sup>-1</sup>.dm<sup>-1</sup> a 589 nm

Tempo de retenção: 17,8 min

Enantiômero indesejado: S-(-)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-2-(2-flúor-fenil)-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona

MS: m/e = 493,3 ( $[M+H]^+$ )

Rotação específica: +7,46°.mLg<sup>-1</sup>.dm<sup>-1</sup> a 589 nm

Tempo de retenção: 12,6 min

Exemplo 2

R-(-)-[2-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona

(a) Preparação de 2,4-dicloro-4'-cloro-difenil-dicloro-metano

O composto do título foi produzido de acordo com o método genérico do Exemplo 1b a partir de 2,4-diclorobenzotrifluoreto de cloro-benzeno, como um óleo marrom.

MS: m/e = 338 ( $[M]^+$ )

(b) Preparação de 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol

O composto do título foi produzido de acordo com o método genérico do Exemplo 1c a partir de 2,4-dicloro-4'-cloro-difenil-dicloro-metano e 4-bromo-5-flúor-benzeno-1,2-diol, como um sólido amorfo.

MS: m/e = 473,9 ( $[M]^+$ )

(c) Preparação de [2-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il  
 10 -metanona

O composto do título foi produzido de acordo com o método genérico do Exemplo 1d a partir de 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol, como um sólido amorfo branco.

15 MS: m/e = 508,3 ( $[M]^+$ )

(d) Preparação de R-(-)-[2-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin  
-4-il-metanona

O composto do título foi isolado por HPLC quiral preparatória (HPLC Analítica: ChiralPak AD 0,46 x 25 cm; vazão: 1 mL/min; solventes: heptano:isopropanol 80:20) a partir de 2-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona racêmica (Exemplo 2c), como um sólido branco.

25 MS: m/e = 508,3 ( $[M]^+$ )

Rotação específica:  $-5,94^{\circ} \cdot \text{mL} \cdot \text{dm}^{-1}$  a 589 nm

Tempo de retenção: 20,5 min

Enantiômero indesejado: S-(+)-[2-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona

MS: m/e = 508,3 ( $[M]^+$ )

5 Rotação específica: +5,45°.mLg<sup>-1</sup>.dm<sup>-1</sup> a 589 nm

Tempo de retenção: 25,6 min

### Exemplo 3

R-(+)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-(4-flúor-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona

10 (a) Preparação de 2,4-dicloro-4'-flúor-difenil-dicloro-metano

Adicionou-se lentamente 2,4-diclorobenzotrifluoreto (1,1 g, 5 mmol), e em seguida, flúor-benzeno (0,483 g, 5 mmol, 1,0 eq) a uma suspensão resfriada (0°C) de tricloreto de alumínio (2,02 g, 15 mmol, 3,0 eq) em 1,2-dicloro-etano (7 mL). A mistura reativa foi agitada a 0-5°C por 5 h, e depois vertida sobre gelo e extraída com dicloro-metano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas com sulfato de sódio e  
15 filtradas. Os voláteis foram removidos sob vácuo, produzindo o composto do título (1,63 g, quantitativo), como um óleo amarelo.

MS: m/e = 325,0 ( $[M+H]^+$ )

(b) Preparação de 5-bromo-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-2-(4-flúor-fenil)-benzo[1,3]dioxol  
25

Uma mistura de 4-bromo-5-flúor-benzeno-1,2-diol (6,43 g, 31,1 mmol) e 2,4-dicloro-4'-flúor-cloro-difenil-dicloro-metano (10,07 g, 31,1 mmol, 1,0 eq) foi aquecida sob agitação a 180°C por 2 min. A mistura reativa foi

resfriada até 20°C, diluída com dicloro-metano e adsorvida sobre sílica. A purificação por cromatografia flash produziu o composto do título (9,98 g, 70%) como um sólido amarelo-claro.

