

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

(21) **PI0710469-3 A2**

(22) Data de Depósito: 27/04/2007
(43) Data da Publicação: 16/08/2011
(RPI 2119)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/04 2006.01
A61K 31/454 2006.01
A61P 3/00 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, INTERMEDIÁRIO**

(30) Prioridade Unionista: 28/04/2006 US 60/796112

(73) Titular(es): Eli Lilly And Company

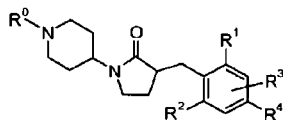
(72) Inventor(es): Jeremy Schulenburg York, Owen Brendan Wallace, Yanping Xu

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2007067597 de 27/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/127901 de 08/11/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, INTERMEDIÁRIO. A presente invenção divulga compostos inéditos de Fórmula I: apresentando atividade de antagonista 11-Beta-HSD de tipo 1, e também métodos para preparar referidos compostos. Em outra concretização, a invenção revela composições farmacêuticas compreendendo compostos de Fórmula I, e também métodos de usar os compostos e composições para tratar diabetes, hiperglicemia, obesidade, hipertensão, hiperlipidemia, síndrome metabólica, e outras condições associadas com atividade de 11-Beta-HSD de tipo 1.



(1)



“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, INTERMEDIÁRIO”

Este pedido reivindica o benefício relativamente ao Pedido Provisional US nº 60/796.112 depositado em 28 de abril de 2006.

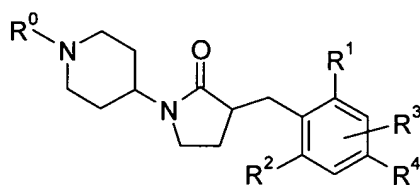
Esta invenção refere-se a compostos que são inibidores de 11- β -hidroxiesteróide 5 desidrogenase de tipo 1 ("11- β -HSD1"), e a composições farmacêuticas dos mesmos, e aos usos destes compostos e composições no tratamento do corpo humano ou animal, e a intermediários inéditos úteis na preparação dos inibidores. Os presentes compostos apresentam inibição potente e seletiva de 11- β -HSD1, e, como tais, são úteis no tratamento de distúrbios responsivos à modulação de 11- β -HSD1, como diabetes, síndrome metabólica, distúrbios cognitivos, e análogos.

Glucocorticóides que atuam no fígado, tecido adiposo, e músculo, são reguladores importantes do metabolismo da glicose, lipídeos, e proteínas. O excesso de glucocorticóides crônico é associado com resistência à insulina, obesidade visceral, hipertensão, e dislipidemia, que também representam as características clássicas da síndrome metabólica. 11- β -HSD1 catalisa a conversão de cortisona inativa a Cortisol ativo, e foi implicada no desenvolvimento da síndrome metabólica. Evidências em roedores e humanos ligam 11- β -HSD1 à síndrome metabólica. Evidências sugerem que um droga que inibe especificamente 11- β -HSD1 em pacientes diabéticos de tipo 2 diminuirá a glicose sanguínea mediante a redução da gluconeogênese hepática, reduzirá obesidade central, melhorará fenótipos de lipoproteína aterogênica, diminuirá a pressão sanguínea, e reduzirá a resistência à insulina. Efeitos da insulina no músculo serão incrementados, e a secreção de insulina de células beta da ilhota também podem ser incrementada. Evidência de estudos em animais e humanos também indica que um excesso de glucocorticóides prejudica a função cognitiva. Resultados recentes indicam que a inativação de 11- β -HSD1 aumenta a função da memória, tanto em humanos como em camundongos. Verificou-se que o inibidor de 11- β -HSD,

carbenoxolona, melhora a função cognitiva em homens idosos saudáveis e diabéticos de tipo 2, e a inativação do gene de 11- β -HSD1 preveniu em camundongos a deficiência induzida pelo envelhecimento. Mostrou-se recentemente que a inibição seletiva de 11- β -HSD1 com um agente farmacêutico melhora a retenção da memória em camundongos.

Surgiram diversas publicações em anos mais recentes, reportando acerca de agentes que inibem 11- β -HSD1. Ver o Pedido Internacional WO2004/056744 que divulga adamantil acetamidas como inibidores de 11- β -HSD, Pedido Internacional WO2005/108360 que divulga derivados de pirrolidin-2-ona e piperidin-2-ona como inibidores de 11- β -HSD, e Pedido Internacional WO2005/108361 que divulga derivados de adamantil pirrolidin-2-ona como inibidores de 11- β -HSD. Apesar do número de tratamentos para doenças que envolvem 11- β -HSD1, as terapias correntes sofrem de uma ou mais inadequações, incluindo eficácia deficiente ou incompleta, efeitos secundários inaceitáveis, e contra-indicações para determinadas populações de pacientes. Assim, permanece uma necessidade de um tratamento aperfeiçoado usando agentes farmacêuticos alternativos ou aperfeiçoados que inibem 11- β -HSD1, e de tratar as doenças que poderiam beneficiar-se da inibição de 11- β -HSD1. A presente invenção proporciona à técnica uma contribuição do tipo referido com base na verificação de que um classe inédita de compostos apresenta uma atividade inibidora potente e seletiva sobre 11- β -HSD1. A presente invenção distingue-se quanto às estruturas particulares e suas atividades. Há uma necessidade contínua de novos métodos de tratar diabetes, síndrome metabólica, e distúrbios cognitivos, e é um objeto desta invenção atender estas e outras necessidades.

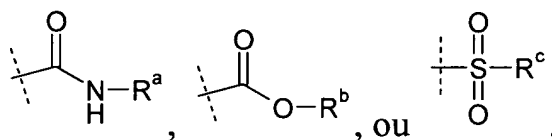
A presente invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela fórmula I:



(I)

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que

R^0 é,



em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição R^0 na fórmula I;

5 R^a é -H, $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, ou fenila;

R^b é $-(C_1-C_6)$ alquila; $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, ou fenila;

R^c é $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, ou fenila;

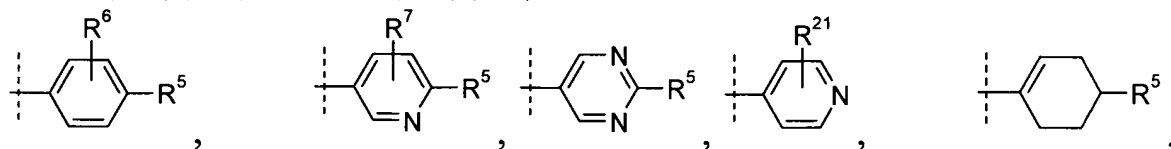
10 R^1 é -H, -halogênio, -O-CH₃ (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), ou -CH₃ (opcionalmente substituído por de um a três halogênios);

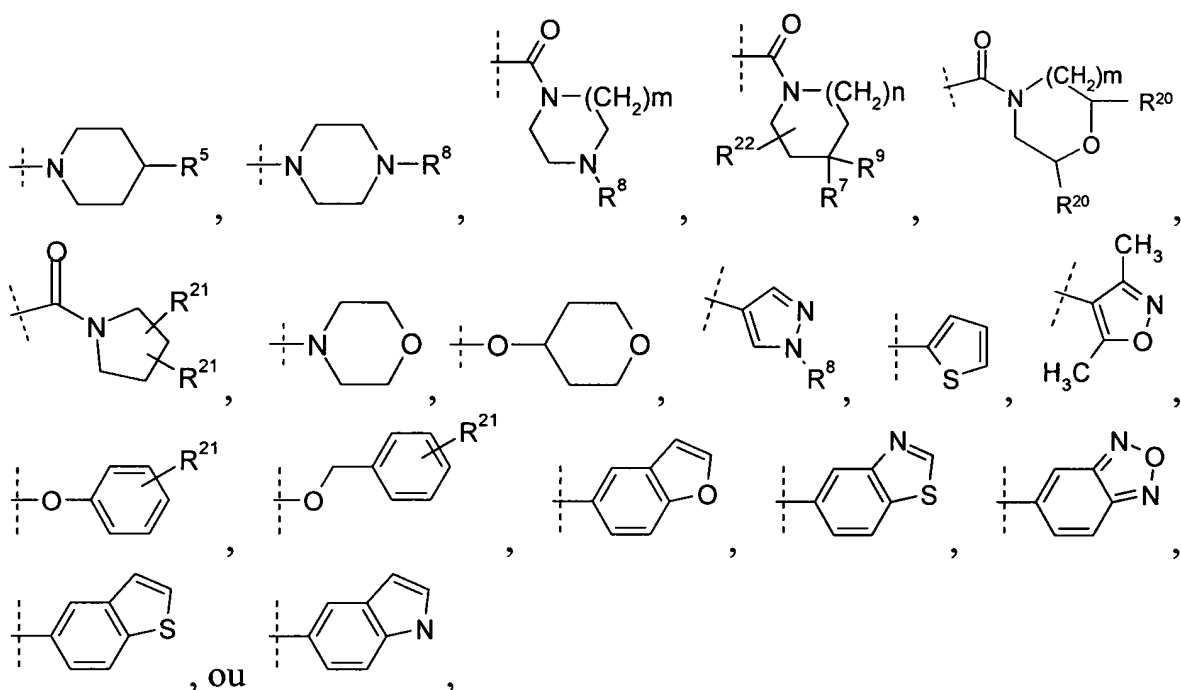
R^2 é -H, -halogênio, -O-CH₃ (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), ou -CH₃ (opcionalmente substituído por de um a três halogênios);

R^3 é -H ou -halogênio;

15 R^4 é

-OH, -halogênio, -ciano, $-(C_1-C_4)$ alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), $-(C_1-C_6)$ alcóxi (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), -SCF₃, -C(O)O $-(C_1-C_4)$ alquila, -O-CH₂-C(O)NH₂, $-(C_3-C_8)$ cicloalquila, -O-fenil-C(O)O $-(C_1-C_4)$ alquila, -CH₂-fenila, -NHSO₂- $-(C_1-C_4)$ alquila, -NHSO₂-fenil(R^{21})(R^{21}), $-(C_1-C_4)$ alquil-C(O)N(R^{10})(R^{11}), -C(O)N(R^{10})(R^{11}),

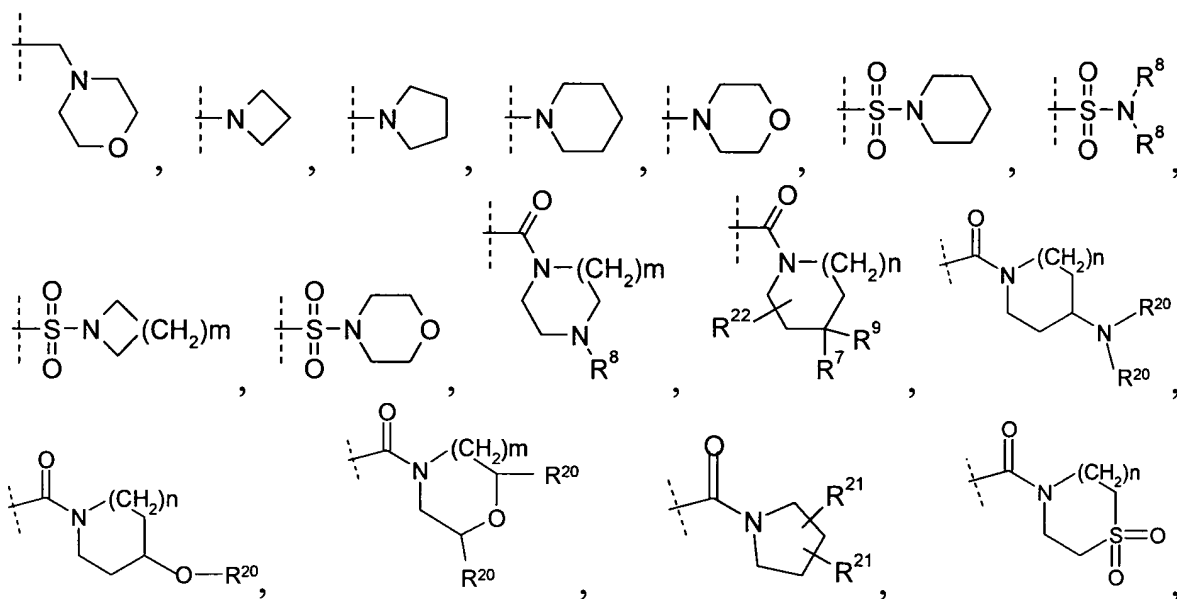


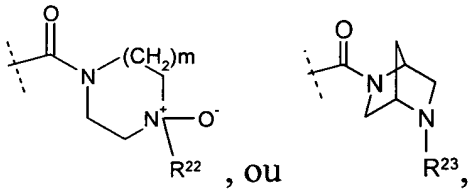


em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição R^4 na fórmula I; em que m é 1, 2, ou 3; em que n é 0, 1, ou 2, e em que quando n é 0, então " $(\text{CH}_2)_n$ " é uma ligação;

R^5 é

- 5 -H, -halogênio, -OH, -CN, $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquila, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquila, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), $-\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquila, $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^8)$, -fenil(R^{21})(R^{21}), $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cicloalquila,





em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição indicada por R^5 ;

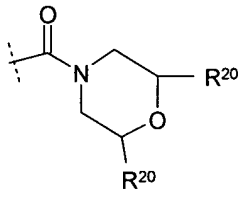
em que m é 1, 2, ou 3;

em que n é 0, 1, ou 2, e em que quando n é 0, então " $(CH_2)n$ " é

5 uma ligação;

R^6 é

-H, -halogênio, -CN, $-(C_1-C_4)$ alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), $-O-(C_1-C_4)$ alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), ou



10

R^7 é

-H, -halogênio, ou $-(C_1-C_4)$ alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios); R^8 é, independentemente em cada ocorrência,

-H, $-(C_1-C_6)$ alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios),

15

$-C(O)(C_1-C_6)$ alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), $-C(O)-(C_3-C_8)$ cicloalquila, $-S(O_2)-(C_3-C_8)$ cicloalquila ou $-S(O_2)-(C_1-C_3)$ alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R^9 é -H ou -halogênio;

20

R^{10} e R^{11} são, cada um, independentemente

-H ou $-(C_1-C_4)$ alquila, ou R^{10} e R^{11} considerados em conjunto com o nitrogênio a que estão ligados formam piperidinila, piperazinila, ou pirrolidinila;

R^{20} é, independentemente em cada ocorrência, -H, ou $-(C_1-C_3)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R^{21} é, independentemente em cada ocorrência, -H, -halogênio, ou $-(C_1-C_3)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

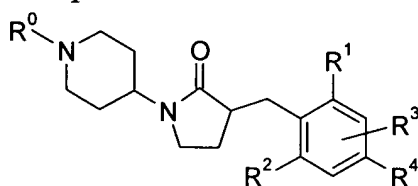
5 R^{22} é, independentemente em cada ocorrência, -H ou $-(C_1-C_6)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios); e

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

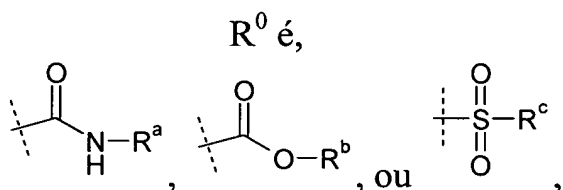
A presente invenção proporciona compostos de fórmula I que
 10 são úteis como inibição potente e seletiva de 11- β -HSD1. A presente invenção proporciona adicionalmente uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um veículo, diluente, ou excipiente farmacologicamente aceitável. Adicionalmente, a presente invenção proporciona um método para
 15 o tratamento de síndrome metabólica, e distúrbios relacionados, que compreende administrar, a um paciente em necessidade do mesmo, uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em uma concretização, a presente invenção proporciona
 20 compostos de Fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo como descrito detalhadamente acima. Embora todos os compostos da presente invenção sejam úteis, determinados compostos são particularmente interessantes e são preferidos. As listagens a seguir apresentam vários grupos de compostos preferidos.

25 Em outra concretização, a invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela fórmula



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que

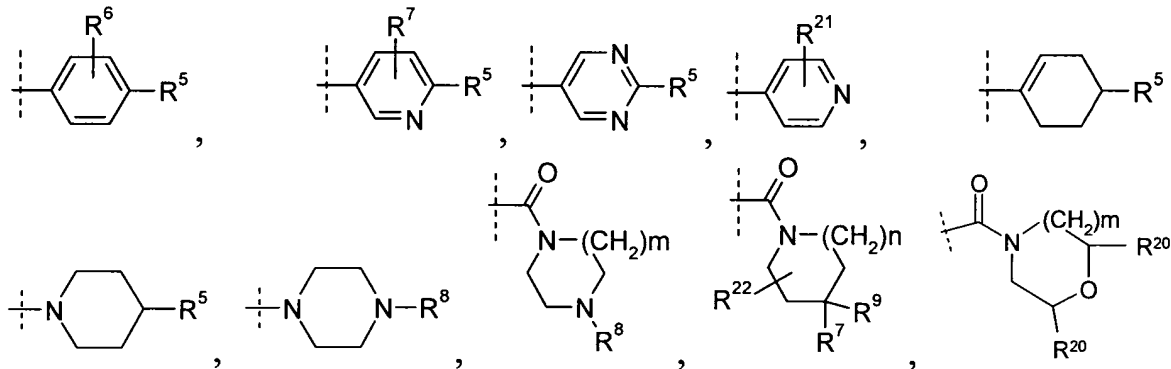


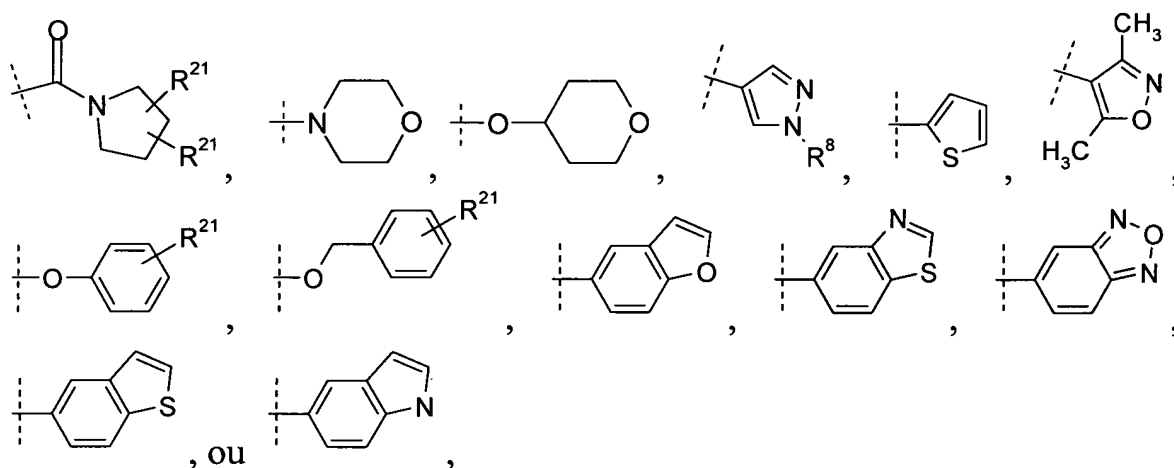
em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição R^0 na fórmula I;

- 5 R^a é $-(C_1-C_6)$ alquila, $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, ou fenila;
 R^b é $-(C_1-C_6)$ alquila; $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, ou fenila;
 R^c é $-(C_1-C_6)$ alquila; $-(C_3-C_6)$ cicloalquila, ou fenila;
 R^1 é -H, -halogênio, -O-CH₃ (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), ou -CH₃ (opcionalmente substituído por de um a três halogênios);

10 R^2 é -H, -halogênio, -O-CH₃ (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), ou -CH₃ (opcionalmente substituído por de um a três halogênios); R^3 é -H ou -halogênio;

- R^4 é
- 15 -OH, -halogênio, -ciano, $-(C_1-C_4)$ alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), $-(C_1-C_6)$ alcóxi (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), -SCF₃, -C(O)O(C₁-C₄)alquila, -O-CH₂-C(O)NH₂, $-(C_3-C_8)$ cicloalquila, -O-fenil-C(O)O(C₁-C₄)alquila, -CH₂-fenila, -NHSO₂-(C₁-C₄)alquila, -NHSO₂-fenil(R^{21})(R^{21}), $-(C_1-C_4)$ alquil-C(O)N(R^{10})(R^{11}), -C(O)N(R^{10})(R^{11}),

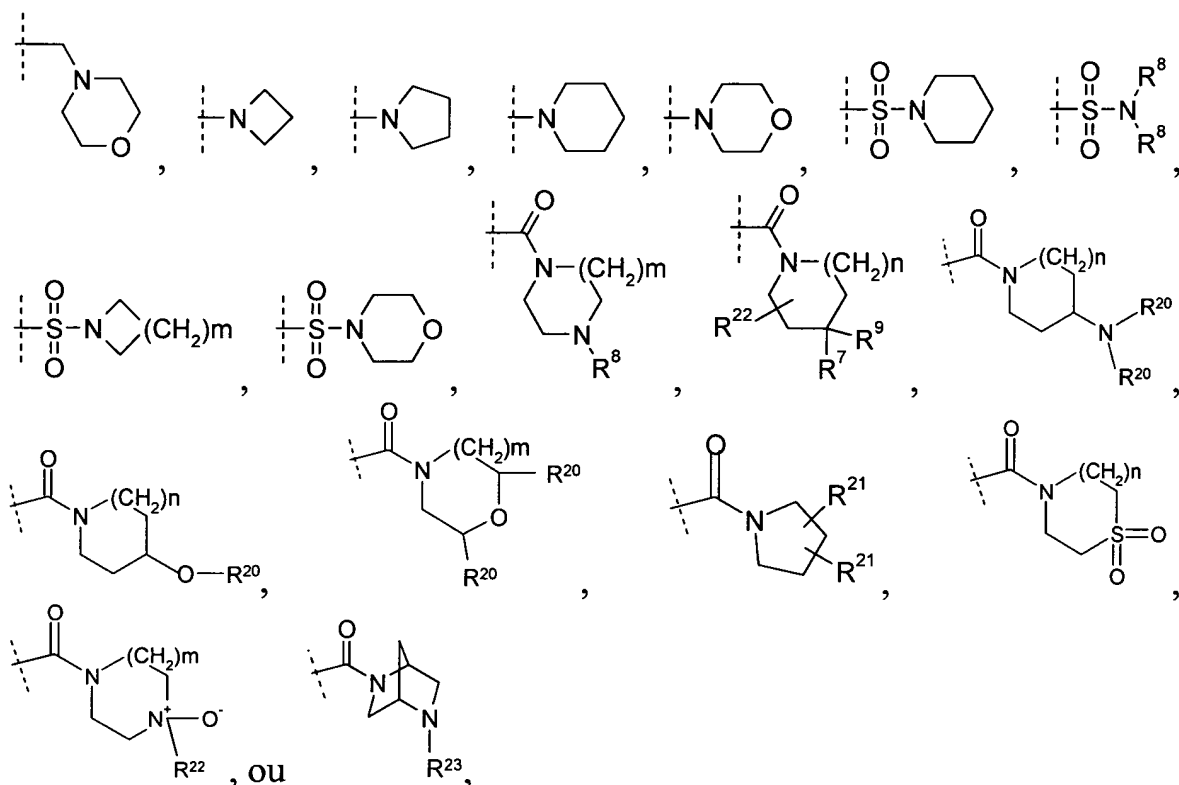




em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição R⁴ na fórmula I; em que m é 1, 2, ou 3; em que n é 0, 1, ou 2, e em que quando n é 0, então "(CH₂)ⁿ" é uma ligação;