5 MS: m/e = 457,9 ( $[M+H]^+$ )

(c) Preparação de ácido [2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-2-(4-flúor-fenil)-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico

Adicionou-se lentamente uma solução de n-butil-lítio em hexanos (1,6 M, 23 mL, 36,0 mmol, 1,0 eq) a uma  
10 solução resfriada (-78°C) de 5-bromo-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-2-(4-flúor-fenil)-benzo[1,3]dioxol (16,5 g, 36,0 mmol) em etóxi-etano (250 mL). Depois de 1 h a -78°C, adicionou-se dióxido de carbono sólido (aproximadamente 50 g) à solução, e a reação foi deixada aquecer até 20°C, e a  
15 mistura reativa foi fracionada entre água (150 mL), acetato de etila (1,5 L) e ácido clorídrico (1 N, 150 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água. Os voláteis foram removidos sob vácuo. A purificação por cromatografia  
20 flash produziu o composto do título (10,73 g, 69%) como um sólido amarelo-claro.

MS: m/e = 422,3 ( $[M+H]^+$ )

(d) Preparação de [2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-2-(4-flúor-fenil)-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona

25

Adicionou-se carbonil-diimidazol (189 mg, 1,17 mmol, 1,3 eq) a uma solução de ácido [2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-2-(4-flúor-fenil)-benzo[1,3]dioxol-5-

carboxílico (380 mg, 0,898 mmol) em N,N-dimetil-formamida (7 mL). A mistura reativa foi agitada por 16 h a 20°C.

Adicionou-se morfolina (196 mg, 2,24 mmol, 2,5 eq) e a mistura foi agitada por 8 h a 90°C. A mistura reativa foi fracionada entre ácido clorídrico (1 N) e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura e água, e os voláteis foram removidos sob vácuo. A purificação por cromatografia flash produziu o composto do título (367 mg, 83%) como um sólido branco.

10 MS: m/e = 493,43 ( $[M+H]^+$ )

(e) Preparação de R-(+)-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-(4-flúor-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona

O composto do título foi isolado por HPLC quiral preparatória (HPLC Analítica: ChiralPak AD 0,46 x 25 cm; vazão: 1 mL/min; solventes: heptano:isopropanol 90:10) a partir de 2-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona racêmica, como um sólido branco.

20 MS: m/e = 493,3 ( $[M]^+$ )

Rotação específica: +7,33°.mL.dm<sup>-1</sup> a 589 nm

Tempo de retenção: 35,0 min

Enantiômero indesejado: S-(-)-[2-(4-cloro-fenil)-2-(4-flúor-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona

25 MS: m/e = 508,3 ( $[M]^+$ )

Rotação específica: -6,62°.mLg<sup>-1</sup>.dm<sup>-1</sup> a 589 nm

Tempo de retenção: 31,0 min

A configuração absoluta do enantiômero S foi determinada por síntese independente a partir de (R)-5-bromo-2-(2,4-dicloro-fenil)-2-(4-flúor-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol, de acordo com o método genérico do

Exemplo 1d. O (R)-5-bromo-2-(2,4-dicloro-fenil)-2-(4-flúor-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol foi isolado por HPLC quiral preparatória (HPLC Analítica: ChiralPak AD 0,46 x 25 cm; vazão: 1 mL/min; solventes: acetonitrila:etanol 96:4) a partir de 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol racêmico (Exemplo 3b) e sua configuração absoluta foi determinada inequivocamente por cristalografia de raios X.

#### Exemplos Galênicos

##### Exemplo A

Comprimidos revestidos com película, contendo os seguintes ingredientes podem ser fabricados de uma maneira convencional:

| INGREDIENTES                  | POR COMPRIMIDO (mg) |       |
|-------------------------------|---------------------|-------|
| NÚCLEO:                       |                     |       |
| Composto da fórmula I         | 10,0                | 200,0 |
| Celulose microcristalina      | 23,5                | 43,5  |
| Lactose hidratada             | 60,0                | 70,0  |
| Povidona K30                  | 12,5                | 15,0  |
| Glicolato de amida sódico     | 12,5                | 17,0  |
| Estearato de magnésio         | 1,5                 | 4,5   |
| (Peso do Núcleo)              | 120,0               | 350,0 |
| REVESTIMENTO DE PELÍCULA:     |                     |       |
| Hidróxi-propil-metil-celulose | 3,5                 | 7,0   |
| Polietilenoglicol 6000        | 0,8                 | 1,6   |
| Talco                         | 1,3                 | 2,6   |
| Óxido de ferro (amarelo)      | 0,8                 | 1,6   |
| Dióxido de titânio            | 0,8                 | 1,6   |

O ingrediente ativo é peneirado e misturado com a celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de poli(vinil-pirrolidona) em água. O granulado é misturado com o glicolato de amido sódico e estearato de magnésio e prensado para produzir núcleos de 120 ou 350 mg, respectivamente. Os núcleos são envernizados com uma solução/suspensão aquosa do revestimento pelicular mencionado acima.