R⁵ é

- 5 -H, -halogênio, -OH, -CN, -(C₁-C₄)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄)alquila, -C(O)-(C₁-C₄)alquila, -O-(C₁-C₄)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), -SO₂-(C₁-C₄)alquila, -N(R⁸)(R⁸), -fenil(R²¹)(R²¹), -C(O)-NH-(C₃-C₆)cicloalquila,



- 10 em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição indicada

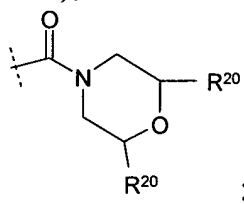
por R⁵;

em que m é 1, 2, ou 3;

em que n é 0, 1, ou 2, e em que quando n é 0, então "(CH₂)n" é uma ligação;

5 R⁶ é

-H, -halogênio, -CN, -(C₁-C₄)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), -O-(C₁-C₄)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), ou



R⁷ é

10 -H, -halogênio, ou -(C₁-C₄)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios); R⁸ é, independentemente em cada ocorrência,

-H, -(C₁-C₆)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios),

15 -C(O)(C₁-C₆)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios),

-C(O)-(C₃-C₈)cicloalquila, -S(O₂)-(C₃-C₈)cicloalquila ou

-S(O₂)-(C₁-C₃)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R⁹ é -H ou -halogênio;

20 R¹⁰ e R¹¹ são, cada um, independentemente

-H ou -(C₁-C₄)alquila, ou R¹⁰ e R¹¹ considerados em conjunto com o nitrogênio a que estão ligados formam piperidinila, piperazinila, ou pirrolidinila;

25 R²⁰ é, independentemente em cada ocorrência, -H, ou -(C₁-C₃)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

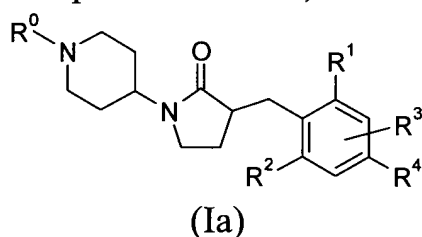
R²¹ é, independentemente em cada ocorrência, -H, -halogênio,

ou $-(C_1-C_3)$ alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

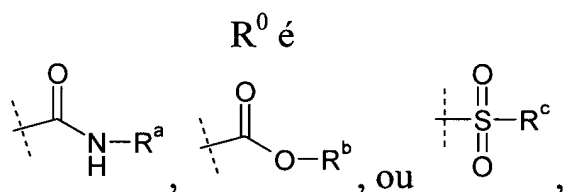
R^{22} é, independentemente em cada ocorrência, $-H$ ou $-(C_1-C_6)$ alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios); e

5 R^{23} é, independentemente em cada ocorrência, $-H$, $-(C_1-C_4)$ alquila, ou $-C(O)O-(C_1-C_4)$ alquila.

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



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que



10 em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição R^0 na fórmula Ia;

R^a é $-(C_1-C_3)$ alquila;

R^b é $-(C_1-C_3)$ alquila;

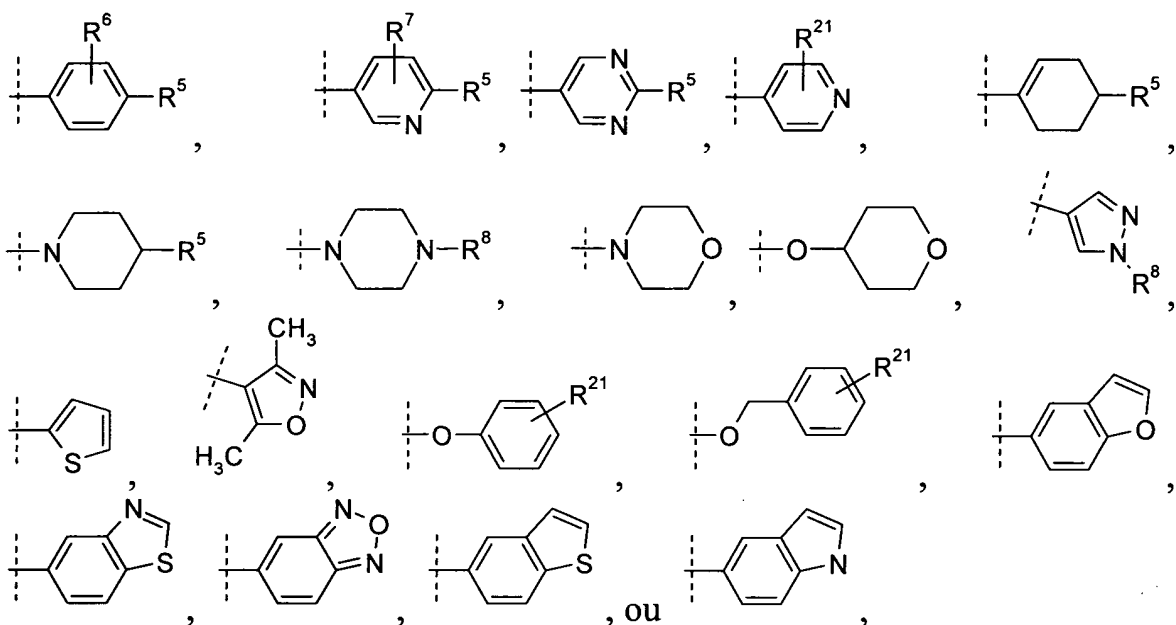
R^c é $-(C_1-C_3)$ alquila;

15 R^1 é -halogênio; R^2 é -halogênio; R^3 é $-H$ ou -halogênio;

R^4 é

-OH, -halogênio, -ciano, $-(C_1-C_4)$ alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), $-(C_1-C_6)$ alcóxi (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), $-SCF_3$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ alquila, $-O-CH_2-C(O)NH_2$, $-(C_3-C_8)$ cicloalquila, $-O-fenil-C(O)O-(C_1-C_4)$ alquila, $-CH_2-fenil$, $-NHSO_2-(C_1-C_4)$ alquila, $-NHSO_2-fenil(R^{21})(R^{21})$, $-(C_1-C_4)$ alquil- $C(O)N(R^{10})(R^{11})$,

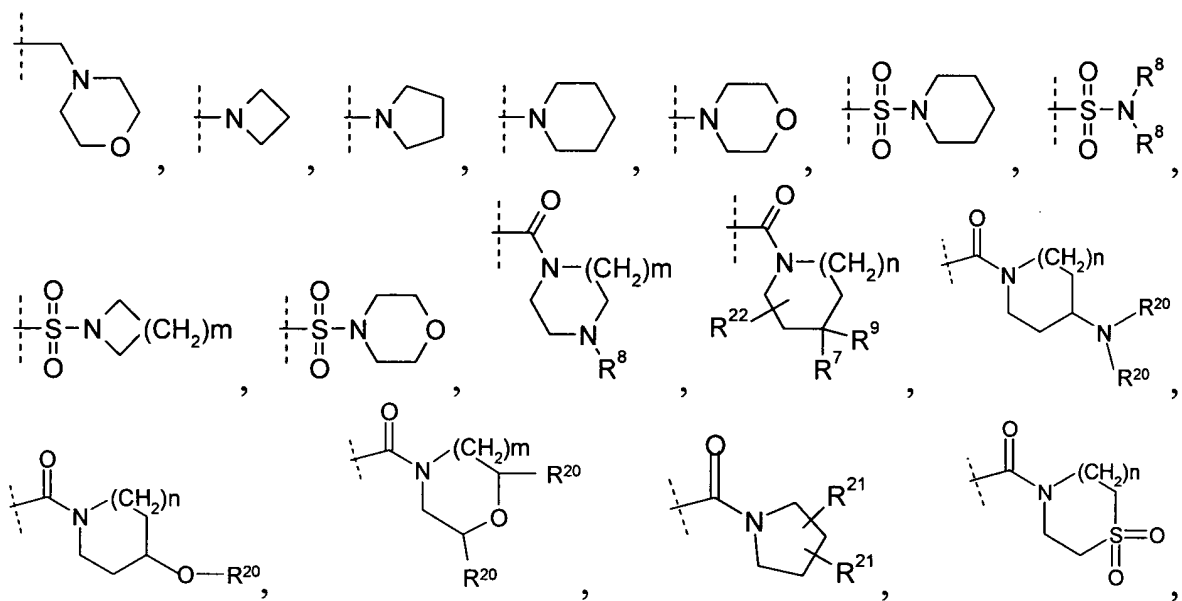
20

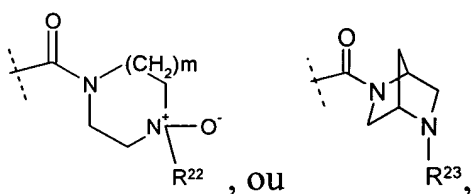


em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição R^4 na fórmula Ia;

R^5 é

- 5 -H, -halogênio, -OH, -CN, $-(C_1-C_4)$ alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ alquila, $-C(O)-(C_1-C_4)$ alquila, $-O-(C_1-C_4)$ alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), $-SO_2-(C_1-C_4)$ alquila, $-N(R^8)(R^8)$, $-fenil(R^{21})(R^{21})$, $-C(O)-NH-(C_3-C_6)$ cicloalquila,





em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição indicada por R^5 ;

em que m é 1, 2, ou 3;

em que n é 0, 1, ou 2, e em que quando n é 0, então " $(CH_2)_n$ " é

5 uma ligação;

R^6 é

-H, -halogênio, -CN, ou $-(C_1-C_4)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R^7 é

10 -H, -halogênio, ou $-(C_1-C_4)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R^8 é, independentemente em cada ocorrência,

-H, $-(C_1-C_6)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios),

15 $-C(O)(C_1-C_6)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios),

$-C(O)-(C_3-C_8)$ cicloalquila ou $-S(O_2)-(C_1-C_3)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R^9 é -H ou -halogênio;

20 R^{20} é, independentemente em cada ocorrência, -H, ou $-(C_1-C_3)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

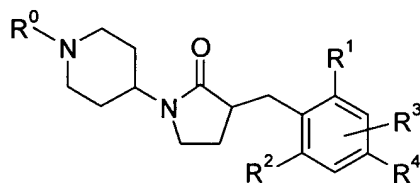
R^{21} é, independentemente em cada ocorrência, -H, -halogênio, ou $-(C_1-C_3)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R^{22} é, independentemente em cada ocorrência, -H ou $-(C_1-C_3)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios); e

25 R^{23} é, independentemente em cada ocorrência, -H, $-(C_1-$

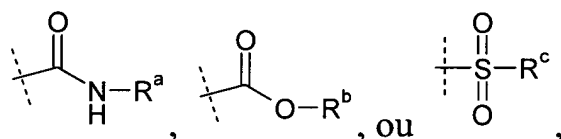
C₃)alquila, ou -C(O)O-(C₁-C₄)alquila.

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



(Ia)

5 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que R⁰ é



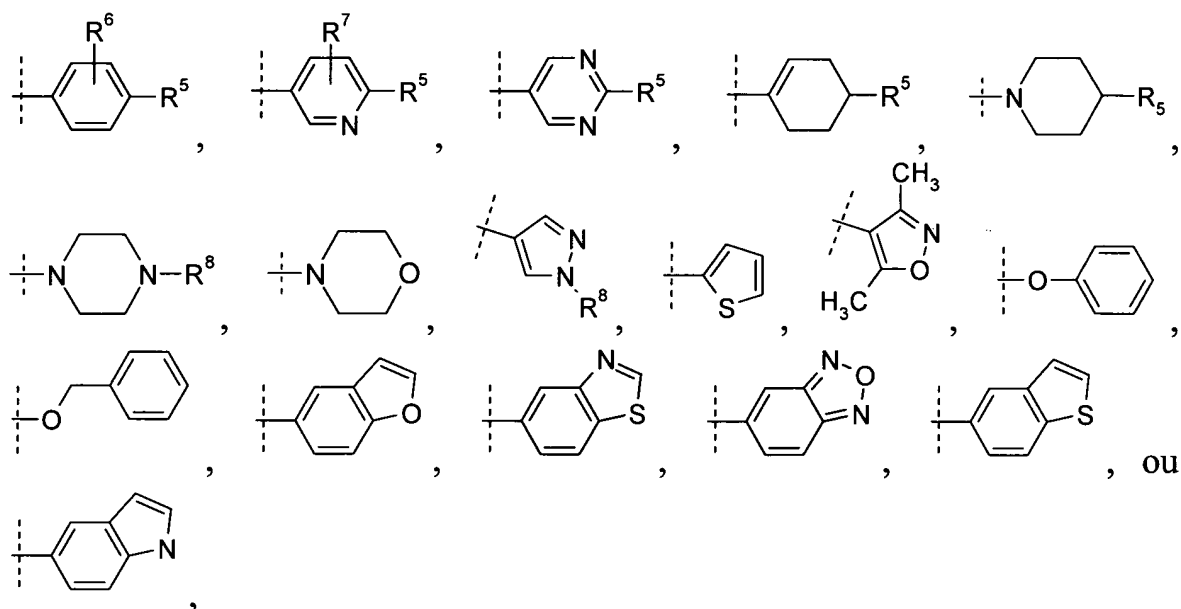
em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição R⁰ na fórmula Ia;

R^a é -(C₁-C₃)alquila; R^b é -(C₁-C₃)alquila; R^c é -(C₁-C₃)alquila;

R¹ é -cloro, -flúor, ou -bromo; R² é -cloro, -flúor, ou -bromo;

10 R³ é -H ou -halogênio;

R⁴ é

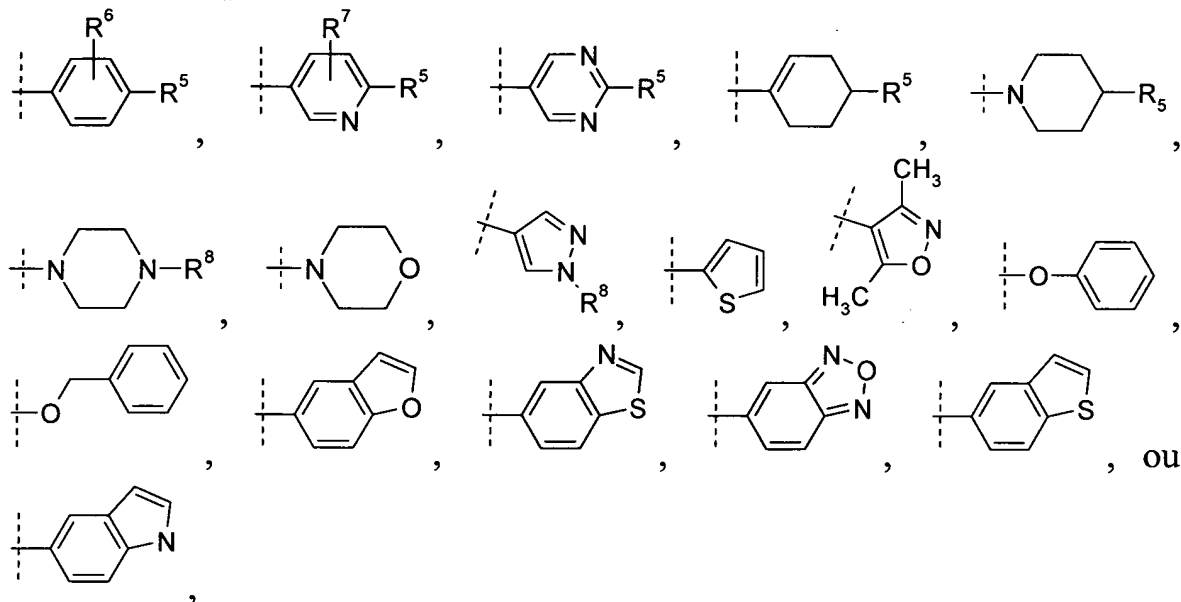


em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição R⁴ na fórmula Ia;

R⁵ é

15 -H, -halogênio, -OH, -CN, -(C₁-C₄)alquila(opcionalmente

substituído por de 1 a 3 halogênios), $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ alquila, $-C(O)-(C_1-C_4)$ alquila, $-O-(C_1-C_4)$ alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), $-SO_2-(C_1-C_4)$ alquila, $-N(R^8)(R^8)$, $-fenil(R^{21})(R^{21})$, $-C(O)-NH-(C_3-C_6)$ cicloalquila,



5 em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição indicada por R^5 ;

em que m é 1, 2, ou 3;

R^6 é

10 $-H$, $-$ halogênio, $-CN$, ou $-(C_1-C_4)$ alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R^7 é

$-H$, $-$ halogênio, ou $-(C_1-C_4)$ alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R^8 é, independentemente em cada ocorrência,

15 $-H$, $-(C_1-C_6)$ alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios),

$-C(O)(C_1-C_6)$ alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios),

$-C(O)-(C_3-C_8)$ cicloalquila ou $-S(O_2)-(C_1-$

20 $C_3)$ alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R^9 é -H ou -halogênio;

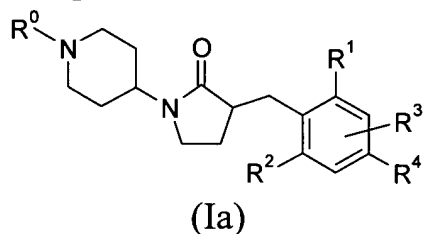
R^{20} é, independentemente em cada ocorrência, -H, ou -(C₁-C₃)alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R^{21} é, independentemente em cada ocorrência, -H, -halogênio, ou -(C₁-C₃)alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

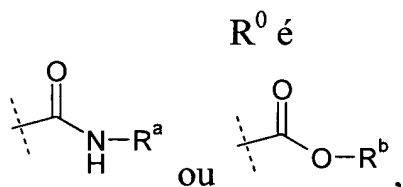
R^{22} é, independentemente em cada ocorrência, -H ou -(C₁-C₃)alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios); e

R^{23} é, independentemente em cada ocorrência, -H, -(C₁-C₃)alquila, ou -C(O)O-(C₁-C₄)alquila.

10 Em outra concretização a invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela fórmula Ia;



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que



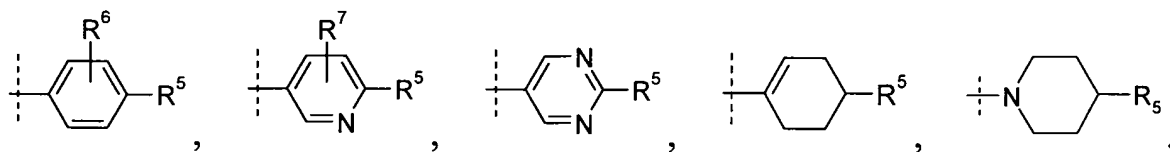
em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição R^0 na fórmula Ia;

R^a é -(C₁-C₃)alquila; R^b é -(C₁-C₃)alquila; R^c é -(C₁-C₃)alquila;

R^1 é -cloro, -flúor, ou -bromo; R^2 é -cloro, -flúor, ou -bromo;

R^3 é -H ou -halogênio;

R^4 é



em que m é 1, 2, ou 3;

R^6 é

-H, -halogênio, -CN, ou $-(C_1-C_4)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

5

R^7 é

-H, -halogênio, ou $-(C_1-C_4)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R^8 é, independentemente em cada ocorrência,

10

-H, $-(C_1-C_6)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios),

$-C(O)(C_1-C_6)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios),

$-C(O)-(C_3-C_8)$ cicloalquila ou $-S(O_2)-(C_1-C_3)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

15

R^9 é -H ou -halogênio;

R^{20} é, independentemente em cada ocorrência, -H, ou $-(C_1-C_3)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

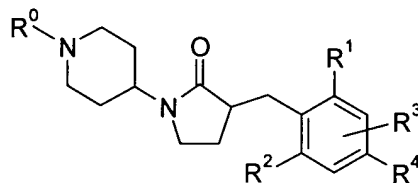
R^{21} é, independentemente em cada ocorrência, -H, -halogênio, ou $-(C_1-C_3)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

20

R^{22} é, independentemente em cada ocorrência, -H ou $-(C_1-C_3)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios); e

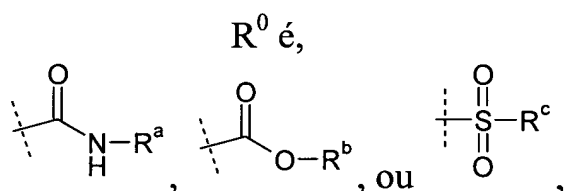
R^{23} é, independentemente em cada ocorrência, -H, $-(C_1-C_3)$ alquila, ou $-C(O)O-(C_1-C_4)$ alquila.

25 Em outra concretização, a invenção proporciona um composto representado estruturalmente pela fórmula Ia;



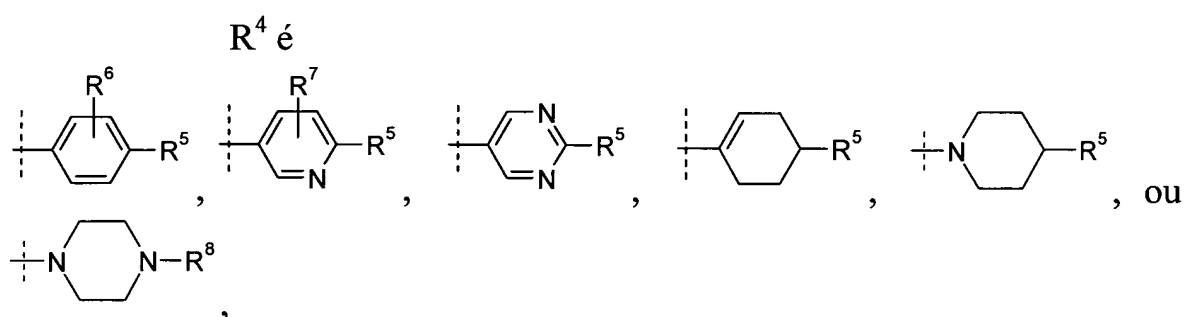
(Ia)

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que



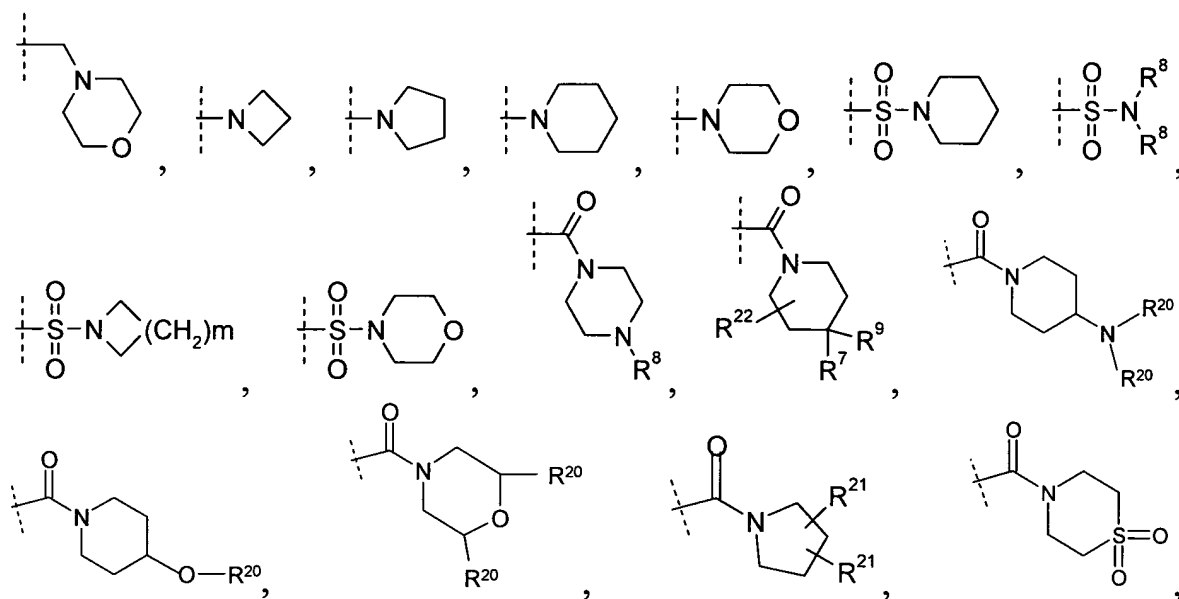
em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição R^0 na fórmula Ia;

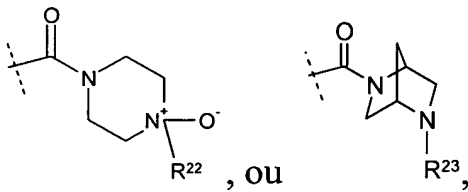
- 5 R^a é $-(C_1-C_3)$ alquila; R^b é $-(C_1-C_3)$ alquila; R^c é $-(C_1-C_3)$ alquila;
 R^1 é -cloro, -flúor, ou -bromo; R^2 é -cloro, -flúor, ou -bromo;
 R^3 é -H ou -halogênio;



em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição R^4 na fórmula Ia;

- 10 R^5 é
 -H, -halogênio, $-(C_1-C_4)$ alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ alquila, $-C(O)-(C_1-C_4)$ alquila, $-O-(C_1-C_4)$ alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), $-SO_2-(C_1-C_4)$ alquila, $-N(R^8)(R^8)$,





em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição indicada por R^5 ;

em que m é 1, 2, ou 3;

R^6 é

5 -H, -halogênio, -CN, ou $-(C_1-C_4)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R^7 é

-H, -halogênio, ou $-(C_1-C_4)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

10 R^8 é, independentemente em cada ocorrência,

-H, $-(C_1-C_6)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios),

$-C(O)(C_1-C_6)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios),

15 $-C(O)-(C_3-C_8)$ cicloalquila ou $-S(O_2)-(C_1-C_3)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R^9 é -H ou -halogênio;

R^{20} é, independentemente em cada ocorrência, -H, ou $-(C_1-C_3)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

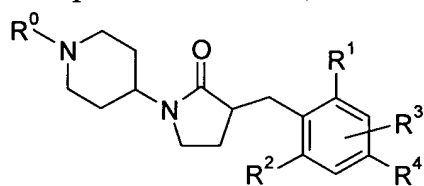
20 R^{21} é, independentemente em cada ocorrência, -H, -halogênio, ou $-(C_1-C_3)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R^{22} é, independentemente em cada ocorrência, -H ou $-(C_1-C_3)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios); e

25 R^{23} é, independentemente em cada ocorrência, -H, $-(C_1-C_3)$ alquila, ou $-C(O)O-(C_1-C_4)$ alquila.

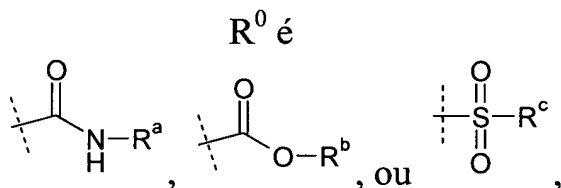
Em outra concretização a invenção proporciona um composto

representado estruturalmente pela fórmula Ia;



(Ia)

ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que



em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição R^0 na fórmula Ia;

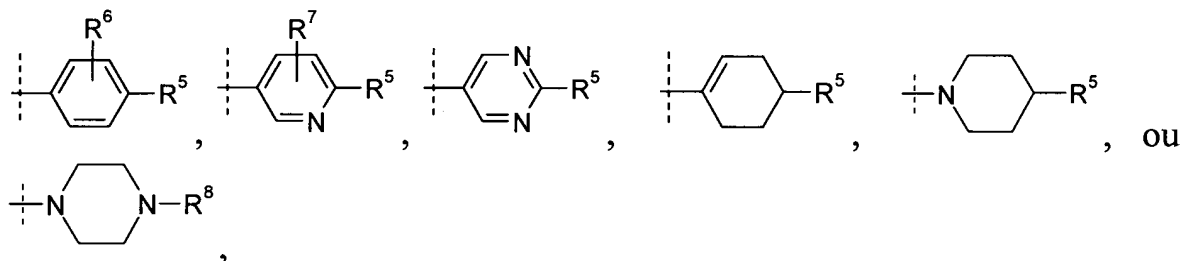
5

R^a é $-(C_1-C_3)$ alquila; R^b é $-(C_1-C_3)$ alquila; R^c é $-(C_1-C_3)$ alquila;

R^1 é -cloro, -flúor, ou -bromo; R^2 é -cloro, -flúor, ou -bromo;

R^3 é -H ou -halogênio;

R^4 é

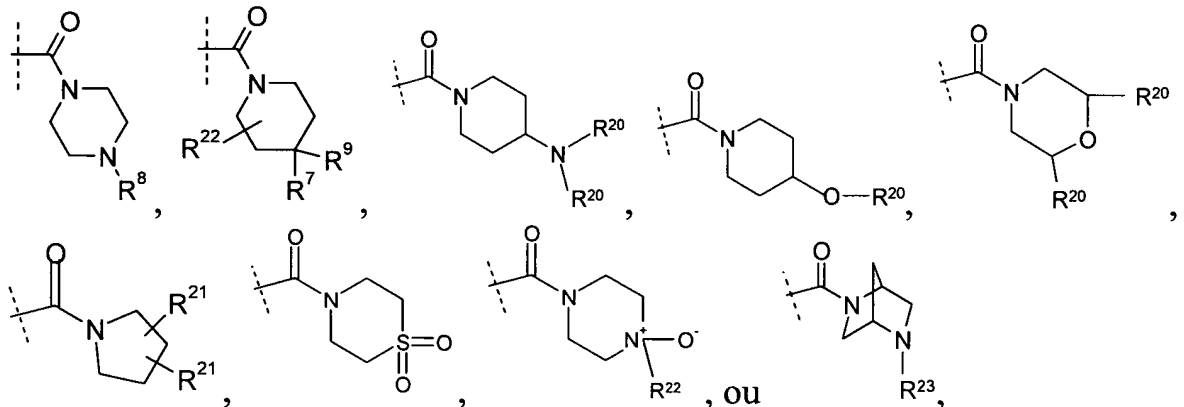


10

em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição R^4 na fórmula Ia;

R^5 é

-halogênio,



em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição indicada por R⁵;

R⁶ é

-H, -halogênio, -CN, ou -(C₁-C₄)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R⁷ é

-H, -halogênio, ou -(C₁-C₄)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R⁸ é, independentemente em cada ocorrência,

-H, -(C₁-C₆)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios),

-C(O)(C₁-C₆)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios),

-C(O)-(C₃-C₈)cicloalquila ou -S(O₂)-(C₁-C₃)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R⁹ é -H ou -halogênio;

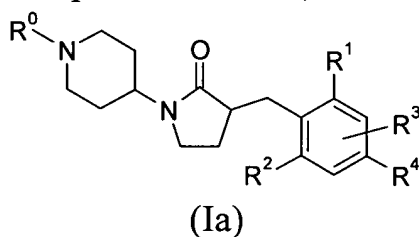
R²⁰ é, independentemente em cada ocorrência, -H, ou -(C₁-C₃)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R²¹ é, independentemente em cada ocorrência, -H, -halogênio, ou -(C₁-C₃)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

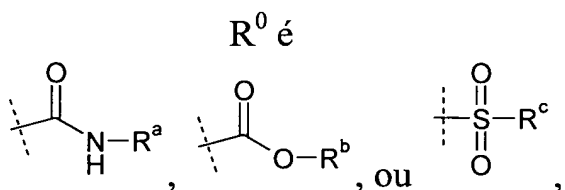
R²² é, independentemente em cada ocorrência, -H ou -(C₁-C₃)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios); e

R²³ é, independentemente em cada ocorrência, -H, -(C₁-C₃)alquila, ou -C(O)O-(C₁-C₄)alquila.

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

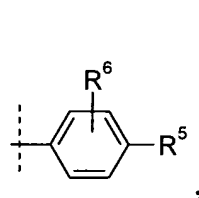


ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que

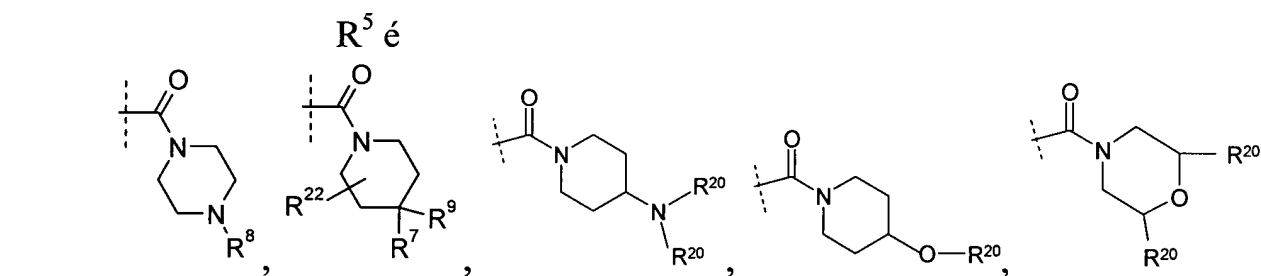


em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição R^0 na fórmula Ia;

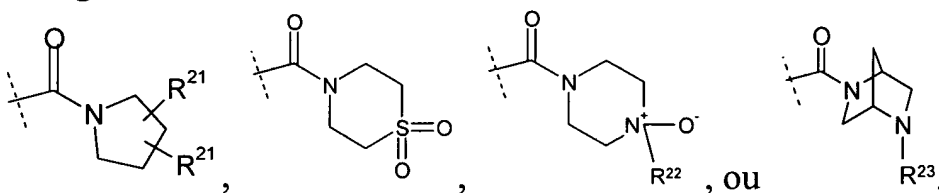
- 5 R^a é $-(C_1-C_3)$ alquila; R^b é $-(C_1-C_3)$ alquila; R^c é $-(C_1-C_3)$ alquila;
 R^1 é -cloro, -flúor, ou -bromo; R^2 é -cloro, -flúor, ou -bromo;
 R^3 é -H ou -halogênio;



em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição R^4 na fórmula Ia;



-halogênio,



em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição indicada por R^5 ;

- 15 R^6 é
 -H, -halogênio, -CN, ou $-(C_1-C_4)$ alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R^7 é

-H, -halogênio, ou $-(C_1-C_4)$ alquila(opcionalmente substituído

por de 1 a 3 halogênios);

R^8 é, independentemente em cada ocorrência,

-H, $-(C_1-C_6)$ alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios),

5 $-C(O)(C_1-C_6)$ alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios),

$-C(O)-(C_3-C_8)$ cicloalquila ou $-S(O_2)-(C_1-C_3)$ alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R^9 é -H ou -halogênio;

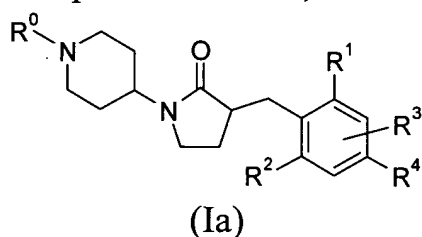
10 R^{20} é, independentemente em cada ocorrência, -H, ou $-(C_1-C_3)$ alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R^{21} é, independentemente em cada ocorrência, -H, -halogênio, ou $-(C_1-C_3)$ alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

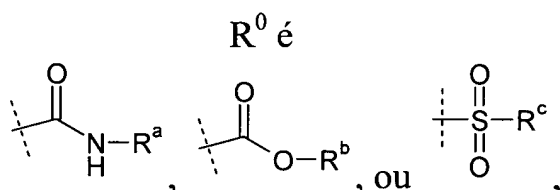
15 R^{22} é, independentemente em cada ocorrência, -H ou $-(C_1-C_3)$ alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios); e

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

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



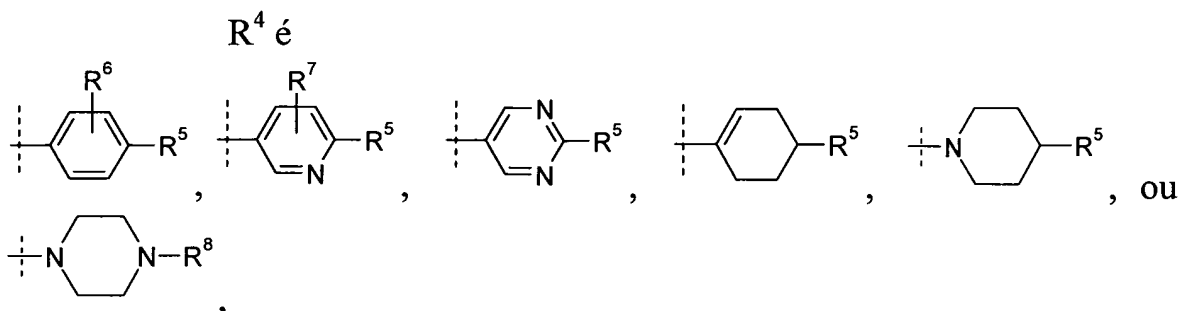
20 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que



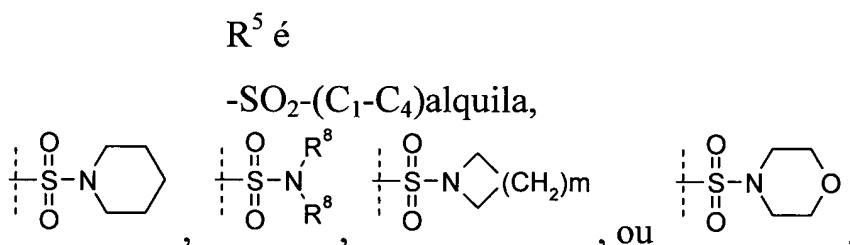
em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição R^0 na fórmula Ia;

R^a é $-(C_1-C_3)$ alquila; R^b é $-(C_1-C_3)$ alquila; R^c é $-(C_1-C_3)$ alquila;

R^1 é -cloro, -flúor, ou -bromo; R^2 é -cloro, -flúor, ou -bromo;
 R^3 é -H ou -halogênio;



em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição R^4 na
 5 fórmula Ia;



em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição indicada
 por R^5 ; em que m é 1, 2, ou 3;

10 R^6 é

-H, -halogênio, -CN, ou -(C₁-C₄)alquila(opcionalmente
 substituído por de 1 a 3 halogênios);

R^7 é

-H, -halogênio, ou -(C₁-C₄)alquila(opcionalmente substituído
 15 por de 1 a 3 halogênios); e

R^8 é, independentemente em cada ocorrência,
 -H, -(C₁-C₆)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3
 halogênios),

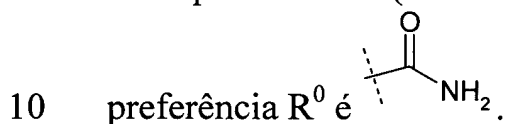
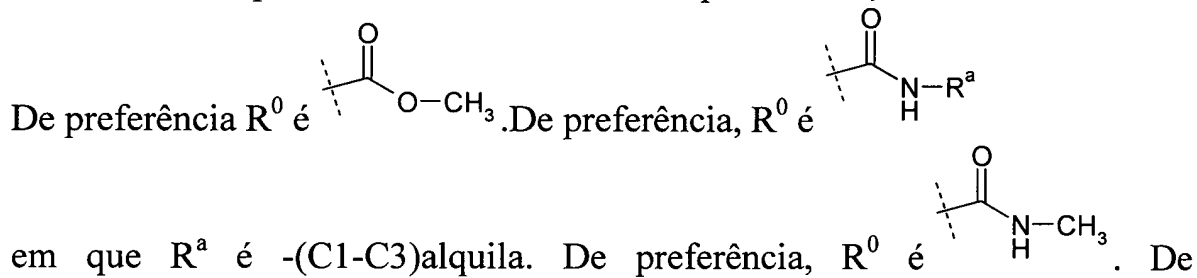
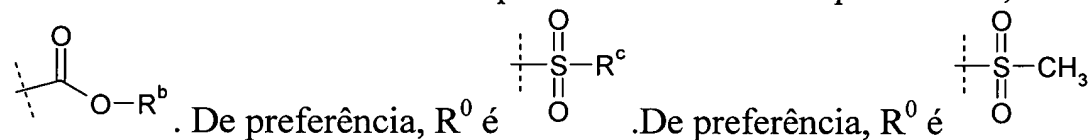
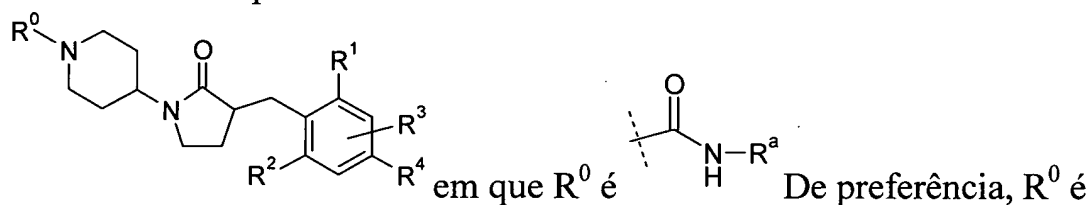
-C(O)(C₁-C₆)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3
 20 halogênios),

-C(O)-(C₃-C₈)cicloalquila ou -S(O₂)-(C₁-
 C₃)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios).

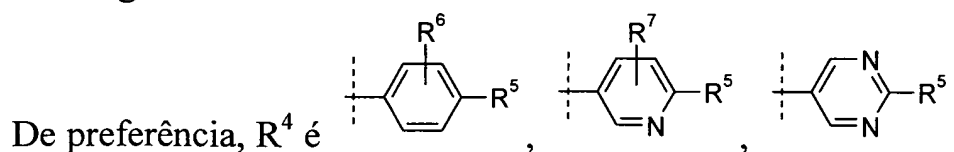
Proporciona-se outras concretizações da invenção, em que

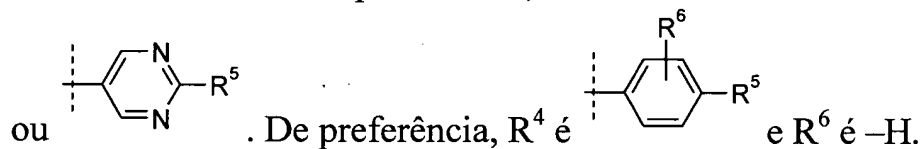
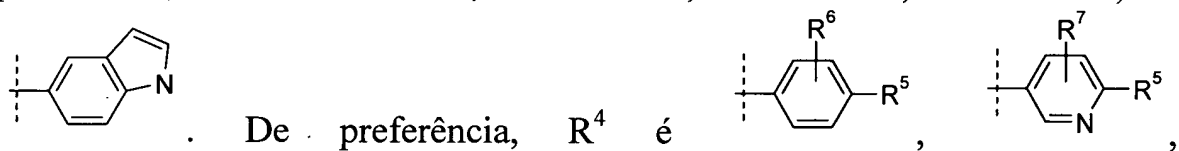
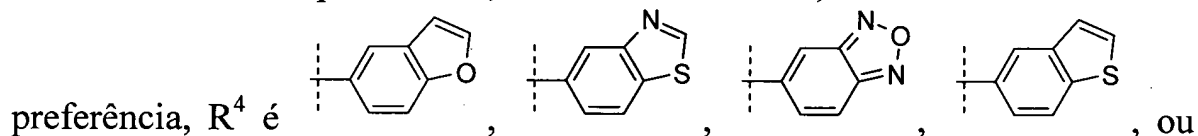
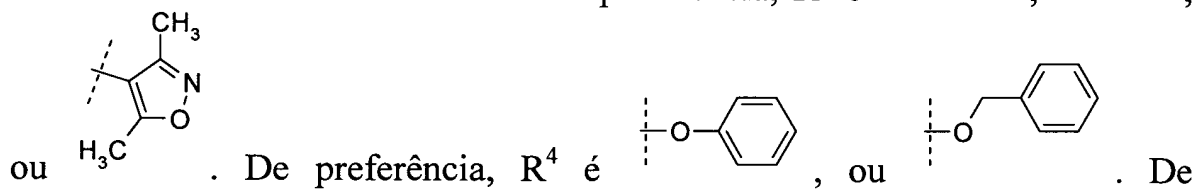
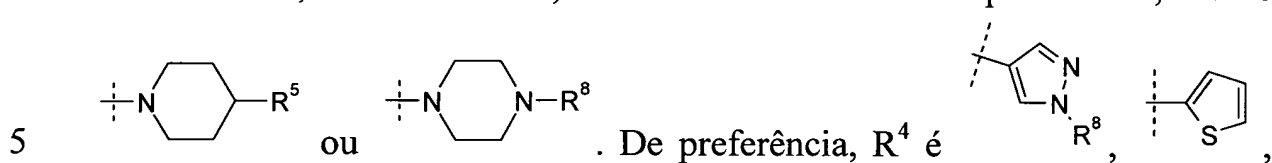
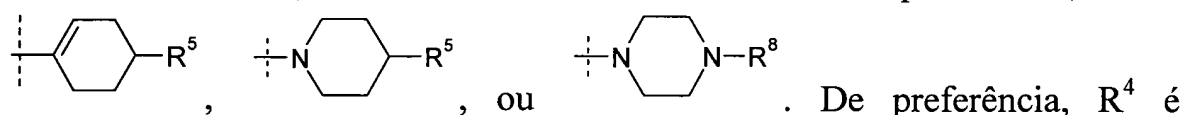
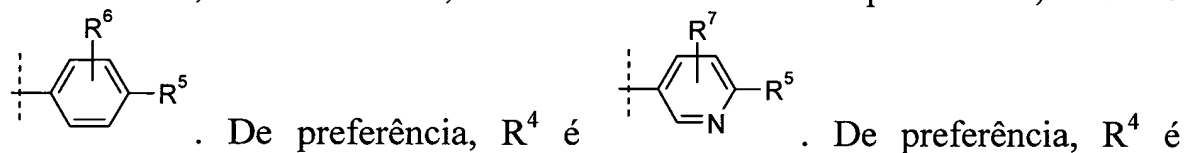
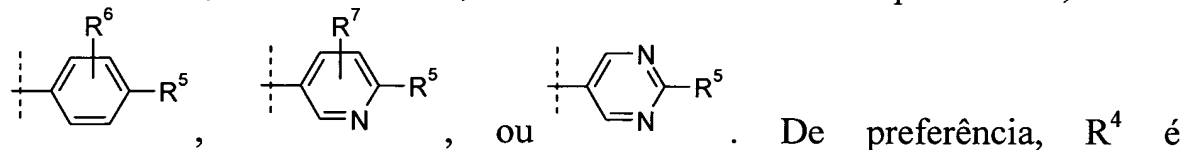
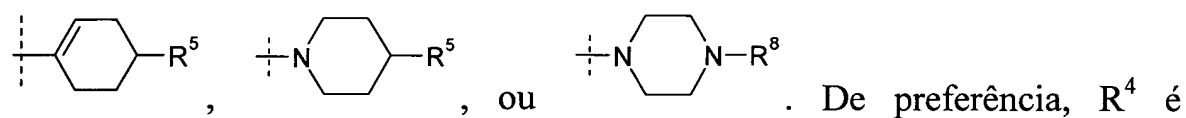
cada uma das concretizações descritas acima é ainda mais estreitada como descrito nas referências a seguir. Especificamente, cada uma das preferências abaixo é combinada independentemente com cada uma das concretizações acima, e a combinação particular proporciona outra concretização em que a variável indicada na preferidos é estreitada de acordo com a preferência.