#### Exemplo B

10 Cápsulas que contêm os seguintes ingredientes podem ser fabricadas de uma maneira convencional:

| INGREDIENTES          | POR CÁPSULA (mg) |
|-----------------------|------------------|
| Composto da fórmula I | 25,0             |
| Lactose               | 150,0            |
| Amido de milho        | 20,0             |
| Talco                 | 5,0              |

Os componentes são peneirados e misturados, e encapsulados dentro de cápsulas de tamanho 2.

#### Exemplo C

15 Soluções para injeção podem ter a seguinte composição:

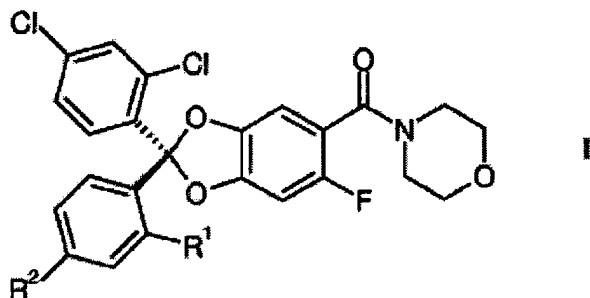
|                               |               |
|-------------------------------|---------------|
| Composto da fórmula I         | 3,0 mg        |
| Polietilenoglicol 400         | 150,0 mg      |
| Ácido acético                 | q.s.p. pH 5,0 |
| Água para soluções de injeção | Até 1,0 mL    |

O ingrediente ativo é dissolvido em uma mistura de polietilenoglicol 400 e água para injeção (parte). O pH é ajustado para 5,0 pela adição de ácido acético. O volume

é ajustado para 1,0 mL pela adição da quantidade restante de água. A solução é filtrada, envasada em frascos usando uma tampa apropriada, e esterilizada.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula (I)



**caracterizado** pelo fato de que

$R^1$  é selecionado no grupo que consiste em  
5 hidrogênio, flúor ou cloro;

$R^2$  é hidrogênio ou cloro,

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

2. Compostos, de acordo com a reivindicação 1,  
**caracterizado** pelo fato de que  $R^1$  é flúor ou cloro e  $R^2$  é  
10 hidrogênio.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou  
2, **caracterizado** pelo fato de que  $R^1$  é flúor e  $R^2$  é  
hidrogênio.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 3,  
15 **caracterizado** pelo fato de que é R-[2-(2,4-dicloro-fenil)-  
2-(2-flúor-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-  
4-il-metanona ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1,  
**caracterizado** pelo fato de que  $R^1$  é hidrogênio e  $R^2$  é  
20 cloro.

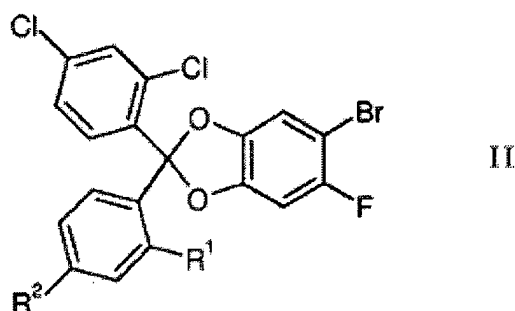
6. Composto, de acordo com a reivindicação 5,  
**caracterizado** pelo fato de que é R-[2-(4-cloro-fenil)-2-