De preferência, concretizações da invenção são representadas estruturalmente pela fórmula:

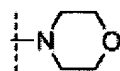
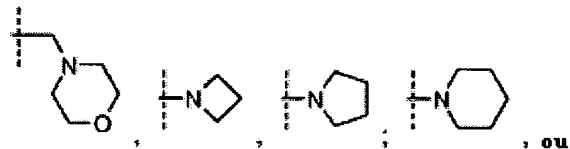


De preferência, R^1 é -halogênio. De preferência, R^1 é -CH₃. De preferência, R^1 é -cloro, -flúor, ou -bromo. De preferência, R^1 é -cloro. De preferência, R^1 é -flúor. De preferência, R^1 é -bromo. De preferência, R^2 é -halogênio. De preferência, R^2 é -CH₃. De preferência, R^2 é -cloro, -flúor, ou -bromo. De preferência, R^2 é -cloro. De preferência, R^2 é -flúor. De preferência, R^2 é -bromo. De preferência, R^1 é -cloro e R^2 é -cloro. De preferência, R^3 é -H. De preferência, R^3 é -halogênio. De preferência, R^1 e R^2 são cloro, e R^3 é hidrogênio.

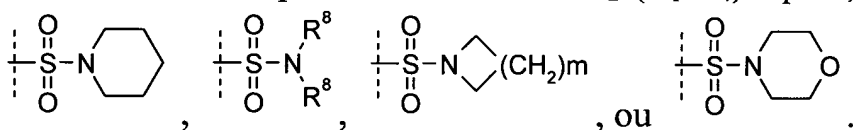




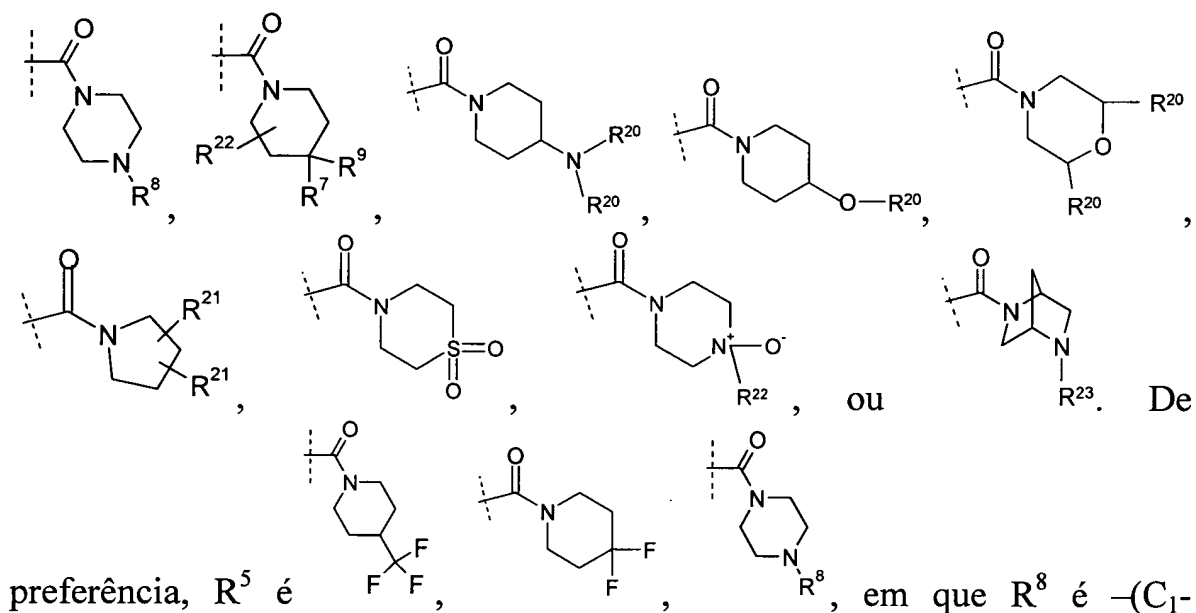
10 De preferência R⁵ é -N(R⁸)(R⁸),



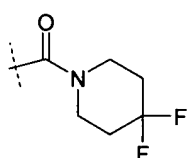
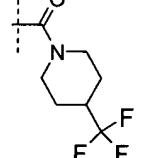
De preferência, R⁵ é -SO₂-(C₁-C₄)alquila,



De preferência, R⁵ é halogênio,



(C_3) alquila (opcionalmente substituída com 1 a 3 halogênios), ou

De preferência, R^5 é . De preferência, R^5 é . De preferência, R^5 é Halogênio. De preferência, R^5 é cloro ou flúor. De preferência, R^6 é -H. De preferência, R^6 é -halogênio. De preferência, R^6 é $-(C_1-C_4)$ alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios). De preferência, R^7 é -H. De preferência, R^7 é -halogênio, ou $-(C_1-C_4)$ alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios). De preferência, R^7 é -halogênio. De preferência, R^7 é $-(C_1-C_4)$ alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios). De preferência, R^8 é, independentemente em cada ocorrência, -H. De preferência, R^8 é, independentemente em cada ocorrência, $-(C_1-C_3)$ alquila. De preferência, R^8 é, independentemente em cada ocorrência, $-CH_3$. De preferência, R^9 é -H. De preferência, R^9 é -halogênio. De preferência, R^7 é -flúor e R^9 é -flúor.

Uma concretização preferida da invenção compreende compostos da fórmula metil éster 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- $[(R)-3-(3,5\text{-dicloro-4'}$ -

fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico. Uma concretização adicional da invenção compreende preparações de intermediários inéditos aqui descritos que são úteis para preparar os inibidores de 11- β -HSD1 de acordo com fórmula I e as concretizações aqui descritas.

- 5 Uma concretização adicional da invenção compreende as preparações de intermediários inéditos aqui descritos que são úteis para preparar metil éster 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 e metilamida do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-
10 il]-piperidina-1-carboxílico ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Pacientes com diabetes de tipo 2 freqüentemente desenvolvem "resistência à insulina" que resulta em homeostase anormal da glicose e hiperglicemia, levando a morbidez incrementada e mortalidade prematura. Homeostase anormal da glicose está associada com obesidade, hipertensão, e
15 alterações no metabolismo dos lipídeos, lipoproteínas, e apolipoproteínas. Diabéticos de tipo 2 encontram-se em risco maior de desenvolver complicações cardiovasculares, p. ex., aterosclerose, doença coronariana, acidente vascular, doença vascular periférica, hipertensão, nefropatia, neuropatia, e retinopatia. Portanto, o controle terapêutico da homeostase da
20 glicose, metabolismo dos lipídeos, obesidade, e hipertensão são importantes no controle e tratamento de diabetes melito. Muitos pacientes que apresentam resistência à insulina, mas que não desenvolveram diabetes de tipo 2. também encontram-se em risco de desenvolver "Síndrome X" ou "Síndrome metabólica". Síndrome metabólica é caracterizada por resistência à insulina
25 juntamente com obesidade anormal, hiperinsulinemia, pressão sanguínea elevada, baixo teor de HDL, alto teor de VLDL, hipertensão, aterosclerose, doença coronária, e falha renal crônica. Estes pacientes encontram-se em risco incrementado de desenvolver as complicações cardiovasculares listadas acima, quer ou não venham a desenvolver diabetes melito observável.

Devido à inibição de 11- β -HSD1, os presentes compostos são úteis no tratamento de uma ampla faixa de condições e distúrbios em que a inibição de 11- β -HSD1 é benéfica. Estes distúrbios e condições são definidos aqui como "distúrbios diabéticos" e "distúrbios de síndrome metabólica".

5 Alguém com prática na técnica é capaz de identificar "distúrbios diabéticos" e "distúrbios da síndrome metabólica" por meio do envolvimento da atividade de 11- β -HSD1 na patofisiologia do distúrbio, ou na resposta homeostática ao distúrbio. Assim, os compostos podem ser usados, por exemplo, para prevenir, tratar, ou aliviar doenças ou condições ou seqüelas ou sintomas
10 associados, de "distúrbios diabéticos" e "distúrbios da síndrome metabólica".

"Distúrbios diabéticos" e "distúrbios da síndrome metabólica" incluem, embora sem limitação, diabetes, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, hiperglicemia, hiperinsulinemia, descanso para células beta, função aperfeiçoada de células beta mediante a restauração da resposta de primeira
15 fase, hiperglicemia prandial, prevenção de apoptose, glicose prejudicada em jejum (IFG), síndrome metabólica, hipoglicemia, hiper-/hipocalemia, níveis normalizadores de glucagônio, relação LDL/HDL melhorada, redução do "beliscar", distúrbios da alimentação, perda de peso, síndrome do ovário policístico (PCOS), obesidade como uma consequência de diabetes, diabetes
20 auto-imune latente em adultos (LADA), insulite, transplante de ilhotas, diabetes pediátrico, diabetes gestacional, complicações diabéticas tardias, micro-/macroalbuminúria, nefropatia, retinopatia, neuropatia, úlceras do pé diabético, motilidade intestinal reduzida devida à administração de glucagônio, síndrome do intestino curto, antidiarréico, secreção gástrica
25 crescente, fluxo sanguíneo diminuído, disfunção erétil, glaucoma, estresse pós-cirúrgico, melhoramento de lesão de órgão tissular causada por reperfusão do fluxo sanguíneo após isquemia, lesão do coração isquêmico, insuficiência cardíaca, falha cardíaca congestiva, acidente vascular, infarto miocárdico, arritmia, morte prematura, anti-apoptose, cura de feridas,

tolerância prejudicada à glicose (IGT), síndromes de resistência à insulina, síndrome metabólica, síndrome X, hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, arteriosclerose incluindo aterosclerose, glucagonomas, pancreatite aguda, doenças cardiovasculares, hipertensão, hipertrofia cardíaca, distúrbios gastrintestinais, obesidade, diabetes, como uma consequência da obesidade, dislipidemia diabética, etc. Assim, a presente invenção também proporciona um método de tratamento de "distúrbios diabéticos" e "distúrbios da síndrome metabólica" ao mesmo tempo em que reduz ou elimina um ou mais dos efeitos secundários indesejados associados com os tratamentos correntes.

Adicionalmente, a presente invenção proporciona um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêutico do mesmo, ou uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêutico do mesmo, e um veículo, diluente, ou excipiente farmacêuticamente aceitável; para use na inibição da atividade de 11- β -HSD1; para uso na inibição de uma resposta celular mediada por atividade de 11- β -HSD1 em um mamífero; para uso na redução do nível glicêmico em um mamífero; para uso no tratamento de uma doença proveniente de excessiva atividade de 11- β -HSD1; para uso no tratamento diabético e outros distúrbios da síndrome metabólica em um mamífero; e para uso no tratamento de diabetes, síndrome metabólica, obesidade, hiperglicemia, arteriosclerose, doença do coração isquêmico, acidente vascular, neuropatia, e cura de feridas. Assim, os métodos desta invenção compreendem uma administração profilática e terapêutica de um composto de Fórmula I.

A presente invenção proporciona adicionalmente o uso de um composto de Fórmula I, ou de um sal farmacêutico do mesmo para a fabricação de uma droga para inibir a atividade de 11- β -HSD1; para a fabricação de uma droga para inibição da resposta celular mediada por atividade de 11- β -HSD1 em um mamífero; para a fabricação de uma

medicamento para reduzir o nível glicêmico em um mamífero; para a fabricação de um medicamento para tratar uma doença proveniente de excessiva atividade de 11- β -HSD1; para a fabricação de uma droga para tratar distúrbios diabéticos e outras da síndrome metabólica em um mamífero; e
5 para a fabricação de uma droga para prevenir ou tratar diabetes, síndrome metabólica, obesidade, hiperglicemia, aterosclerose, doença do coração isquêmico, acidente vascular, neuropatia, e cura inadequada de feridas.

A presente invenção proporciona adicionalmente um método de tratar condições resultantes de excessiva atividade de 11- β -HSD1 em um
10 mamífero; um método de inibir atividade de 11- β -HSD1 em um mamífero; um método de inibir uma resposta celular mediada por atividade de 11- β -HSD1 em um mamífero; um método de reduzir o nível glicêmico em um mamífero; um método de tratar distúrbios diabéticos e outras da síndrome metabólica em um mamífero; um método de prevenir ou tratar diabetes,
15 síndrome metabólica, obesidade, hiperglicemia, aterosclerose, doença do coração isquêmico, acidente vascular, neuropatia, e cura inadequada de feridas; em que referidos métodos compreendem administrar, a um mamífero que necessita de referido tratamento, uma quantidade de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ou uma
20 composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêutico do mesmo, e um veículo, diluente, ou excipiente farmacêuticamente aceitável, capaz de inibir a atividade de 11- β -HSD1.

Adicionalmente, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula I, ou um
25 sal farmacêutico do mesmo, e um veículo, diluente, ou excipiente farmacêuticamente aceitável; adaptada para uso na inibição da atividade de 11- β -HSD1; adaptada para uso na inibição de respostas celulares mediadas por atividade de 11- β -HSD1; adaptada para uso na redução do nível glicêmico em um mamífero; adaptada para uso no tratamento de distúrbios

diabéticos e outras da síndrome metabólica em um mamífero; e adaptada para uso na prevenção ou tratamento de diabetes, síndrome metabólica, obesidade, hiperglicemia, aterosclerose, doença do coração isquêmico, acidente vascular, neuropatia, e cura de feridas.

5 Em um aspecto adicional da invenção, os presentes compostos são administrados em combinação com uma ou mais substâncias ativas adicionais em quaisquer relações vantajosas. Referidas substâncias ativas adicionais podem ser selecionadas, por exemplo, dentre antidiabéticos, agentes antiobesidade, agentes anti-hipertensivos, agentes para o tratamento
10 de complicações resultantes de, ou associadas com, diabetes e agentes para o tratamento de complicações e distúrbios resultantes de, ou associadas com obesidade. A lista a seguir apresenta vários grupos de combinações. Deve-se compreender que cada um dos agentes indicados pode ser combinado com outros agentes indicados para criar combinações adicionais.

15 Assim, em uma concretização adicional da invenção os presentes compostos podem ser administrados em combinação com um ou mais antidiabéticos.

 Agentes antidiabéticos vantajosos incluem insulina, análogos de insulina e derivados, como aqueles divulgados na EP 792 290 (Novo
20 Nordisk A/S), por exemplo, insulina humana N^{B29}-tetradecanoíla des (B30), EP 214 826 e EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), por exemplo, insulina humana Asp^{B28}, US 5.504.188 (Eli Lilly), por exemplo, insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, EP 368 187 (Aventis), por exemplo, Lantus®, derivados de GLP-1 e GLP-1, como aqueles divulgados no WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), como
25 agentes hipoglicêmicos oralmente ativos.

Os agentes hipoglicêmicos oralmente ativos compreendem imidazolininas, sulfoniluréias, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinedionas, tiazolidinodionas, sensibilizadores à insulina, secretagogos de insulina, como glimepirida, inibidores de α -glucosidase, agentes que atuam sobre o canal de

potássio dependente-de-ATP das células β , por exemplo, abridores de canal de potássio, como aqueles divulgados no WO 97/26265, WO 99/03861 e WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), ou mitiglinida, ou um bloqueador de canal de potássio, como BTS-67582, nateglinida, antagonistas de glucagônio, como 5 aqueles divulgados no WO 99/01423 e WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S e Agouron Pharmaceuticals, Inc.), antagonistas de GLP-1, inibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidase-IV), inibidores de PTPase (proteína tirosina fosfatase), inibidores de enzimas hepáticas envolvidos na estimulação da gluconeogênese e/ou glicogenose, moduladores da absorção de glicose, 10 ativadores de glucoquinase (GK) como aqueles divulgados no WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707, e WO 02/08209 (Hoffman-La Roche) ou aqueles divulgados no WO 03/00262, WO 03/00267 e WO 03/15774 (AstraZeneca), inibidores de GSK-3 (glicogênio sintase quinase-3), compostos modificadores do metabolismo dos 15 lipídeos, como agentes antilipidêmicos, como inibidores de HMG CoA (estatinas), compostos diminuidores da ingestão de alimentos, ligantes de receptor ativado com proliferador de peroxisoma PPAR incluindo os subtipos PPAR-alfa, PPAR-gama e PPAR-delta, e agonistas de receptor retinóide X [RXR], como ALRT-268, LG-1268 ou LG-1069.

20 Em outra concretização, os presentes compostos são administrados em combinação com insulina ou um derivado ou análogo de insulina, como insulina humana N^{B29}-tetradecanoíla des (B30), insulina humana Asp^{B28}, insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, Lantus®, ou uma preparação de mistura compreendendo um ou mais destes.

25 Em uma concretização adicional da invenção os presentes compostos são administrados em combinação com uma sulfoniluréia, como glibenclamida, glipizida, tolbutamida, cloropamidem, tolazamida, glimeprida, glicazida e gliburida.

Em outra concretização da invenção os presentes compostos

são administrados em combinação com uma biguanida, por exemplo, metformina.

Em outra concretização adicional da invenção os presentes compostos são administrados em combinação com uma meglitinida, ou exemplo, repaglinida ou nateglinida.

Em outra concretização adicional da invenção os presentes compostos são administrados em combinação com um sensibilizador à insulina tiazolidinodiona, por exemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011 /CI- 1037 ou T 174 ou os compostos divulgados no WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 e WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation).

Em outra concretização adicional da invenção os presentes compostos podem ser administrados em combinação com um sensibilizador à insulina, por exemplo, 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 divulgados no WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 como ragaglitazar (NN 622 ou (-)DRF 2725) (Dr. Reddy's Research Foundation) e WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 63196, WO 00/63209, WO 00/63190 e WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S).

Em uma concretização adicional da invenção os presentes compostos são administrados em combinação com um inibidor de α -glucosidase, por exemplo, voglibose, emiglitalo, miglitol ou acarbose.

Em outra concretização da invenção os presentes compostos são administrados em combinação com um agente que atua no canal de potássio dependente de ATP das células β , por exemplo, tolbautamida, glibenclamida, glipizida, glicazida, BTS-67582 ou repaglinida.

Em outra concretização adicional da invenção os presentes

compostos podem ser administrados em combinação com nateglinida.

Em outra concretização adicional da invenção os presentes compostos são administrados em combinação com um agente antilipidêmico ou agente anti-hiperlipidêmico, por exemplo, colestiramina, colestipol, 5 clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, sinvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, probucol, dextrotiroxina, fenofibrato ou atorvastatina.

Em outra concretização adicional da invenção os presentes compostos são administrados em combinação com compostos diminuidores da ingestão de comida.

10 Em outra concretização da invenção, os presentes compostos são administrados em combinação com mais de um dos compostos indicados acima, por exemplo, em combinação com metformina e uma sulfoniluréia, como gliburida; uma sulfoniluréia e acarbose; nateglinida e metformina; repaglinida e metformina, acarbose e metformina; a sulfoniluréia, metformina 15 e troglitazona; insulina e uma sulfoniluréia; insulina e metformina; insulina, metformina e uma sulfoniluréia; insulina e troglitazona; insulina e lovastatina; etc.

Termos gerais usados na descrição de compostos aqui descritos conservam seus significados usuais.

20 Como usado aqui, os termos "(C₁-C₃)alquila", "(C₁-C₄)alquila" ou "(C₁-C₆)alquila" referem-se a grupos alifáticos de cadeia reta ou de cadeia ramificada com o número indicado de átomos de carbono, como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, s-butila, t-butila, e análogos. O termo "(C₁-C₆)alcóxi" representa um grupo C₁-C₆ alquila ligado através de um 25 oxigênio e incluem porções, como, por exemplo, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, e análogos. O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo, e iodo. O termo "(C₃-C₈) cicloalquila" refere-se a um anel carbociclo saturado ou parcialmente saturado com de 3 a 8 átomos de carbono, tipicamente de 3 a 7 átomos de carbono. Exemplos de (C₃-C₈) cicloalquila incluem, embora sem

limitação, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, e análogos.

O termo "opcionalmente substituído" ou "substituintes opcionais", como usado aqui, significa que os grupos em questão são não substituídos ou substituídos por um ou mais dos substituintes especificados. Quando os grupos em questão são substituídos por mais do que um substituinte, os substituintes podem ser iguais ou diferentes. Adicionalmente, quando se usa os termos "independentemente", "são independentemente" e "selecionados independentemente dentre" significam que os grupos em questão podem ser iguais ou diferentes. Determinados termos aqui definidos podem ocorrer mais de uma vez nas fórmulas estruturais, e, em cada ocorrência, cada termo deve ser definido independentemente um do outro.

Deve-se compreender que porquinhos-da-índia, cães, gatos, ratos, camundongos, hamsters, e primatas, incluindo humanos, são exemplos de pacientes abrangidos pelo escopo do significado do termo "paciente". Pacientes preferidos incluem humanos. O termo "paciente" inclui animais da agropecuária. Animais da agropecuária são animais desenvolvidos para produção de alimento. Ruminantes ou animais "mascadores de regurgitação", como vacas, bois, novilhas, touros, ovelhas, búfalos, bisão, cabras e antílopes são exemplos de rebanhos. Outros exemplos de rebanhos incluem porcos e aves (galináceos) como frangos, patos, perus e gansos. O paciente a ser tratado é, de preferência, um mamífero, em particular um ser humano.

Os termos "tratamento", "tratando" e "tratar", como usados aqui, incluem seus significados geralmente aceitos, i.e., o controle e cuidado de um paciente com o objetivo de prevenir, reduzir o risco de ocorrência ou de desenvolvimento de uma dada condição ou doença, proibir, restringir, aliviar, melhorar, desacelerar, interrupção, retardamento, ou reversão da progressão ou da gravidade, e contenção e/ou tratamento de características existentes, de uma doença, distúrbio, ou condição patológica, aqui descritas,

incluindo a diminuição ou alívio de sintomas ou complicações, ou a cura ou eliminação da doença, distúrbio, ou condição. O presente método inclui tratamento clínico terapêutico e/ou profilático, conforme apropriado.

5 Como usado aqui, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade de composto da presente invenção que é capaz de aliviar os sintomas das diversas condições patológicas aqui descritas. A dose específica de um composto administrado de acordo com esta invenção será determinada, evidentemente, pelas circunstâncias particulares que envolvem o caso, incluindo, por exemplo, o composto administrado, a via de
10 administração, o estado de saúde do paciente, e a condição patológica que está sendo tratada.

"Composição" significa uma composição farmacêutica e destina-se a compreender um produto farmacêutico compreendendo o(s) ingrediente(s) ativo(s) incluindo composto(s) de Fórmula I, e o(s)
15 ingrediente(s) inerte(s) que constitui/constituem o veículo. Assim, as composições farmacêuticas da presente invenção compreendem qualquer composição preparada misturando-se um composto da presente invenção e um veículo farmacêuticamente aceitável.

O termo "solvente vantajoso" refere-se a qualquer solvente, ou
20 mistura de solventes, inerte para a reação em andamento e que solubiliza suficientemente os reagentes para proporcionar um meio em que efetuar a reação desejada.

O termo "forma de dosagem unitária" significa unidades fisicamente distintas vantajosas como dosagens unitárias para sujeitos
25 humanos e outros animais não-humanos, em que cada unidade contém uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um veículo farmacêutico vantajoso.

Os compostos da presente invenção podem possuir um ou mais centros quirais, e podem existir numa variedade de configurações

estereoisoméricas. Como uma consequência destes centros quirais, os compostos da presente invenção podem ocorrer como racemizados, como enantiômeros individuais ou misturas de enantiômeros, e também diaesterômeros e misturas de diaesterômeros. Todos estes racemizados, enantiômeros, diaesterômeros e misturas são abrangidos pelo escopo da presente invenção, quer sejam misturas puras, parcialmente purificadas, ou não purificadas. Para os exemplos aqui fornecidos, quando uma molécula que contém um centro quiral ou centros quirais de configuração conhecida é apresentada, sua estereoquímica é designada no nome e na representação estrutural da molécula. Se a estereoquímica for desconhecida ou não-definida, sua estereoquímica não é designada no nome ou na representação estrutural da molécula. Concretizações da invenção incluem os Exemplos aqui proporcionados, e, embora o Exemplo proporcionado possa ser de uma forma quiral ou conformacional, ou um sal do mesmo, concretizações adicionais da invenção incluem todas as formas estereoisoméricas e ou conformacionais dos exemplos descritos, e também sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Estas concretizações incluem quaisquer enantiômeros, diaesterômeros, e ou conformômeros isolados destas estruturas, e também quaisquer misturas contendo mais do que uma forma.

Adicionalmente, quando uma dupla ligação ou um sistema de anel totalmente saturado ou parcialmente saturado, ou mais de um centro de assimetria, ou uma ligação com rotabilidade restrita está presente na molécula, podem formar-se diaestereômeros. Considera-se que quaisquer diaestereômeros, como diaestereômeros separados, puros ou parcialmente purificados ou misturas dos mesmos, são incluídos no escopo da invenção. Adicionalmente, alguns dos compostos da presente invenção podem existir em formas tautoméricas diferentes e considera-se que quaisquer formas tautoméricas que os compostos são capazes de formar, são incluídas no escopo da presente invenção.

O termo "enriquecimento enantiomérico" como usado aqui refere-se ao aumento da quantidade de um enantiômero em comparação com o outro. Um método conveniente de expressar o enriquecimento enantiomérico obtido é o conceito de excesso enantiomérico, ou "ee", que é encontrado usando-se a equação a seguir:

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

em que E^1 é a quantidade do primeiro enantiômero e E^2 é a quantidade do segundo enantiômero. Assim, se a relação inicial dos dois enantiômeros for de 50:50, como ocorre numa mistura racêmica, e for obtido um enriquecimento enantiomérico suficiente para produzir uma relação final de 70:30, o ee com relação ao primeiro enantiômero será de 40%. No entanto, se a relação final for de 90:10, o ee com relação ao primeiro enantiômero é de 80%. Um ee acima de 90% é preferido, um ee acima de 95% é o mais preferido, e um ee acima de 99% é o mais particularmente preferido. O enriquecimento enantiomérico é facilmente determinado por alguém com prática ordinária na técnica usando técnicas e procedimentos convencionais, como cromatografia a gás ou líquida de alto desempenho com uma coluna quiral. A escolha da coluna quiral apropriada, do eluente e das condições necessárias para efetuar a separação do par enantiomérico encontra-se bem dentro do conhecimento de alguém com prática na técnica. Adicionalmente, os enantiômeros e estereoisômeros específicos de compostos de fórmula I podem ser preparados por alguém com prática na técnica usando técnicas e processos bem conhecidos, como aqueles revelados por J. Jacques, *et al.*, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley e Sons, Inc., 1981, e E.L. Eliel e S. H. Wilen", *Stereochemistry of Organic Compounds*", (Wiley-Interscience 1994), e Pedido de Patente Européia nº EP-A- 838448, publicado em 29 de abril de 1998. Exemplos de resoluções incluem técnicas de recristalização ou cromatografia quiral.

Os compostos de Fórmula I, podem ser preparados por alguém

com prática na técnica de acordo com uma variedade de procedimentos, alguns dos quais são ilustrados nos procedimentos e esquemas apresentados abaixo. A ordem particular de etapas requeridas para produzir os compostos de Fórmula I depende do composto particular a ser sintetizado, do composto de partida, e da labilidade relativa das porções substituídas. Os reagentes ou materiais de partida são facilmente obteníveis por alguém com prática na técnica, e na medida em que não comercialmente obteníveis, são facilmente sintetizados por alguém com prática na técnica seguindo procedimentos convencionais comumente empregados na técnica, juntamente com os diversos procedimentos e esquemas apresentados abaixo.

Os Esquemas, Preparações, Exemplos e Procedimentos a seguir são proporcionados de forma a elucidar melhor a prática da presente invenção e não deveriam ser interpretados de qualquer forma que possa limitar o escopo dos mesmos. Aqueles versados na técnica perceberão que é possível realizar várias modificações sem afastar-se do espírito e do escopo da invenção. Todas as publicações mencionadas na especificação são indicativas do nível daqueles versados na técnica a que esta invenção se refere.

O tempo ótimo para realização das reações dos Esquemas, Preparações, Exemplos e Procedimentos pode ser determinado monitorando-se o progresso da reação via técnicas cromatográficas convencionais. Além disso, prefere-se conduzir as reações da invenção sob uma atmosfera inerte, como, por exemplo, argônio, nitrogênio. A seleção do solvente geralmente não é crítica, desde que o solvente empregado seja inerte para a reação em andamento e solubilize suficientemente os reagentes para efetuar a reação desejada. Os compostos são isolados e purificados, de preferência, antes de seu uso em reações subseqüentes. Alguns compostos podem cristalizar da solução de reação durante sua formação e, então, ser recolhidos por meio de filtração, ou o solvente de reação pode ser removido por meio de extração, evaporação, ou decantação. Os intermediários e produtos finais de Fórmula I

podem ser ainda mais purificados, se desejado, por meio de técnicas comuns, como recristalização ou cromatografia sobre suportes sólidos, como sílica-gel ou alumina.

5 A pessoa versada na técnica perceberá que nem todos os substituintes são compatíveis com todas as condições de reação. Estes compostos podem ser protegidos ou modificados em um ponto conveniente na síntese por meio de métodos bem conhecidos na técnica.

Os termos e abreviaturas usados nos presentes Esquemas, Preparações, Exemplos e Procedimentos têm seus significados normais, exceto se indicado de outra forma. Por exemplo, como usado aqui, os termos a seguir têm os significados indicados: "psi" refere-se a libras por polegada quadrada [0,45 kg/6,45 cm²]; "TLC" refere-se a cromatografia de camada fina; "HPLC" refere-se a cromatografia líquida de alto desempenho; "R_f" refere-se ao fator de retenção; "R_t" refere-se ao tempo de retenção; "δ" refere-se à parte por milhão a jusante do tetrametilsilano; "MS" refere-se a espectrometria de massa, Massa Observada indica [M+H] exceto se indicado de outra forma. "MS(APCi)" refere-se a espectrometria de massa de ionização química em pressão atmosférica, "UV" refere-se a espectrometria do ultravioleta, "RMN ¹H" refere-se a espectrometria de ressonância magnética nuclear do próton. "LCMS" refere-se a cromatografia líquida-espectrometria de massa, "GC/MS" refere-se a cromatografia gasosa/espectrometria de massa. "IR" refere-se a espectrometria do infravermelho, e os máximos de absorção listados para os espectros de IR (infravermelho) são apenas aqueles de interesse, e não todos os máximos observados. "RT" refere-se à
10
15
20
25 temperatura ambiente [t.a.].

"THF" refere-se a tetraidrofurano, "LAH" refere-se a hidreto de lítio alumínio, "LDA" refere-se a diisopropilamida de lítio, "DMSO" refere-se a sulfóxido de dimetila, "DMF" refere-se a dimetilformamida, "EtOAc" refere-se a acetato de etila, "Pd-C" refere-se a paládio sobre

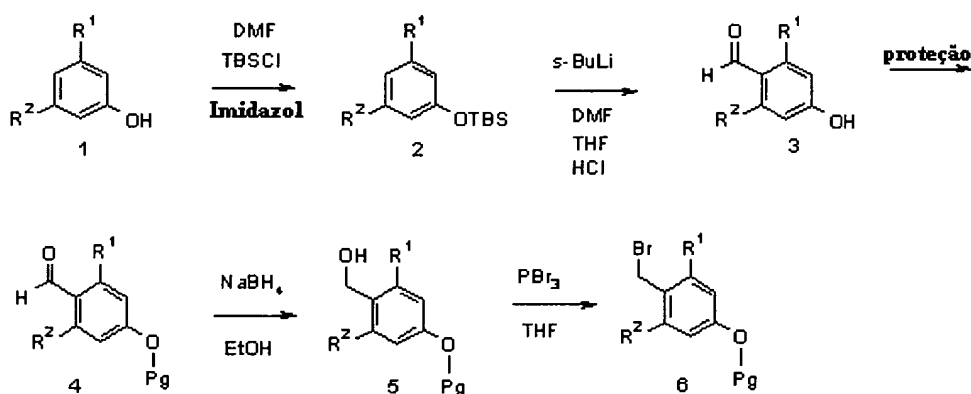
carbono, "DCM" refere-se a diclorometano, "DMAP" refere-se a dimetilaminopiridina, "LiHMDS" refere-se a hexametildissilano de lítio, "TFA" refere-se a ácido trifluoroacético, "EDAC" refere-se a cloridrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, "HOBT" refere-se a 1-hidróxi benzotriazol, "Bn-9-BBN" refere-se a benzil-9-borabicyclo[3,3,1]nonano, "Pd(dppf)Cl₂" refere-se a [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaládio (II), "EDCI" refere-se a cloridrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, "DBU" refere-se a 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-7, "TBSCl" refere-se a cloreto de t-butil-dimetil-silaniloximetila, "NBS" refere-se a N-bromossuccinimida, "TsOH" refere-se a ácido p-toluenossulfônico ACID, "DCE" refere-se a dicloroetano, "DAST" refere-se a trifluoreto de (dietilamino)enxofre, "EA/H" refere-se a mistura de acetato de etila/hexanos, "Pd₂(dba)₃" refere-se a bis(dibenzilidenoacetona)paládio, "BINAP" refere-se a 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, "NMP" refere-se a N-metilpirrolidina, "TMSCN" refere-se a cianeto de trimetilsilila, "TBAF" refere-se a fluoreto de tetrabutylamônio, "Tf₂O" refere-se a anidrido trifluorometanossulfônico, "TBSO" refere-se a t-butil-dimetil-silanilóxi, "OTf" refere-se a trifluorometanossulfonato, MeTi(Oi-Pr)₃ refere-se a triisopropóxido de metiltitânio, "BBr₃" refere-se a tribrometo de boro, "PBr₃" refere-se a tribrometo de fósforo, "Pd(PPh₃)₄" refere-se a tetracis(trifenilfosfino)paládio (O), "OAc" refere-se a acetato, "DME" refere-se a dimetiletano, "Et₂O" refere-se a dietil éter, "(Ph₃P)₄Pd" refere-se a tetracis(trifenilfosfino)paládio (O), "DMFDMA" refere-se a N,N-dimetilformamida dimetil acetal, "Et₃N" refere-se a trietilamina, "tBu" refere-se a t-butila, "DIPEA" refere-se a diisopropiletila amina, "EDC" refere-se a cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, "HOAc" refere-se a ácido acético, "boc" refere-se a t-butoxicarbonila. Em uma estrutura, "Ph" refere-se a fenila, "Mc" refere-se a metila, "Et" refere-se a etila, "Bn" refere-se a benzila, "MeOH" refere-se a metanol, "OTf" refere-se a trifluorometanossulfonato,

"TIPSO" refere-se a triisopropilsilanilóxi, "TBSO" refere-se a t-butil-dimetil-silanilóxi.

Os Exemplos aqui fornecidos são ilustrativos da invenção reivindicada aqui e não devem limitar de qualquer forma o escopo da invenção reivindicada. As preparações e exemplos são denominados AutoNom 2.2 no ChemDraw Ultra, ou AutoNom 2000 no MDL ISIS/Draw versão 2.5 SPI da MDL Information Systems, Inc., ou são fornecidos pela Chemical Abstracts Services.

Usou-se um espectrômetro Varian INOVA 400 MHz para obter espectros de RMN ^1H no solvente indicado. Usou-se um instrumento Agilent HPI 100 equipado com um espectrômetro de massa (Agilent MSD SL) para obter LCMS. Usou-se um Waters Xterra C18 (2,1 X 50 mm, 3,5 microns) como fase estacionária, e um método convencional é um gradiente de 5-100% de acetonitrila/metanol (50:50) com 0,2% de formiato de amônio, ao longo de 3,5 minutos, depois mantido a 100% B durante 0,5 minutos a uma temperatura de coluna de 50°C e uma taxa de fluxo de 1,0 ml/min. Outro método convencional é um gradiente de 5-100% acetonitrila/metanol (50:50) com 0,2% de formiato de amônio ao longo de 7,0 minutos, depois mantido a 100% B durante 1,0 minuto a uma temperatura de coluna de 50°C e uma taxa de fluxo de 1,0 ml/min. Análise de MS adicional via Agilent MSD (máquina de alça) é análise de injeção de fluxo convencional (FIA, Flow Injection Analysis), nenhuma coluna está presente, e o fluxo é de 0,5 ml/min de 80% de MeOH com 6,5 mM de acetato de amônio durante 30 segundos de tempo de operação.

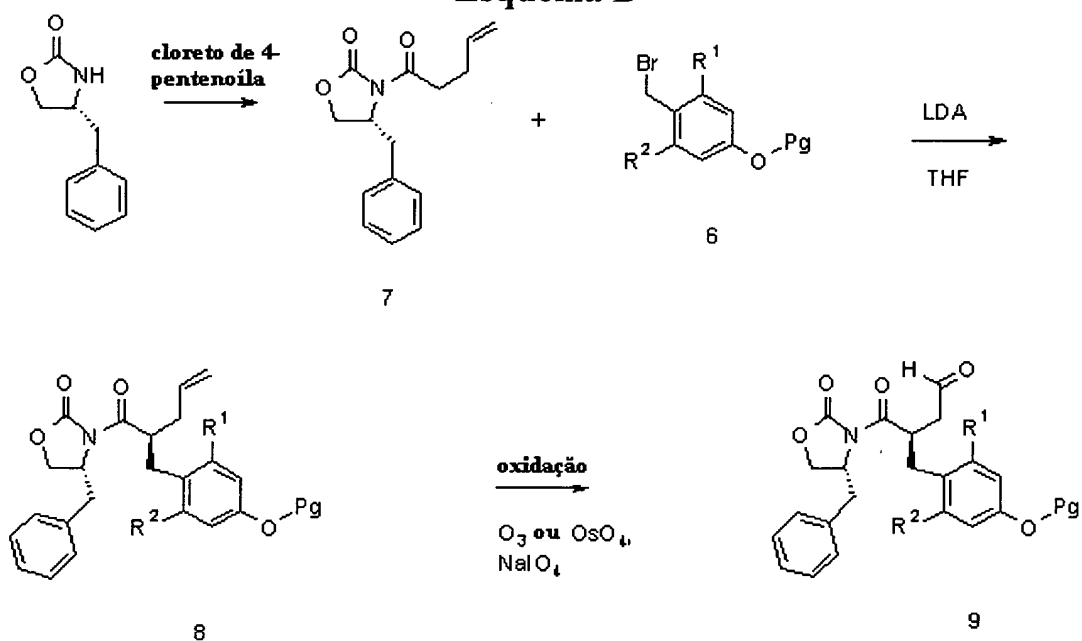
Esquema A



No Esquema A, um fenol opcionalmente substituído (1) é protegido (p. ex., com TBSCl) para formar composto 2, e depois composto 2 é convertido ao aldeído (3). Composto 3 é reagido com um composto contendo um grupo protetor (Pg) e grupo de saída (GS, ou Lg) dando o composto éter 4. Pg pode ser -CH₃ ou -CH₂-fenila e Lg pode ser mesilato ou halo. De preferência, o composto Lg-Pg é I-CH₃ ou Br-CH₂-fenila. O aldeído é reduzido para formar o álcool (5) e, depois, convertido ao composto 6. De preferência, composto 5 é halogenado com PBr₃ dando o composto de 2-bromo-metila.

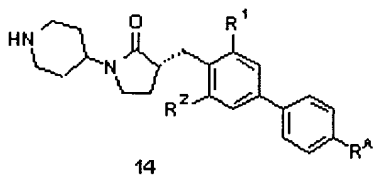
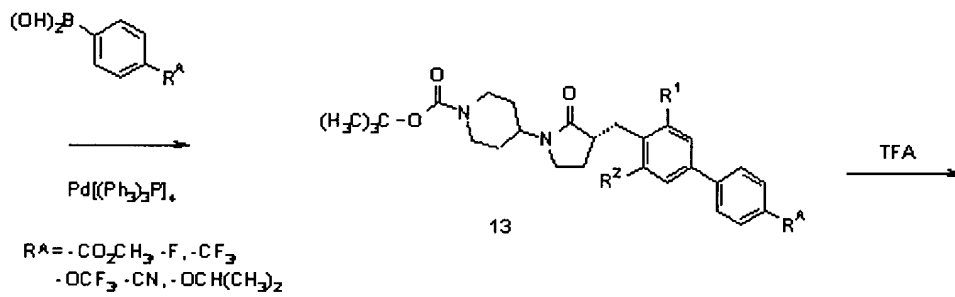
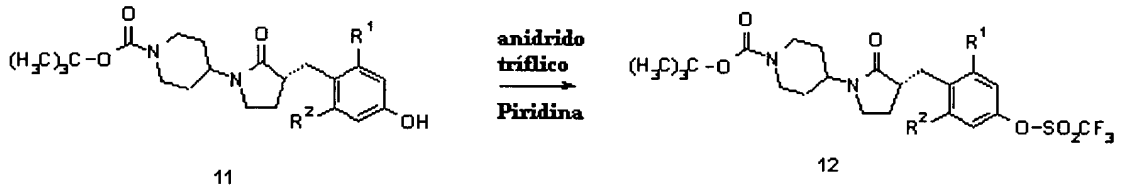
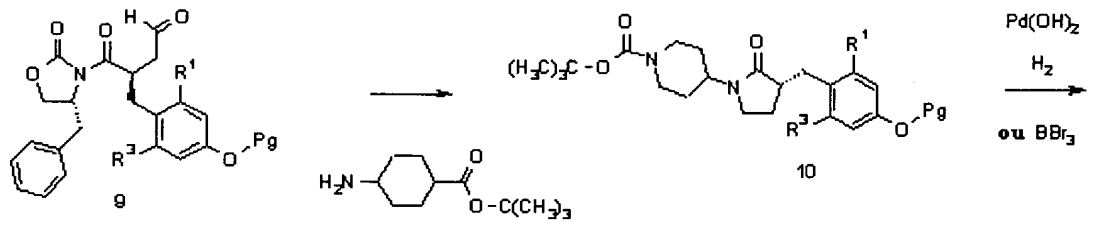
Proteção e desproteção dos compostos para formar compostos de fórmula I e outros são bem conhecidos pela pessoa versada na técnica e encontram-se descritos na literatura. (Por exemplo, ver: Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, terceira edição, John Wiley e Sons Inc., 1999).

Esquema B

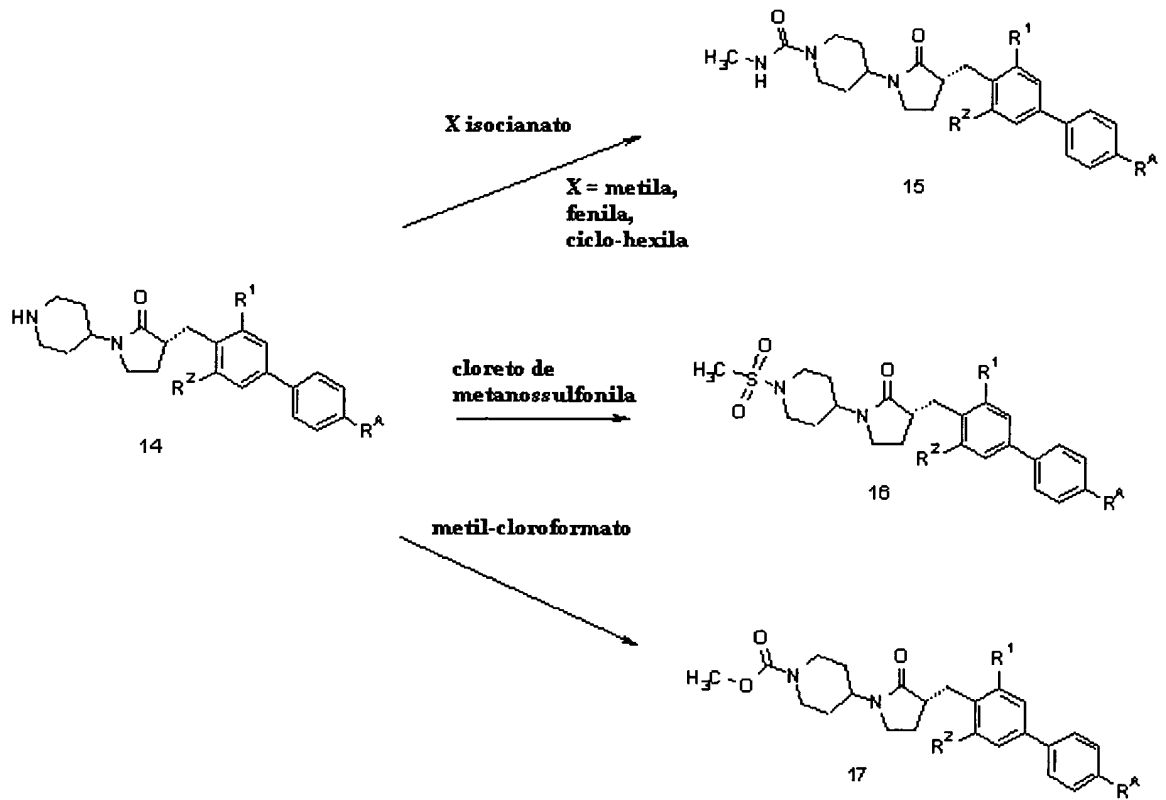


O Esquema B mostra a síntese estereo-específica para formar o composto intermediário 9. O Composto 7 é formado por meio de acilação de (R)-4-benzil-oxazolidin-2-ona comercialmente obténível com cloreto de 4-pentenoila. Ele é então alquila com um composto 6 opcionalmente substituído (ver Esquema A) dando composto de 8. O Composto 8 é oxidado formando o composto intermediário aldeído 9 usando-se ozônio e trifenilfosfino ou tetróxido de ósmio e um oxidante, como metaperiodato de sódio.