(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

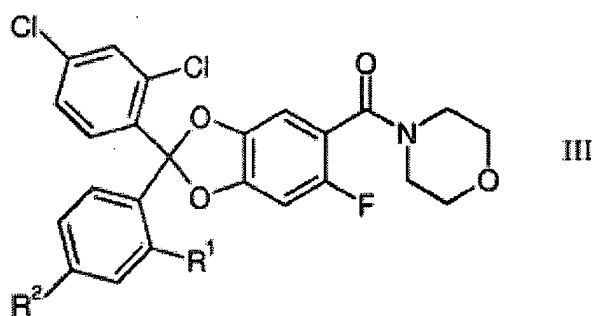
7. Processo para a fabricação de compostos da fórmula I, conforme descrito nas reivindicações 1 a 6,

5 **caracterizado** pelo fato de que compreende:

reagir um composto da fórmula



onde  $R^1$  e  $R^2$  são como aqui definidos na reivindicação 1, na presença de uma base forte, com cloreto de 4-morfolino-carbonila, para obter um composto da fórmula

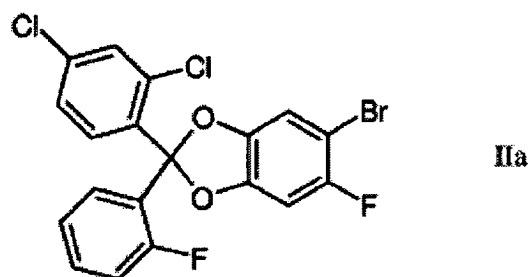


10 onde  $R^1$  e  $R^2$  são como aqui definidos na reivindicação 1;

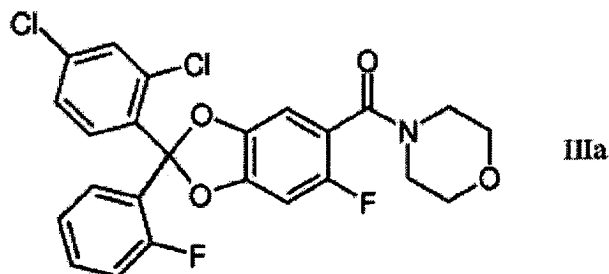
e isolar o isômero da fórmula I por HPLC quiral preparatória.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, para a fabricação de R-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-(2-flúor-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona, **caracterizado** pelo fato de que compreende

5 reagir um composto da fórmula



na presença de uma base forte, com cloreto de 4-morfolino-carbonila, para obter um composto da fórmula



e isolar o isômero R da fórmula I por HPLC quiral preparatória.

10 9. Composto da fórmula IIIa, **caracterizado** pelo fato de que é [2-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que é

15 fabricado por um processo de acordo com a reivindicação 7.

11. Composições farmacêuticas, **caracterizado** pelo fato de que compreendem um composto conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, e um carreador e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

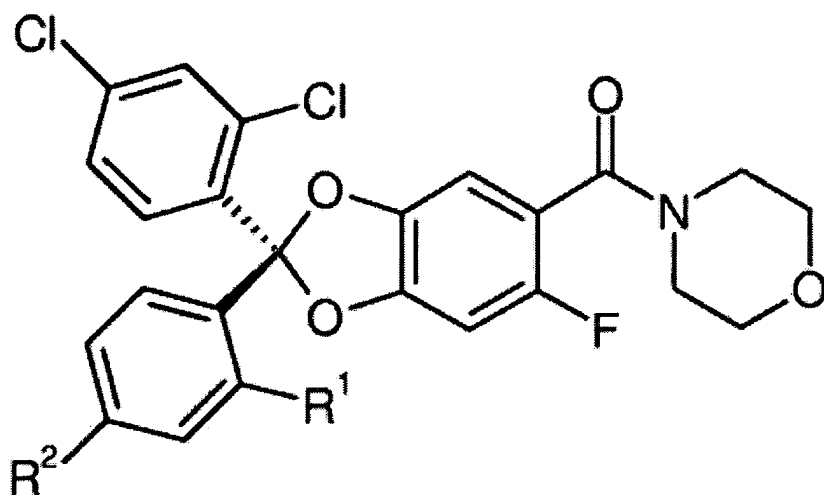
5           12. Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que são para uso como substâncias terapêuticas ativas.

10           13. Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que são para uso como substâncias terapêuticas ativas para o tratamento e/ou profilaxia de doenças associadas à modulação do receptor CB1.