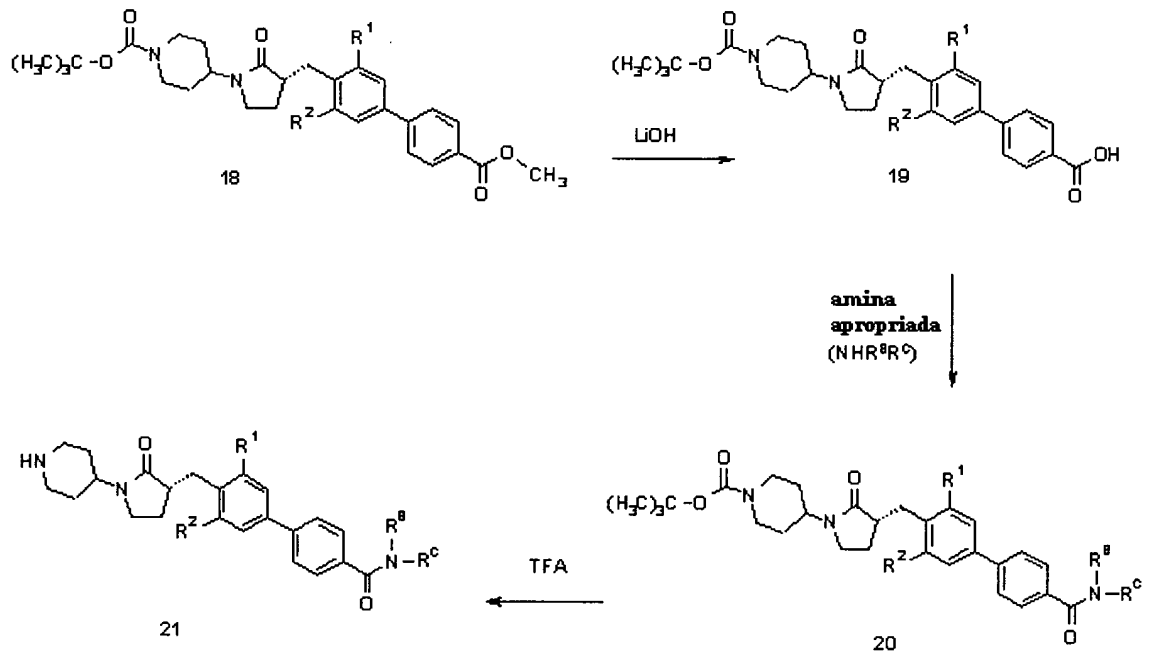
Esquema C



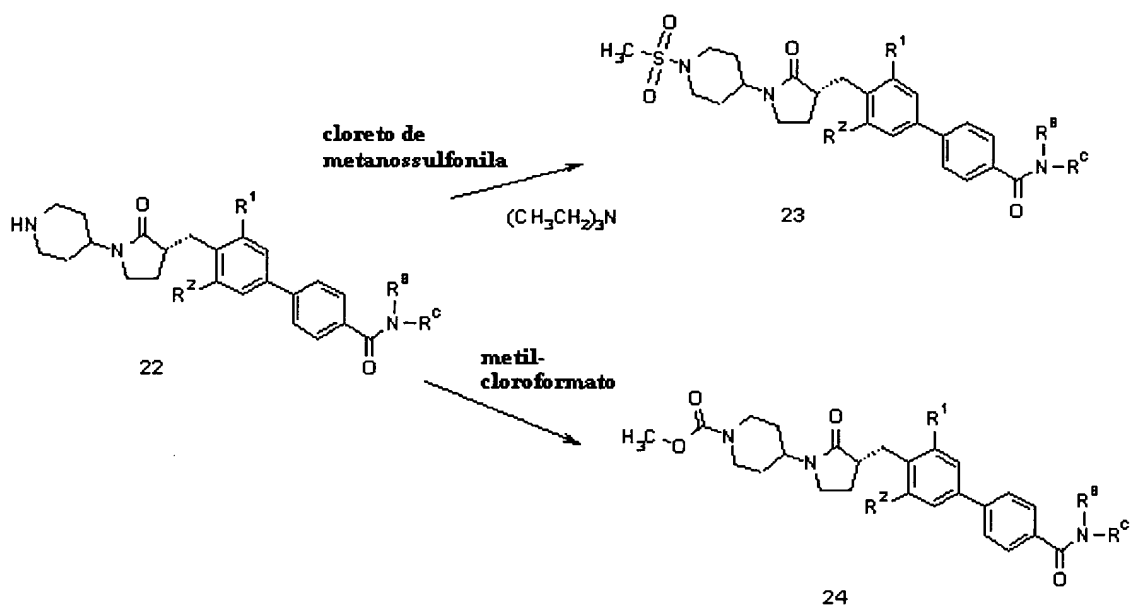
Esquema D



Esquema E



Esquema F

Preparação 1

2,6-dicloro-4-hidróxi-benzaldeído

Dissolver 3,5 diclorofenol (1 kg, 6,13 mol) em 3 l de
 5 dimetilformamida (DMF) e resfriar a 0°C. Adicionar imidazol (918,74 g, 6,75
 mol), seguido de cloreto de t-butildimetilsilila (1017,13 g, 6,75 mol). Aquecer
 a mistura à temperatura ambiente e agitar durante 15 minutos. Despejar em
 água (6 l) e extrair com éter (4 l). Lavar a camada orgânica com água 2 vezes,
 solução aquosa de cloreto de lítio a 10%, depois salmoura antes da secagem
 10 sobre sulfato de sódio. Filtrar e concentrar sob vácuo dando t-butil-(3,5-
 dicloro-fenóxi)-dimetil-silano (1700 g) como um óleo.

Dissolver t-butil-(3,5-dicloro-fenóxi)-dimetil-silano (425 g, 1,5
 mol) em 4 l de tetraidrofurano seco e resfriar a -68°C. Adicionar lentamente
 1,1 equivalente de s-butil lítio (103,1 g, 1,61 mol) a -68°C (-1,75 h). Após o
 15 término da adição agitar a reação a -70°C durante 30 min. Adicionar
 dimetilformamida (168,5 g, 2,3 mol) e agitar a reação a -70°C durante 1 h.
 Adicionar 1 M de ácido clorídrico em água (3,5 l) e deixar a reação aquecer à
 temperatura ambiente.

Despejar a mistura de reação em éter (5 l), lavar com água
 20 depois salmoura. Secar sobre sulfato de sódio e concentrar sob vácuo a um

sólido laranja. Triturar com diclorometano frio e filtrar para recuperar 250 g (80%) de sólido amarelo claro.

Preparação 2

2,6-dicloro-4-metóxi-benzaldeído

5 Combinar 2,6-dicloro-4-hidróxi-benzaldeído (120 g, 628,24 mmol) e carbonato de potássio (173,65 g, 1256,5 mmol) em 900 ml de dimetilformamida e tratar com iodometano (107 g, 753,9 mmol). Agitar a reação à temperatura ambiente durante 3 horas. Remover os sólidos por meio de filtração e despejar em 6 l de água. Filtrar os sólidos, lavar várias vezes
10 com água, secar ao ar e dissolver em acetato de etila. Lavar com água, seguido de salmoura e depois secar sobre sulfato de sódio. Filtrar e concentrar sob vácuo a -100 ml de volume, em que neste momento, os sólidos começam a precipitar-se. Filtrar, depois concentrar o filtrado dando uma segunda colheita. Lavar com hexano, combinar todos os sólidos e secar a vácuo dando
15 112,3 g de sólido branco-sujo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,41 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Preparação 3

2,6-dicloro-4-benzilóxi-benzaldeído

20 Tratar uma mistura de 2,6-dicloro-4-hidróxi-benzaldeído (250 g, 1,3 mol) e carbonato de potássio (361,8 g, 2,62 mol) em 2 l de dimetilformamida com brometo de benzila (268,64 g, 1,57 mol). Agitar a reação à temperatura ambiente durante 1 hora. Remover os sólidos por meio de filtração e despejar em 12 l de água. Remover o sólido por filtração, lavar várias vezes com água, secar ao ar e dissolver em acetato de etila. Secar sobre
25 sulfato de magnésio, filtrar e concentrar sob vácuo a -1,5 l. Deixar descansar de um dia para o outro, depois filtrar. Lavar sólido com quantidade mínima de hexano e secar a vácuo. Concentrar o filtrado sob vácuo e triturar com hexano dando uma segunda colheita do produto que, quando combinado com a primeira colheita equivale a 245 g de cristais brancos. Repetir para se obter

uma 3a. colheita de 80 g como um pó cor de bronze claro (88% de rendimento global): RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,26 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,28 (s, 2H), 5,25 (s, 2H).

Preparação 4

5 (2,6-dicloro-4-metóxi-fenil)-metanol

Suspender 2,6-dicloro-4-metóxi-benzaldeído (112 g, 546 mmol) em 1500 ml de etanol e resfriar em um banho de gelo a 7°C. Adicionar boroidreto de sódio (20,67, 546 mmol) de maneira fracionada para se obter uma solução. Remover o banho de gelo e agitar durante 2 horas. Adicionar cuidadosamente a mistura de reação a uma solução saturada de cloreto de amônio (~ 4 l) e agitar extinguir-se completamente. Extrair com diclorometano (3 x 1 l) e secar os extratos orgânicos combinados sobre sulfato de sódio. Filtrar e concentrar sob vácuo dando 113 g de um sólido cor de bronze claro: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,86 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,07 (s, 1H).

Preparação 5

(2,6-dicloro-4-benzilóxi-fenil)-metanol

Preparar o composto titular substancialmente como preparado por meio do método de Preparação 4.

20 RMN (DMSO- d_6) δ 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-metóxi-benzeno

25 Dissolver (2,6-dicloro-4-metóxi-fenil)-metanol (113 g, 545,76 mmol) em 1200 ml de THF seco e resfriar a 0 grau sob nitrogênio. Adicionar PBr_3 (59,1 g, 218,3 mmol) sob nitrogênio e agitar a 0°C durante 30 minutos. Despejar em NaHCO_3 aquoso saturado e extrair com EtOAc. Secar e concentrar sob vácuo para se obter 129,4 g de produto como um sólido branco-sujo. RMN (CDCl_3) δ 6,88 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Preparação 7

2-bromometil-1,3-dicloro-5-benzilóxi-benzeno

Preparar o composto titular substancialmente como preparado por meio do método de Preparação 6 com um rendimento de 89%. ES MS (m/z): 347 (M + 1).

Preparação 8

(R)-4-benzil-3-pent-4-enoil-oxazolidin-2-ona

Enxaguar com nitrogênio um frasco de 3 bocas, com fundo redondo, e volume de 12 l, equipado com um agitador mecânico, sonda de temperatura interna/entrada de N₂, e funil de adição de 1 l durante 20 min e, depois, adicionar (R)-4-benzil-2-oxazolidinona (250 g, 1,41 mol). Diluir com tetraidrofurano (THF) (1,8 l) e resfriar em banho de gelo seco/acetona até que a temperatura interna atinja -74°C. Transferir uma solução 1,6 M de n-butil lítio em hexanos (970 ml, 1,552 mol) para o funil de adição via cânula, e adicionar à solução de oxazolidinona a uma taxa tal que a temperatura interna não ultrapasse -65°C. Após o término da adição, deixar a reação agitando no banho de resfriamento durante 30 min. Transferir cloreto de 4-pentenoíla (175 ml, 1,585 mol) ao funil de adição e adicionar por gotejamento à solução de ânion ao longo de um período de 25 min. Agitar a reação durante 45 min no banho de resfriamento. Remover o banho de resfriamento e agitar a reação durante 18 h à medida que atinge lentamente a temperatura ambiente. Diluir a mistura com ácido clorídrico aquoso 1N (1,5 l) e éter de dietila (1 l). Separar as camadas e lavar a fase orgânica com água (2X 1 l), depois com salmoura (1 l). Extrair as lavagens aquosas combinadas com éter (1 l). Secar as fases combinadas sobre sulfato de magnésio anidro, filtrar, e concentrar a 390 g de um óleo cor de bronze claro. Purificar este material por meio de cromatografia em sílica-gel usando hexanos:acetato de etila para se obter 345 g (94,5%) de um óleo amarelo transparente.

Preparação 9

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

Agitar uma mistura de (R)-4-benzil-3-pent-4-enoil-oxazolidin-2-ona (345 g, 1,33 mol) e THF (1,8 l) em um frasco de 3 bocas, fundo redondo, e volume de 12 litros, com sonda de temperatura interna/entrada de nitrogênio e funil de adição, sob uma atmosfera de nitrogênio e resfriar a -75°C. Transferir 1 M de LiHMDS (1,6 l) para o funil de adição e adicionar a uma taxa tal que a temperatura interna suba acima de -60°C. Após o término da adição, deixar a reação agitando a -25°C durante 30 min, depois resfriar a cerca de -60°C. Neste momento, adicionar 2-bromometil-1,3-dicloro-5-benzilóxi-benzeno sólido de maneira fracionada ao longo de 5 min. Após o término da adição, transferir o vaso de reação para um banho de acetona a -10°C e manter a temperatura de reação interna abaixo de 10°C durante 1 h. Resfriar a mistura a 0°C depois extinguir com 2 l de ácido clorídrico aquoso 1N. Transferir a mistura para um funil de separação de 22 l e diluir com 2,5 l de água e 2 l de éter. Separar as camadas e extrair a camada aquosa com éter. Secar a fase orgânica combinada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrar e concentrações a 800 g de um óleo espesso. Purificar por meio de cromatografia em sílica-gel usando-se hexanos:acetato de etila para se obter 597 g, (86%) de um óleo incolor.

Preparação 10

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

Resfriar uma mistura de (R)-4-benzil-3-[(S)-2-(4-benzilóxi-2,6-dicloro-benzil)-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (100 g, 190,68 mmol) e diclorometano (800 ml) a -74°C. Borbulhar ozônio, produzido pelo gerador de ozônio A-113 a uma taxa de 75%, através da reação via ar de arraste a uma taxa de 5 CFM até que a solução apresente uma cor azul (aproximadamente 3 h). Adicionar trifenilfosfina (60 g, 228,8 mmol) como uma solução em 200

ml de diclorometano e deixar a reação agitando enquanto se alcança a temperatura de um dia para o outro. Concentrar a solução sob vácuo e purificar por meio de cromatografia em sílica-gel usando-se um gradiente de 20-50% de acetato de etila em hexanos para se obter 82,1 g (82%) do produto como uma espuma branca: MS (m/z): 526 (M+).

Procedimento alternativo para preparar (R)-4-((R)-4-benzil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benzilóxi-2,6-dicloro-benzil)-4-oxo-butiraldeído:

Tratar uma mistura de (R)-4-benzil-3-[(S)-2-(4-benzilóxi-2,6-dicloro-benzil)-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (0,96 g, 1,8 mmol), THF (21 ml) e água (7 ml) com 2,5% de tetróxido de ósmio em t-butanol (46 mg, 0,18 mmol). Adicionar periodato de sódio (1,17 g, 5,5 mmol) e agitar a reação durante 4 h à temperatura ambiente. Extinguir a reação com água e extrair com acetato de etila. Lavar a fase orgânica com tiosulfato de sódio aquoso 1N, depois com salmoura. Secar a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrar, e concentrar sob vácuo. Purificar o material bruto por meio de cromatografia em sílica-gel usando hexanos:acetato de etila para eluir o produto puro. Concentrar as frações contendo produto sob vácuo dando 0,46 g (48%) do produto desejado. MS (m/z): 526 (M+).

Preparação 11

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

Agitar uma mistura de (R)-4-benzil-3-pent-4-enoil-oxazolidin-2-ona (5,0 g, 19,3 mmol) e tetraidrofurano (75 ml) em um frasco de fundo redondo e volume de 250 ml a -75°C. Transferir 2 M de LDA (14,5 ml) para o frasco via seringa e adicionar a uma taxa tal que a temperatura interna não atinja acima de -60°C. Após o término da adição, deixar a reação agitando a -25°C durante 30 min, depois resfriar a cerca de -60°C. Neste ponto, adicionar uma solução de 2-bromometil-1,3-dicloro-5-metóxi-benzeno (7,76 g, 28,96 mmol) em THF (25 ml). Após o término da adição, o vaso de reação é

deixado aquecer lentamente a 0°C, e mantém-se a temperatura interna da reação a 0°C durante 4 h. Extinguir a reação com 30 ml de ácido clorídrico aquoso 1 N. Transferir a mistura para um funil de separação de 500 ml e diluir com 100 ml de água e 100 ml de éter. Separar as camadas e extrair a camada
 5 aquosa com éter. Secar a fase orgânica combinada sobre sulfato de sódio anidro, filtrar e concentração dando um óleo espesso. Purificar por meio de cromatografia em sílica-gel usando-se hexanos:acetato de etila para se obter 6,65 g, (76%) de um óleo amarelo claro.

Preparação 12

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

Tratar uma mistura de (R)-4-benzil-3-[(S)-2-(4-metóxi-2,6-dicloro-benzil)-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (6,65 g, 14,87 mmol), tetraidrofurano (140 ml) e água (45 ml) com 2,5% de tetróxido de ósmio em t-
 15 butanol (378 ml, 1,487 mmol). Adicionar periodato de sódio (9,55 g, 44,63 mmol) e agitar a reação durante 4 h à temperatura ambiente. Extinguir a reação com água e extrato com acetato de etila. Lavar a fase orgânica com tiosulfato de sódio aquoso 1N, depois, com salmoura. Secar a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrar, e concentrar sob vácuo. Purificar o
 20 material bruto por meio de cromatografia em sílica-gel usando-se hexanos:acetato de etila para eluir o produto bruto. Concentrar as frações contendo produto sob vácuo dando 3,35 g (49%) do produto desejado. MS (m/z): 451 (M+).

Preparação 13

25 t-Butil éster do ácido 4-[(R)-3-(4-benzilóxi-2,6-dicloro-benzil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico

Tratar uma solução de (R)-4-((R)-benzil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benzilóxi-2,6-dicloro-benzil)-4-oxo-butiraldeído (Preparação 10) (4,0 g, 7,6 mmol) e 4-amino-1N-Boc-piperidina (1,5 g, 7,6 mmol) em CH₂Cl₂ (100

ml) com ácido acético (0,4 ml, 7,6 mmol) e agitar a reação durante 1 h à temperatura ambiente. Tratar a reação com triacetoxiboroidreto de sódio (3,2 g, 15 mmol) e agitar de um dia para o outro à temperatura ambiente. Extinguir a reação com água e separar a camada orgânica. Lavar a orgânica com salmoura, secar sobre MgSO₄, filtrar, e remover o solvente. Purificar o bruto por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel usando-se hexanos:EtOAc para eluir o produto puro. Remover o solvente dando 2,35 g (58%) do produto desejado. MS (m/e): 555 (M + Na⁺).

Preparação 14

10 t-Butil éster do ácido 4-[(R)-3-(2,6-dicloro-4-hidróxi-benzil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico

Tratar uma solução de t-butil éster do ácido 4-[(R)-3-(4-benzilóxi-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 sobre carbono (0,1 g). Purgar a solução com hidrogênio e agitar a reação de um dia para o outro sob 1 atm de hidrogênio. Filtrar a reação através de celite para remover o catalisador. Remover o solvente dando 1,6 g (87%) do produto desejado. MS (m/e): 441 (M-1).

Preparação 15

20 t-Butil éster do ácido 4-[(R)-3-(2,6-dicloro-4-trifluorometanossulfonilóxi-benzil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico

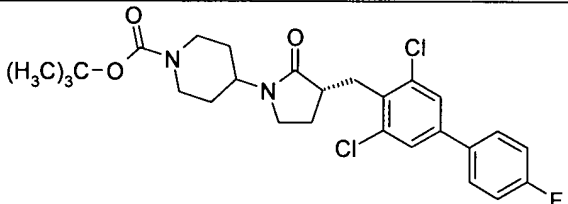
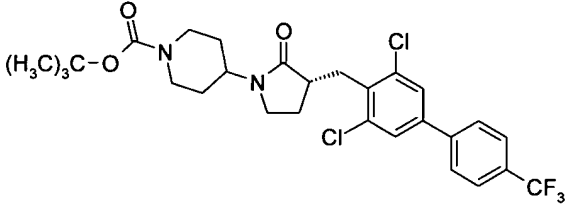
Resfriar uma solução de t-butil éster do ácido 4-[(R)-3-(2,6-dicloro-4-hidróxi-benzil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico (Preparação 14) (1,5 g, 3,3 mmol) em piridina (15 ml) a 0°C e tratar com anidrido trifluorometanossulfônico (0,8 ml, 4,9 mmol). Deixar a reação aquecer à temperatura ambiente. Após agitar durante 2 h à temperatura ambiente, extinguir a reação com HCl 1N e extrair com EtOAc. Lavar a orgânica com salmoura, secar sobre MgSO₄, e filtrar. Remover o solvente dando 1,6 g (86%) do produto desejado. MS (m/e): 597 (M + Na⁺).

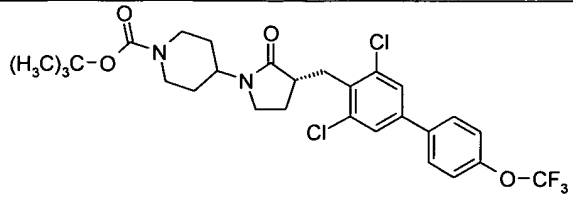
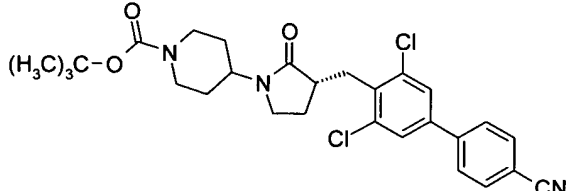
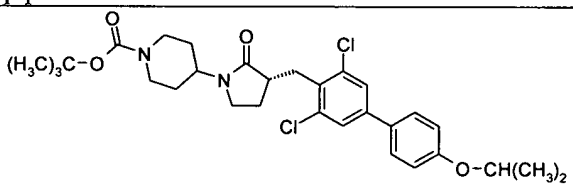
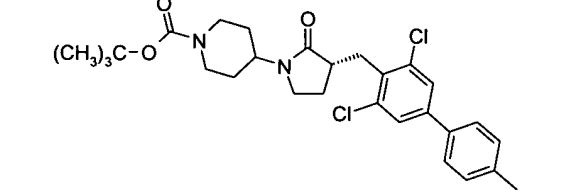
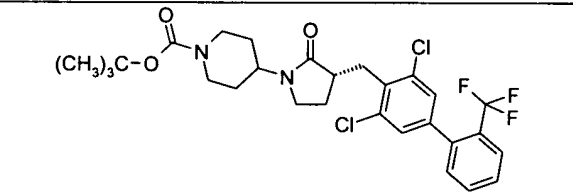
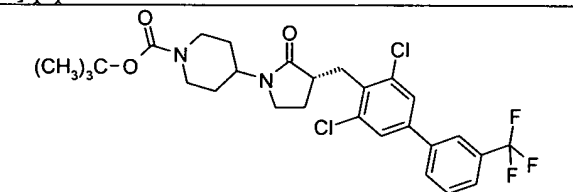
Preparação 16

t-Butil éster do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-metoxicarbonil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico

Tratar uma solução de t-butil éster do ácido 4-[3-(2,6-dicloro-4-trifluorometanossulfonilóxi-benzil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico (Preparação 15) (0,5 g, 0,9 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenilborônico (0,31 g, 1,7 mmol), e tetracis(trifenilfosfino)paládio(0) (0,1 g, 0,1 mmol) em DME (5 ml) com 2M de K₂CO₃ aquoso (1,3 ml), aquecer a reação a 80°C, e agitar de um dia para o outro. Resfriar a reação e extinguir com HCl 1N. Extrair o aquoso com EtOAc. Lavar a orgânica com salmoura, secar sobre MgSO₄, e filtrar. Purificar o bruto por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel usando hexanos:EtOAc para eluir o produto puro. Remover o solvente dando 0,43 g (88%) do produto desejado. MS (m/e): 583 (M + Na⁺).