15           14. Método para o tratamento e/ou profilaxia de doenças associadas à modulação dos receptores CB1, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar um composto conforme descrito em com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 a um ser humano ou animal.

20           15. Uso de compostos, conforme descrito em com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que é para o tratamento e/ou profilaxia de doenças associadas à modulação de receptores CB1.

25           16. Uso de compostos, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de doenças associadas à modulação de receptores CB1.



*[Handwritten signature]*

RESUMO

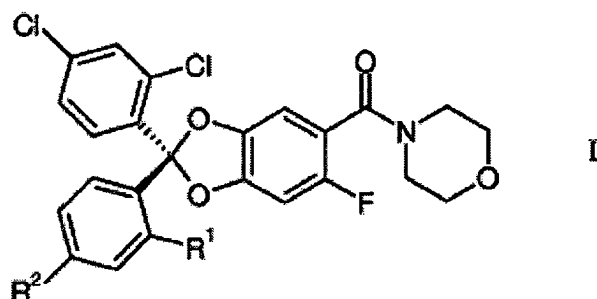
COMPOSTOS DA FÓRMULA (I), PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO  
DESTES, COMPOSTO DA FÓRMULA IIIA, COMPOSIÇÕES  
FARMACÊUTICAS, MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU PROFILAXIA DE  
5 DOENÇAS ASSOCIADAS À MODULAÇÃO DOS RECEPTORES CB1 E USO DE  
COMPOSTOS

Trata-se de compostos da fórmula (I), onde  $R^1$  e  $R^2$  são como definidos no relatório descritivo e nas reivindicações, e seus sais farmacêuticamente aceitáveis,  
10 para uso como substâncias terapeuticamente ativas. Os compostos são úteis para o tratamento e/ou profilaxia de doenças associadas à modulação de receptores CB1.

**NOVO QUADRO REIVINDICATÓRIO ALTERADO CONFORME RELATÓRIO**  
**INTERNACIONAL PRELIMINAR DE PATENTEABILIDADE**

**REIVINDICAÇÕES**

1. Compostos da fórmula (I)



**caracterizado** pelo fato de que

$R^1$  é flúor ou cloro e  $R^2$  é hidrogênio; ou

5  $R^1$  é hidrogênio e  $R^2$  é cloro,

e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,  
**caracterizado** pelo fato de que  $R^1$  é flúor e  $R^2$  é  
hidrogênio.

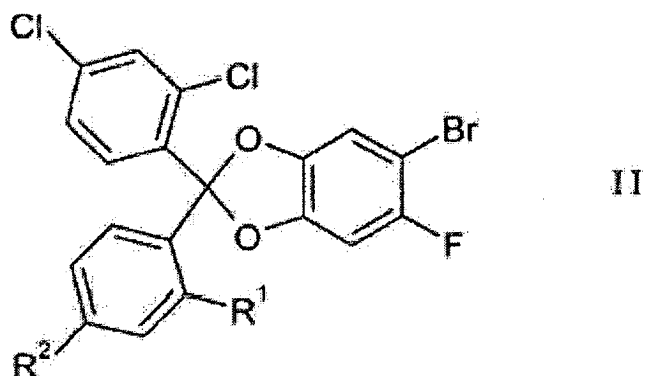
10 3. Composto, de acordo com a reivindicação 2,  
**caracterizado** pelo fato de que é (R)-[2-(2,4-dicloro-  
fenil)-2-(2-flúor-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-  
morfolin-4-il-metanona ou um seu sal farmaceuticamente  
aceitável.

15 4. Composto, de acordo com a reivindicação 1,  
**caracterizado** pelo fato de que  $R^1$  é hidrogênio e  $R^2$  é  
cloro.