15 **Tabela 1:** Preparar as Preparações na Tabela 1 substancialmente como descrito na Preparação 16 exceto que o ácido 4-metoxicarbonilfenilborônico é substituído pelo reagente como indicado na coluna 3.

Preparação	Estrutura e nome	Reagente	Espec. de massa
17	 <p>t-butil éster do ácido 4[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluorobifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	Ácido 4-fluorofenil borônico	MS (m/z): 421 (M-BOC ⁺)
18	 <p>t-butil éster do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	Ácido 4-(trifluorometil)fenil borônico	MS (m/z): 471 (M-BOC ⁺)

19	 <p>t-butil éster do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometóxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	Ácido (trifluorometóxi)-fenil borônico 4-	MS (m/z): 487 (M-BOC ⁺)
20	 <p>terc-butil éster 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-fenil borônico	MS (m/z): 428 (M-BOC ⁺)
21	 <p>t-butil éster do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-isopropóxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	4-isopropoxifenil borônico	MS (m/z): 461 (M-BOC ⁺)
22	 <p>t-butil éster do ácido 4-[3-(3,5-dicloro-4'-metilbifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	Ácido 4-metilborônico	MS (m/z): 418 (M-BOC ⁺)
23	 <p>t-butil éster do ácido 4-[3-(3,5-dicloro-2'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	Ácido trifluorometilborônico 2-	MS (m/z): 428 (M-BOC ⁺)
24	 <p>t-butil éster do ácido 4-[3-(3,5-dicloro-3'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	Ácido trifluorometilborônico 3-	MS (m/z): 428 (M-BOC ⁺)

Preparação 25

t-Butil éster do ácido 4-[(R)-3-(4'-carbóxi-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-2-

oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico

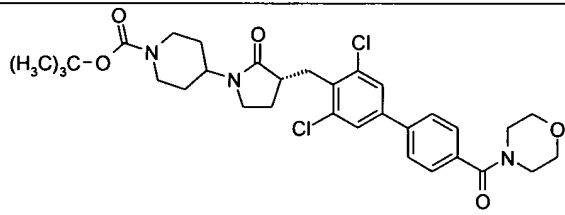
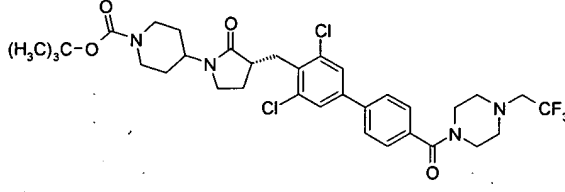
Tratar uma solução de t-butil éster do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-metoxicarbonil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico (Preparação 16) (0,4 g, 0,7 mmol) em THF (5 ml) com LiOH aquoso 1N (3,6 ml). Agitar a reação de um dia para o outro à temperatura ambiente. Extinguir a reação com HCl 1N e extrair com EtOAc. Lavar a orgânica com salmoura, secar sobre MgSO₄, e filtrar. Remover o solvente dando 0,37 g (96%) do produto desejado. MS (m/e): 569 (M + Na⁺).

Preparação 26

10 t-Butil éster 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

Agitar uma solução de t-butil éster do ácido 4-[(R)-3-(4'-carbóxi-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-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-etilcarbodiimida (42 mg, 0,22 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (73 mg, 0,22 mmol) e 4-metilmorfolina (0,08 ml, 0,73 mmol) em CH₂Cl₂ (3 ml) à temperatura ambiente durante 6 h. Extinguir a reação com HCl 1 N e extrair com EtOAc. Lavar a orgânica com salmoura, secar sobre MgSO₄, e filtrar. Purificar o bruto por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel usando hexanos:EtOAc para eluir o produto puro. Remover o solvente dando 0,10 g (80%) do produto desejado. MS (m/e): 582 (M-BOC⁺).

25 **Tabela 2:** Preparar as Preparações na Tabela 2 substancialmente como descrito na Preparação 26 exceto que cloridrato de 4-(trifluorometil)piperidina é substituído pelo reagente como indicado na coluna 3

Preparação	Estrutura e nome	Reagente	Espec. de massa
27	 <p>t-butil éster 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 ⁺)
28	 <p>t-butil éster do ácido 4-((R)-3-[3,5-dicloro-4'-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il)-piperidina-1-carboxílico</p>	Ácido 1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina trifluoroacético *	MS (m/z): 597 (M-BOC ⁺)

* Journal of Organic Chemistry, vol 31, nº 11, pág. 3867 (1966)

Preparação 29

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

- 5 Tratar uma solução de t-butil éster do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico (Preparação 17) (0 85 g, 0 18 mmol) em CH₂Cl₂ (10 ml) com ácido trifluoroacético (2 ml). Agitar a reação durante 1 h à temperatura ambiente. Concentrar a reação em vácuo. Purificar o bruto na coluna SCX
- 10 usando-se 2M NH₄ em MeOH para eluir o produto puro. Remover o solvente dando 0,59 g (85%) do produto MS (m/e) 421 (M+1).

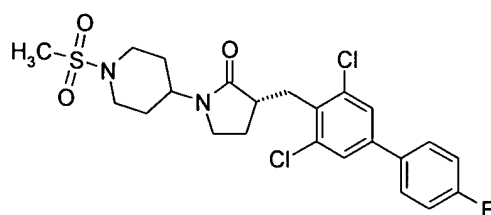
Tabela 3: Preparar as Preparações na Tabela 3 substancialmente como descrito na Preparação 29 exceto que t-butil éster do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico é substituído pela Preparação listada na coluna 3.

15

Preparação	Estrutura e nome	Preparação de reagente	Espectr. de massa
30	ácido (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona-trifluoroacético	26	MS (m/z): 582 (M+1)
31	ácido (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(morfolina-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona trifluoroacético	27	MS (m/z): 516 (M+1)
32	(R)-3-{3,5-dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil}-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	28	MS (m/z): 597 (M+1)
33	ácido (R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometóxi-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona trifluoroacético	19	MS (m/z): 487 (M+1)
34	ácido (R)-3-(3,5-dicloro-4'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona trifluoroacético	20	MS (m/z): 428 (M+1)
35	ácido (R)-3-(3,5-dicloro-4'-isopropóxi-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona trifluoroacético	21	MS (m/z): 461 (M+1)
36	ácido (R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona trifluoroacético	18	MS (m/z): 471 (M+1)
37	ácido 3-(3,5-dicloro-4'-metil-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona-trifluoroacético	22	MS (m/z): 418 (M+1)
38	ácido 3-(3,5-dicloro-2'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona-trifluoroacético	23	MS (m/z): 428 (M+1)
39	ácido 3-(3,5-dicloro-2'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona-trifluoroacético	24	MS (m/z): 418 (M+1)

Exemplo 1

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



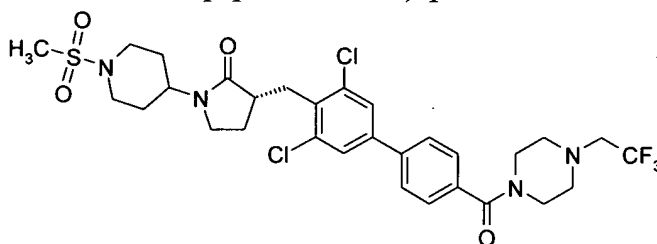
5 Tratar uma solução de ácido (R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona trifluoroacético (Preparação

29) (0,10 g, 0,19 mmol) em CH_2Cl_2 (3 ml) com cloreto de metanossulfonila (0,02 ml, 0,28 mmol) e trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol) e agitar a reação durante 1 h à temperatura ambiente. Extinguir a reação com HCl 1 N e extrair com Et_2O . Lavar a orgânica com salmoura, secar sobre MgSO_4 , e filtrar.

5 Remover o solvente dando 0,07 g (73%) do produto. MS (m/e): 500 (M+1).

Exemplo 2

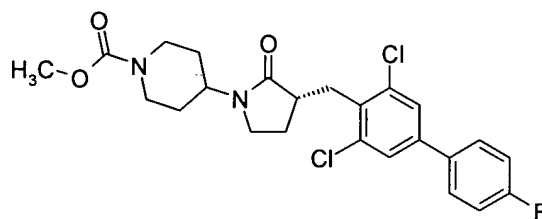
3-{3,5-dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil}-1-(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)-pirrolidin-2-ona



10 Preparar o Exemplo 2 substancialmente como descrito no Exemplo 1 exceto quanto ao uso de (R)-3-{3,5-dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazina-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil}-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona (Preparação 28). MS (m/z): 675 (M+1).

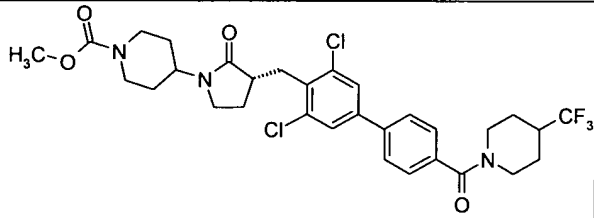
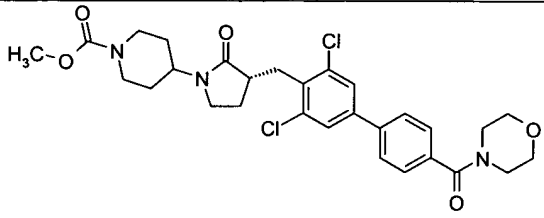
Exemplo 3

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



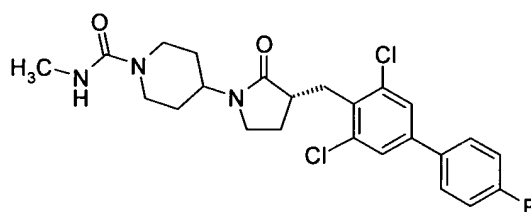
20 Tratar uma solução de ácido (R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona trifluoroacético (Preparação 29) (0,10 g, 0,19 mmol) in CH_2Cl_2 (3 ml) com cloroformiato de metila (0,03 ml, 0,36 mmol) e trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol). Agitar a reação for 1 h à temperatura ambiente. Extinguir a reação com HCl 1 N e extrair com Et_2O . Lavar a orgânica com salmoura, secar sobre MgSO_4 , e filtrar. Remover o solvente dando 0,085 g (74%) do produto. MS (m/e): 479 (M+1).

Tabela 4: Preparar os Exemplos na Tabela 4 substancialmente como descrito no Exemplo 3 exceto que o ácido (R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona trifluoroacético é substituído pela Preparação listada na coluna 3.

Exemplo ou Preparação	Estrutura e nome	Preparação do reagente	Espec. de massa
4	 <p>metil éster 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>metil éster do ácido 4-{(R)-3-[3,5-dicloro-4'-(morfolina-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-piperidina-1-carboxílico</p>	31	MS (m/z): 574 M+1

5 Exemplo 6

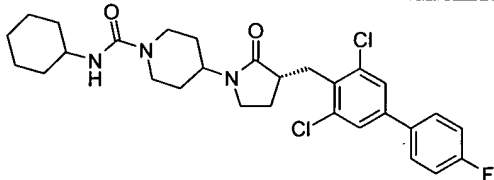
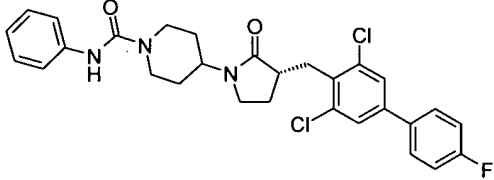
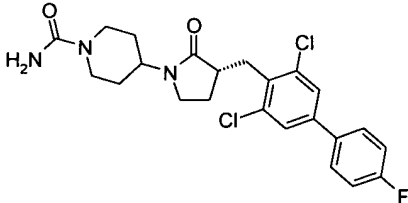
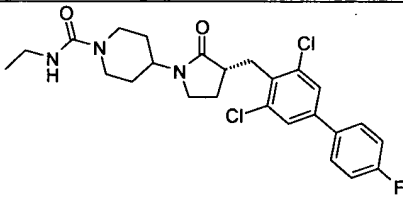
Metilamida do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico



Tratar uma solução de ácido (R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona trifluoroacético (Preparação 29) (0,10 g, 0,19 mmol) em CH₂Cl₂ (3 ml) com isocianato de metila (21 mg, 0,36 mmol) e trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol). Agitar a reação de um dia para o outro à temperatura ambiente. Extinguir a reação com HCl 1 N e extrair com Et₂O. Lavar a orgânica com salmoura, secar sobre MgSO₄, e filtrar. Purificar o bruto por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel

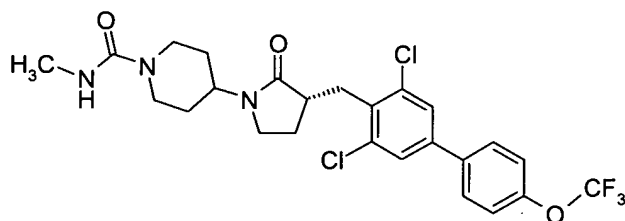
usando hexanos:EtOAc para eluir produto puro. Remover o solvente dando 0,097 g (84%) do produto. MS (m/e): 478 (M+1).

Tabela 5: Preparar os Exemplos na Tabela 5 substancialmente como descrito no Exemplo 6 exceto que isocianato de metila é substituído pelo reagente como indicado na coluna 3.

Exemplo	Estrutura e nome	Reagente	Espec. de massa
7	 <p>Ciclo-hexilamida de ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	Ciclo-hexil isocianato	MS (m/z): 546 M+1)
8	 <p>fenilamida de ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico</p>	Fenil isocianato	MS (m/z): 540 M+1)
9	 <p>4-[3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxamida</p>	Trimetil-silil-isocianato	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 etila	MS (m/z): 493 M+1)

Exemplo 11

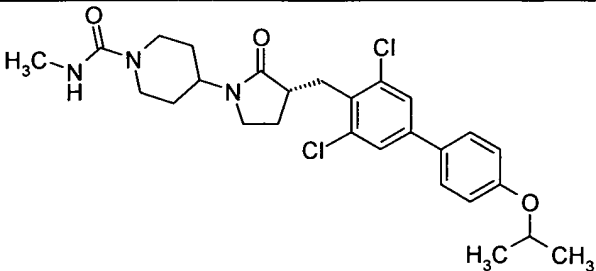
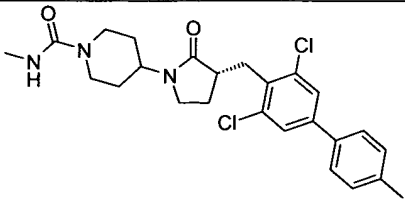
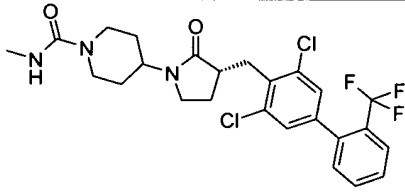
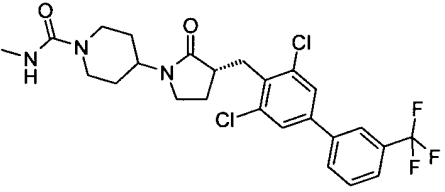
Metilamida do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometóxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico



Tratar uma solução de ácido (R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometóxi-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona trifluoroacético (Preparação 33) (85 mg, 0,17 mmol) em CH₂Cl₂ (4 ml) com isocianato de metila (11 mg, 0,19 mmol). Agitar a reação de um dia para o outro à temperatura ambiente. Extinguir a reação com HCl 1 N e extrair com Et₂O. Lavar a orgânica com salmoura, secar sobre MgSO₄, e filtrar. Purificar o bruto por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel usando-se hexanos:EtOAc para eluir o produto puro. Remover o solvente dando 0,035 g (37%) de produto. MS (m/e): 544 (M+1).

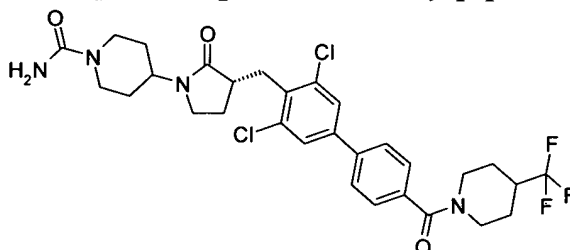
10 **Tabela 6:** Preparar os Exemplos na Tabela 6 substancialmente como descrito no Exemplo 11 exceto que ácido (R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometóxi-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona trifluoroacético é substituído pela Preparação listada na coluna 3.

Exemplo	Estrutura e nome	Preparação do reagente	Espec. 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)

14	 <p>metilamida do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-isopropóxi-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-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-metil-bifenil-4-ilmetil)-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-ilmetil)-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-2'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-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-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-piperidina-1-carboxílico

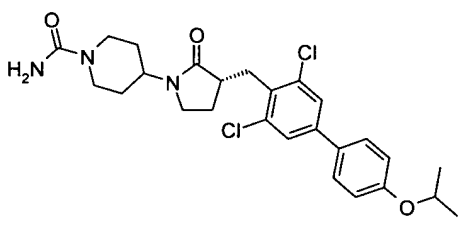
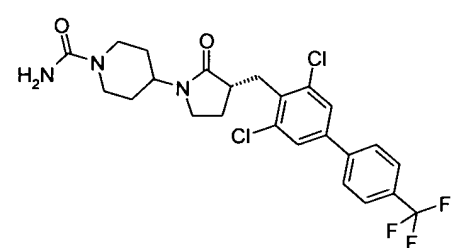


Uma solução de ácido (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-

5 piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona

trifluoroacético (Preparação 30) (112 mg, 0,16 mmol) e carbonato de potássio (40 mg, 0,32 mmol) em acetona (5 ml) é tratada com trimetilsilil-isocianato (30 mg, 0,24 mmol). A reação é agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A reação é extinta com HCl 1 N e extraída com Et₂O. A orgânica é lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄, e filtrada. O bruto é purificado por meio de cromatografia de coluna em sílica-gel usando-se hexanos:EtOAc para eluir produto puro. O solvente é removido dando 0,038 g (38%) de produto. MS (m/e): 626 (M+1).

Tabela 7: Preparar os exemplos na Tabela 7 substancialmente como descrito, no Exemplo 18 exceto que ácido (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona trifluoroacético é substituído pela preparação indicada na Coluna 3.

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

Na seção seguinte descreve-se ensaios de enzimas e funcionais que são úteis para avaliar os compostos da invenção.

Ensaio de enzima de 11 β -HSD de tipo 1

A atividade de 11 β -HSD humana de tipo 1 é medida analisando-se a produção de NADPH por meio de ensaio de fluorescência. Compostos sólidos são dissolvidos em DMSO a uma concentração de 10 mM. Vinte microlitros de cada um são então transferidos para uma coluna de uma placa Nunc de polipropileno de 96 poços onde são ainda mais diluídos 50 vezes seguido de subsequente titulação dupla, dez vezes através da placa com mais DMSO usando-se um sistema automatizado Tecan Genesis 200. Placas são então transferidas para um sistema Tecan Freedom 200 com um cabeça de 96 poços Tecan Temo anexada e uma leitora de placas Ultra 384. Reagentes são fornecidos em placas Nunc de polipropileno de 96 poços e são dispensados individualmente em placas de ensaio pretas, com 96 poços, Molecular Devices High Efficiency (capacidade de 40 μ l/poço) da seguinte maneira: 9 μ l/poço de substrato (2,22 mM de NADP, 55,5 μ M de Cortisol, 10 mM de Tris, 0,25% de Prionex, 0,1% de Triton X100), 3 μ l/poço de água em poços de composto ou 3 μ l em poços de controle e padrão, 6 μ l/poço de enzima 11 β -HSD humana recombinante de tipo 1, 2 μ l/poço de diluições de composto. Para o cálculo final do percentual de inibição, adiciona-se uma série de poços que representam ensaio mínimo e máximo: um conjunto contendo substrato com 667 μ M de carbenoxolona (fundo), e outro conjunto contendo substrato e enzima sem composto (sinal máximo). A concentração final de DMSO é de 0,5% para todos os compostos, controles e padrões. Em seguida, placas são colocadas em um agitador pelo braço robótico do Tecan durante 15 segundos antes de serem cobertas e empilhadas durante um período de incubação de três horas à temperatura ambiente. Uma vez completada esta incubação, o braço robótico Tecan remove cada placa individualmente do empilhador e as coloca em posição para a adição de 5

μl /poço de uma solução de carbenoxolona 250 μM para interromper a reação enzimática. Placas são então agitadas mais uma vez durante 15 segundos, depois colocadas em uma leitora de microplacas Ultra 384 (355EX/460EM) para detecção da fluorescência NADPH.

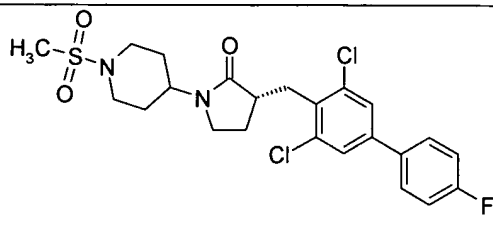
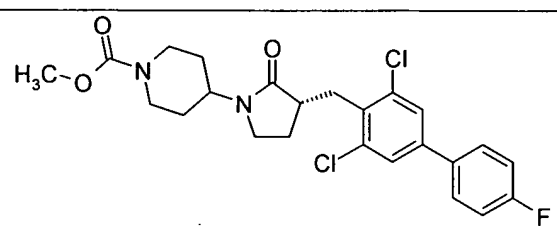
5 Compostos da invenção também podem ser testados quanto à seletividade contra 11- β HSD2 em um ensaio similar àquele descrito para 11- β HSD1, porém usando a enzima 11- β HSD2. O ensaio que usa a enzima 11- β HSD2 pode ser realizado por meio dos métodos aqui descritos e suplementados por métodos conhecidos na técnica.

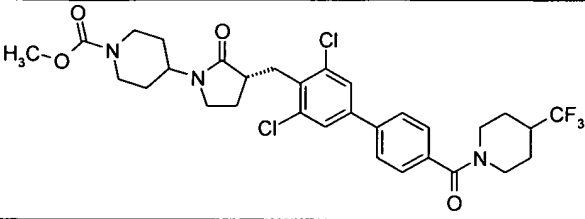
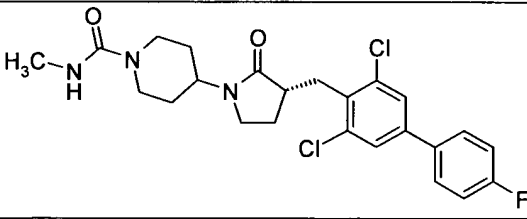
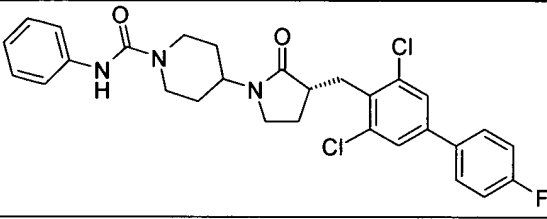
10 **Ensaio de células musculares lisas aórticas humanas**

Células musculares lisas aórticas (AoSMC) humanas primárias são cultivadas em meio de crescimento constituído de 5% de FBS com um número de passagens de 6, depois pelotizadas por meio de centrifugação e ressuspensas a uma densidade de 9×10^4 células/ml em meio de ensaio
15 constituído de 0,5% de FBS contendo 12 ng/ml de hTNF α para induzir a expressão de 11 β -HSD 1. Células são semeadas em placas de ensaio de cultura de tecidos de 96 poços a 100 μl /poço (9×10^3 células/poço) e incubadas durante 48 horas a 37°C, 5% de CO $_2$. Após a indução, células são incubadas durante 4 horas a 37°C, 5% de CO $_2$ em meio de ensaio contendo compostos
20 de teste, depois tratadas com 10 μl /poço de cortisona 10 μM solubilizada em meio de ensaio, e incubadas durante 16 horas a 37°C, 5% de CO $_2$. Meio de cada poço é transferido para uma placa, para análise posterior do cortisol usando um ensaio imunológico competitivo de fluorescência ressonância resolvida temporalmente. Em solução, um conjugado de aloficocianina
25 (APC)-cortisol e composto a ser analisado constituído de Cortisol competem pela ligação por um complexo de anticorpo anti-cortisol de camundongo/IgG anti camundongo de Európio (Eu). Níveis mais elevados de Cortisol livre resultam na diminuição de transferência de energia da Europium-IgG para o complexo de APC-cortisol, resultando em menos fluorescência de APC. As

intensidades fluorescentes para Európio e APC são medidas usando-se um LJI Analyst AD. A excitação do Európio e APC é medida usando-se uma excitação a 360 nm e filtros de emissão de 615 nm e 650 nm respectivamente. Os parâmetros resolvidos temporalmente para o Európio foram de 1000 μ s de tempo de integração, com um retardo de 200 μ s. Os parâmetros de APC são ajustados em 150 μ s de tempo de integração com um retardo de 50 μ s. Intensidades fluorescentes medidas para APC são modificadas dividindo-se pela fluorescência do Eu (APC/Eu). Esta relação é usada então para se determinar a concentração desconhecida de Cortisol por meio de interpolação usando-se uma curva de Cortisol padrão ajustada com uma equação de programa lógico de 4 parâmetros. Estas concentrações são então usadas para determinar a atividade do composto plotando-se a concentração versus o % de inibição, ajustando-se com uma curva de 4 parâmetros e reportando-se a IC₅₀.

Todos os exemplos aqui divulgados demonstram a atividade no ensaio de células musculares lisas aórticas humanas com IC₅₀ inferior a 300 nM. Dados, por exemplo, compostos no ensaio de células musculares lisas aórticas humanas são mostrados abaixo:

Exemplo	Estrutura	IC ₅₀ (nM)
1		85
3		84.5

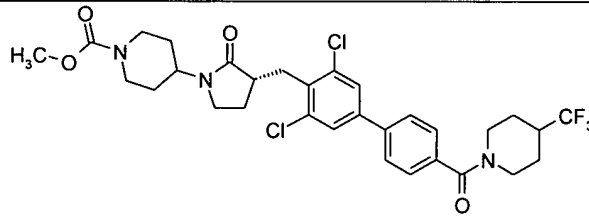
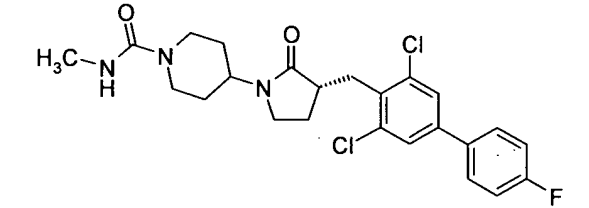
4		231
6		73
8		159

Ensaio de conversão aguda de cortisona *in vivo*

De uma forma geral, compostos são dosados oralmente em camundongos, os camundongos são expostos com uma injeção subcutânea de cortisona em um momento ajustado após a injeção de composto, e o sangue de cada animal é recolhido algum tempo depois. O soro separado é então isolado e analisado quanto a níveis de cortisona e Cortisol por meio de LC-MS/MS, seguido de cálculo do Cortisol médio e percentual de inibição de cada grupo de dosagem. Especificamente, camundongos C57BL/6 machos são obtidos da Harlan Sprague Dawley com um peso médio de 25 gramas. Os pesos exatos são registrados na chegada, e os camundongos são randomizados em grupos de pesos similares. Compostos são preparados em 1% peso/peso de HEC, 0,25% peso/peso de *Polysorbate* 80, 0,05% peso/peso de antiespumante Dow Corning 10-US em doses variadas, com base no peso médio presumido de 25 gramas. Compostos são dosados oralmente, a 200 μ l por animal, seguido de uma dose subcutânea, 200 μ l por animal, de 30 mg/kg de cortisona a de 1 a 24 horas após a dose de composto. 10 Minutos após a exposição a cortisona, cada animal é eutanizado ao longo de 1 minuto em uma câmara de CO₂, seguido de coleta de sangue via punção cardíaca em tubos de separação de soro. Uma vez totalmente coagulados, tubos são centrifugados a 2500 x g,

4°C durante 15 minutos, o soro foi transferido para poços de placas de 96 poços (Corning Inc, Costar 10, tubos de aglomeração, 1,2 ml, polipropileno), e as placas são congeladas a -20°C até a análise com LC-MS/MS. Para análise, amostras de soro são descongeladas, e as proteínas são precipitadas por meio da adição de acetonitrila contendo padrão interno de d4-cortisol. Amostras são misturadas com formação de vórtice e centrifugadas. O sobrenadante é removido e secado sob um fluxo de nitrogênio quente. Extratos são reconstituídos em metanol/água (1: 1) e injetados no sistema LC-MS/MS. Os níveis de cortisona e Cortisol são analisados em modo de monitoração de reação seletiva após ionização positiva de ACPI em um espectrofotômetro de massa de quatro pólos triplo.

Dados, por exemplo, compostos no ensaio de conversão aguda de cortisona *in vivo* são mostrados abaixo:

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

Sais farmacologicamente aceitáveis e metodologia comum para a preparação dos mesmos são bem conhecidos na técnica. Ver, p. ex., 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, Vol. 66, nº 1, janeiro de 1977. Os compostos da presente invenção são formulados, de preferência, como composições farmacêuticas administradas por diversas vias. Da forma mais preferível, referidas composições são para administração

oral. Referidas composições farmacêuticas e processos para a preparação dos mesmos são bem conhecidos na técnica. Ver, p. ex., REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, *et al*, eds., 19th., Mack Publishing Co., 1995).

5 A dosagem particular de um composto de Fórmula (I) ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo requerida para constituir uma quantidade eficaz de acordo com esta invenção dependerá das circunstâncias particulares das condições a serem tratadas. Considerações como dosagem, via de administração, e freqüência de dosagem são melhor decididas pelo
10 médico responsável. De uma forma geral, faixas de doses aceitas e eficazes para administração oral ou parenteral serão de cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia, o que se traduz para cerca de 6 mg a 600 mg, e, mais tipicamente, entre 30 mg e 200 mg para pacientes humanos. Referidas dosagens serão administradas a um paciente que necessita de tratamento, de
15 uma a três vezes por dia, ou tão freqüentemente quanto necessário para tratar eficazmente uma doença selecionada dentre aquelas aqui descritas.

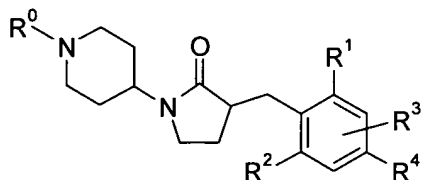
 Alguém com prática na técnica da preparação de formulações poderá selecionar com facilidade a forma e o modo de administração apropriados dependendo das características particulares do composto
20 selecionado, do distúrbio ou condição a ser tratada, do estágio do distúrbio ou condição, e de outras circunstâncias relevantes. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a edição, Mack Publishing Co. (1990)). Os compostos aqui reivindicados podem ser administrados por diversas vias. Ao se realizar o tratamento de um paciente acometido com, ou em risco de desenvolver, os
25 distúrbios aqui descritas, um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo pode ser administrado em qualquer forma ou modo que torne o composto bio-disponível numa quantidade eficaz, incluindo vias oral e parenteral. Por exemplo, os compostos ativos podem ser administrados por via retal, oralmente, por inalação, ou pelas vias subcutânea,

intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, retal, ocular, tópica, sublingual, bucal, ou outras vias. A administração oral pode ser preferida para tratamento dos distúrbios descritos aqui. Nos casos em que a administração é impossível ou não preferida, a composição pode ser disponibilizada em uma

5 forma vantajosa para administração parenteral, p. ex., intravenosa, intraperitoneal ou intramuscular.

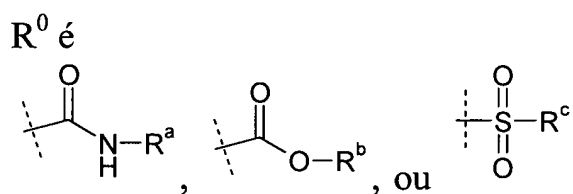
REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é representado estruturalmente pela fórmula:



5

em que



representa o ponto de ligação com a posição R^0 ;

R^a é -H, -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, ou fenila;

R^b é -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, ou fenila;

10

R^c é -(C₁-C₆)alquila, -(C₃-C₆)cicloalquila, ou fenila;

R^1 é -H, -halogênio, -O-CH₃ (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), ou -CH₃ (opcionalmente substituído por de um a três halogênios);

15

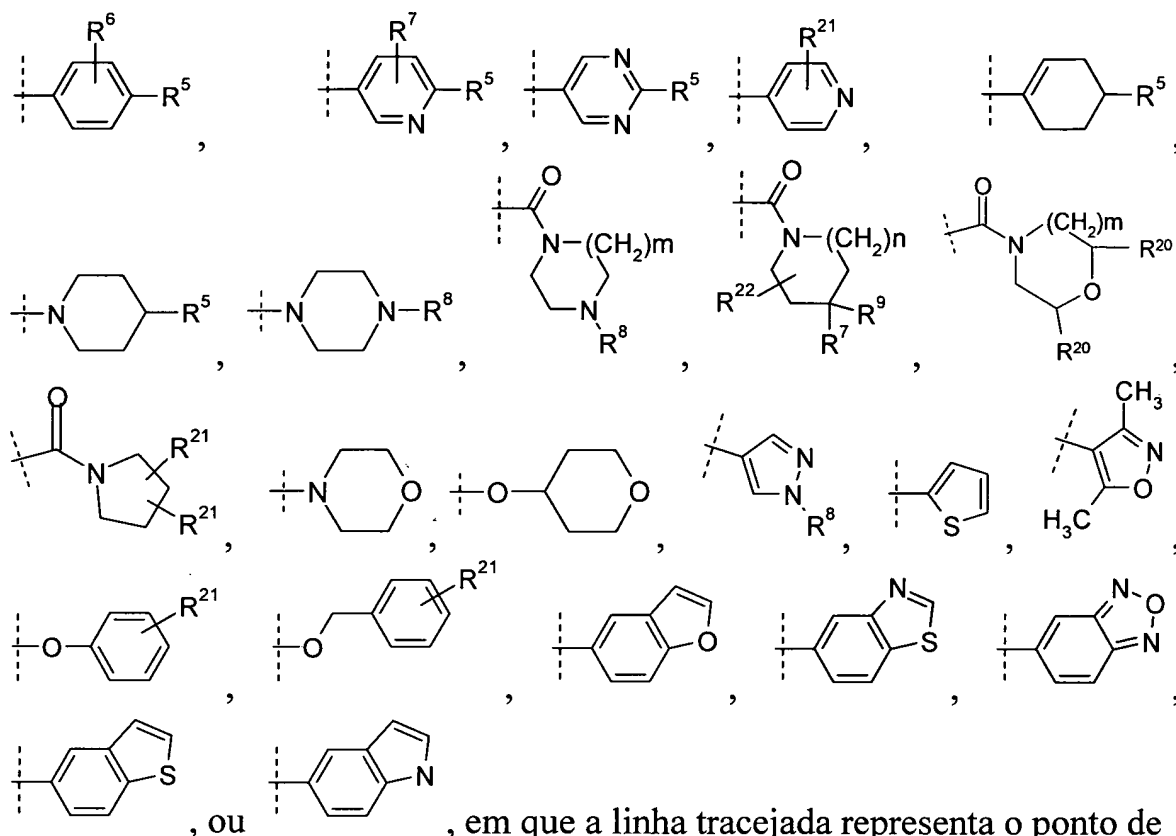
R^2 é -H, -halogênio, -O-CH₃ (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), ou -CH₃ (opcionalmente substituído por de um a três halogênios);

R^3 é -H ou -halogênio;

R^4 é

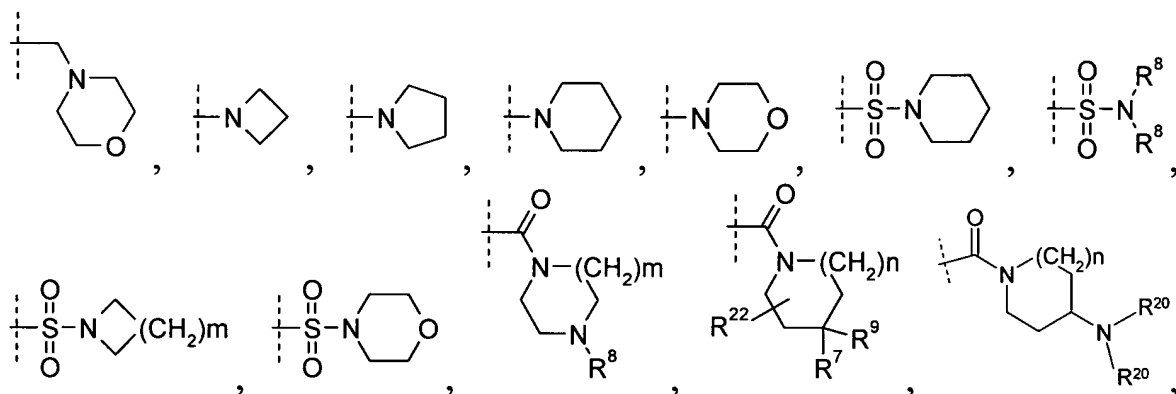
20

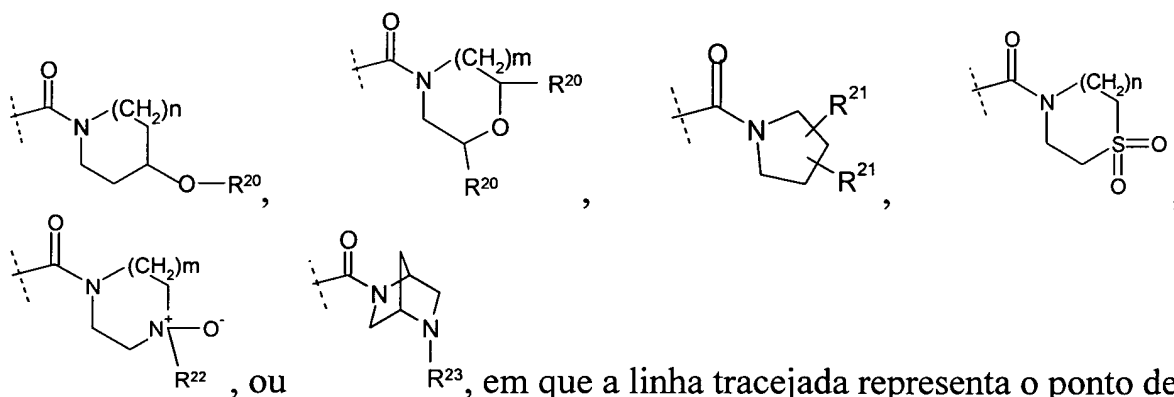
-OH, -halogênio, -ciano, -(C₁-C₄)alquila (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), -(C₁-C₆)alcóxi (opcionalmente substituído por de um a três halogênios), -SCF₃, -C(O)O(C₁-C₄)alquila, -O-CH₂-C(O)NH₂, -(C₃-C₈)cicloalquila, -O-fenil-C(O)O-(C₁-C₄)alquila, -CH₂-fenila, -NHSO₂-(C₁-C₄)alquila, -NHSO₂-fenil(R²¹)(R²¹), -(C₁-C₄)alquil-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), -C(O)N(R¹⁰)(R¹¹),



R⁵ é

-H, -halogênio, -OH, -CN, -(C₁-C₄)alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), -C(O)OH, -C(O)O-(C₁-C₄)alquila, -C(O)-(C₁-C₄)alquila, -O-(C₁-C₄)alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), -SO₂-(C₁-C₄)alquila, -N(R⁸)(R⁸), -fenil(R²¹)(R²¹), -C(O)-NH-(C₃-C₆)cicloalquila, ou





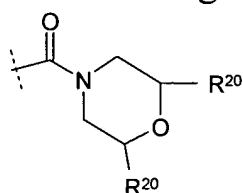
em que a linha tracejada representa o ponto de ligação com a posição indicada por R⁵;

em que m é 1, 2, ou 3;

em que n é 0, 1, ou 2, e em que quando n é 0, então "(CH₂)n" é uma ligação;

R⁶ é

- 5 -H, -halogênio, -CN, -(C₁-C₄)alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), -O-(C₁-C₄)alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), ou



R⁷ é

-H, -halogênio, ou -(C₁-C₄)alquila(opsionalmente substituído

- 10 por de 1 a 3 halogênios);

R⁸ é, independentemente em cada ocorrência,

-H, -(C₁-C₆)alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios),

- 15 -C(O)(C₁-C₆)alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), -C(O)-(C₃-C₈)cicloalquila, -S(O₂)-(C₃-C₈)cicloalquila ou -S(O₂)-(C₁-C₃)alquila(opsionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

R⁹ é -H ou -halogênio;

R¹⁰ e R¹¹ são, cada um, independentemente

-H ou -(C₁-C₄)alquila, ou R¹⁰ e R¹¹ considerados em conjunto

com o nitrogênio a que estão ligados formam piperidinila, piperazinila, ou pirrolidinila;

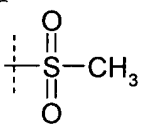
R^{20} é, independentemente em cada ocorrência, -H, ou -(C₁-C₃)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

5 R^{21} é, independentemente em cada ocorrência, -H, -halogênio, ou -(C₁-C₃)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios);

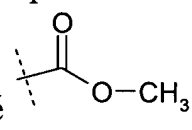
R^{22} é, independentemente em cada ocorrência, -H ou -(C₁-C₆)alquila(opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios); e

10 R^{23} é, independentemente em cada ocorrência, -H, -(C₁-C₄)alquila, ou -C(O)O-(C₁-C₄)alquila.

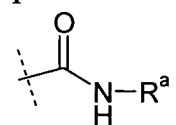
2. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado

pelo fato de que R^0 é, , ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

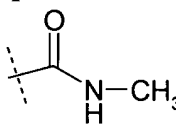
3. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado

15 pelo fato de que R^0 é , ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

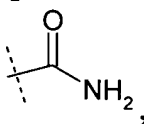
4. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado

pelo fato de que R^0 é , em que R^a é -(C₁-C₃)alquila, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

20 5. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado

pelo fato de que R^0 é , ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

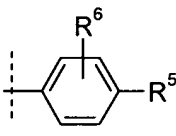
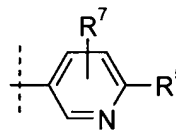
6. Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado

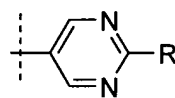
pelo fato de que R^0 é , ou um sal farmacologicamente aceitável do

mesmo.

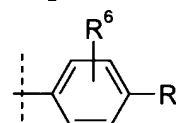
7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6 caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 são cloro, e R^3 é hidrogênio, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

5 8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

de 1 a 7 caracterizado pelo fato de que R^4 é  ,  ,

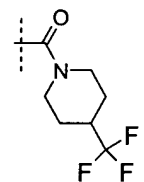
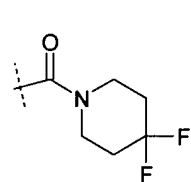
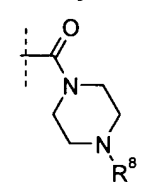
ou  , ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

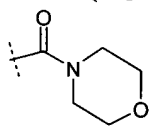
9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

de 1 até 7 caracterizado pelo fato de que R^4 é  e R^6 é -H, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

10

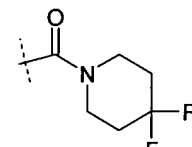
10. Composto de acordo com a reivindicação 8 ou 9

caracterizado pelo fato de que R^5 é  ,  ,  , em que R^8 é -(C₁-C₃)alquila (opcionalmente substituído por de 1 a 3 halogênios), ou

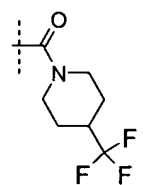
 , ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

11. Composto de acordo com a reivindicação 8 ou 9

15

caracterizado pelo fato de que R^5 é  , ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

12. Composto de acordo com a reivindicação 8 ou 9

caracterizado pelo fato de que R^5 é  , ou um sal farmacologicamente

aceitável do mesmo.

13. Composto de acordo com a reivindicação 8 ou 9 caracterizado pelo fato de que R^5 é cloro ou flúor, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5 14. Composto caracterizado pelo fato de que é metil éster do ácido 4-{(R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidina-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-piperidina-1-carboxílico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10 15. Composto caracterizado pelo fato de que é metilamida do ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidina-1-carboxílico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15 16. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto ou sal como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

17. Composto, ou um sal do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que é para uso na terapia.

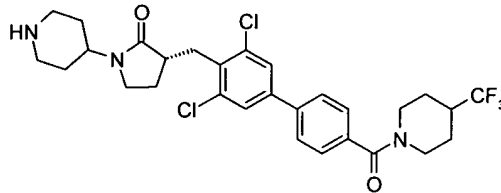
20 18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso na preparação de uma droga.

25 19. Método para tratar diabetes de tipo 2 em um paciente em necessidade do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao referido paciente uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

20. Método para tratar aterosclerose em um paciente em necessidade do mesmo caracterizado pelo fato de que compreende administrar a referido paciente uma quantidade eficaz de um composto como definido em

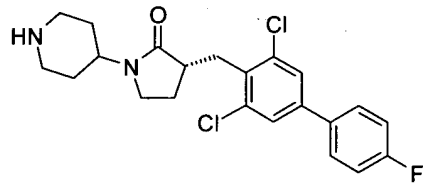
qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

21. Intermediário, caracterizado pelo fato de ser para preparar um composto como definido na reivindicação 14 em que o intermediário é



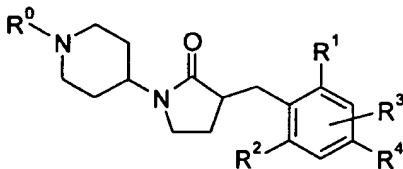
5

22. Intermediário, caracterizado pelo fato de ser para preparar um composto de acordo com a reivindicação 15 em que o intermediário é



RESUMO**“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, INTERMEDIÁRIO”**

A presente invenção divulga compostos inéditos de Fórmula I:



(I)

apresentando atividade de antagonista 11-Beta-HSD de tipo 1, e também
5 métodos para preparar referidos compostos. Em outra concretização, a
invenção revela composições farmacêuticas compreendendo compostos de
Fórmula I, e também métodos de usar os compostos e composições para tratar
diabetes, hiperglicemia, obesidade, hipertensão, hiperlipidemia, síndrome
metabólica, e outras condições associadas com atividade de 11-Beta-HSD de
10 tipo 1.