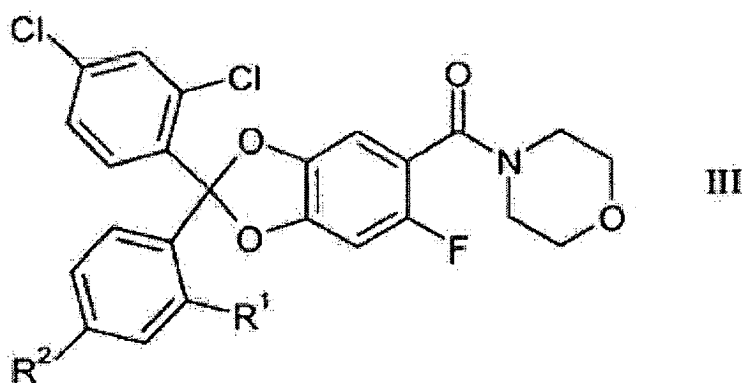
5. Composto, de acordo com a reivindicação 4,  
**caracterizado** pelo fato de que é (R)-[2-(4-cloro-fenil)-2-  
20 (2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin  
-4-il-metanona ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

6. Processo para a fabricação de compostos da fórmula I, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

5 reagir um composto da fórmula



onde  $R^1$  e  $R^2$  são como aqui definidos na reivindicação 1, na presença de uma base forte, com cloreto de 4-morfolino-carbonila, para obter um composto da fórmula

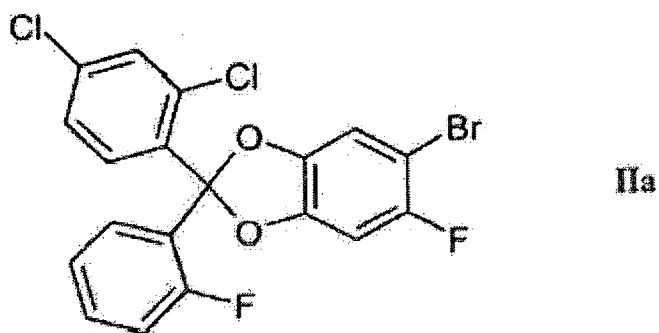


10 onde  $R^1$  e  $R^2$  são como aqui definidos na reivindicação 1;

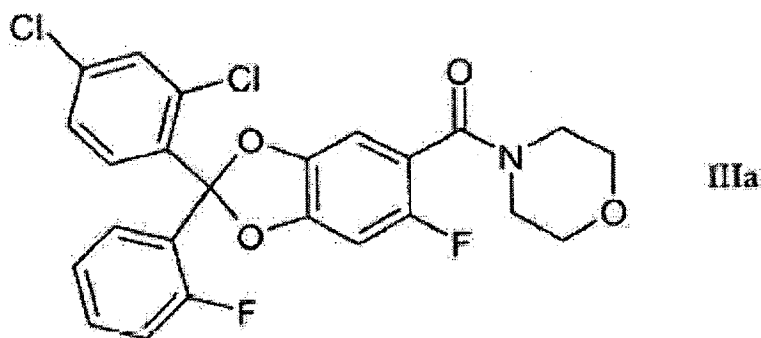
e isolar o isômero da fórmula I por HPLC quiral preparatória.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, para a fabricação de R-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-(2-flúor-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona, **caracterizado** pelo fato de que compreende

5 reagir um composto da fórmula



na presença de uma base forte, com cloreto de 4-morfolino-carbonila, para obter um composto da fórmula



10 e isolar o isômero R da fórmula I por HPLC quiral preparatória.

8. Composto da fórmula IIIa, **caracterizado** pelo fato de que é [2-(4-cloro-fenil)-2-(2,4-dicloro-fenil)-6-flúor-benzo[1,3]dioxol-5-il]-morfolin-4-il-metanona.

9. Composto, conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que é fabricado por um processo de acordo com a reivindicação 6.

10. Composições farmacêuticas, **caracterizadas** pelo fato de que compreendem um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, e um carreador e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

11. Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que são para uso como substâncias terapêuticas ativas.

12. Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que são para uso como substâncias terapêuticas ativas para o tratamento e/ou profilaxia de doenças associadas à modulação do receptor CB1.

13. Método para o tratamento e/ou profilaxia de doenças associadas à modulação dos receptores CB1, **caracterizado** pelo fato de que compreende administrar um composto conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 a um ser humano ou animal.

14. Uso de compostos conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que é para o tratamento e/ou profilaxia de doenças associadas à modulação de receptores CB1.

15. Uso de compostos conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que é para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de doenças associadas à modulação de receptores CB1.