

(11) Número de Publicação: **PT 1404324 E**

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

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/44 (2007.10) **A61K 31/335** (2007.10)
A61K 31/27 (2007.10) **A61K 31/225** (2007.10)
A61K 31/195 (2007.10) **A61P 25/00** (2007.10)
C07D 213/02 (2007.10) **C07D 317/00** (2007.10)
C07C 205/00 (2007.10) **C07C 229/00** (2007.10)
C07C 261/00 (2007.10) **C07C 269/00** (2007.10)
C07C 271/00 (2007.10)

(22) Data de pedido: **2002.06.11**

(30) Prioridade(s): **2001.06.11 US 297521 P**
2001.06.14 US 298514 P
2002.03.19 US 366090 P

(43) Data de publicação do pedido: **2004.04.07**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.12.05**
046/2008

(73) Titular(es):

XENOPORT, INC.
3410 CENTRAL EXPRESSWAY SANTA CLARA,
CA 95051-0703 **US**

(72) Inventor(es):

JIA-NING XIANG **US**
MARK A. GALLOP **US**
KENNETH C. CUNDY **US**
CINDY X. ZHOU **US**
FAYANG G. QIU **US**

(74) Mandatário:

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

(54) Epígrafe: **FORMAS DE DOSAGEM ADMINISTRADAS ORALMENTE DE PRÓ-FÁRMACOS ANÁLOGAS DE GABA TENDO TOXICIDADE REDUZIDA**

(57) Resumo:

RESUMO**"FORMAS DE DOSAGEM ADMINISTRADAS ORALMENTE DE PRÓ-FÁRMACOS
ANÁLOGAS DE GABA TENDO TOXICIDADE REDUZIDA"**

A presente invenção proporciona uma forma de dosagem de libertação estendida de pró-fármacos de gabapentina e outros análogos de GABA, cujas formas de dosagem exibem toxicidade reduzida. As formas de dosagem são particularmente úteis na administração daquelas pró-fármacos de gabapentina e outros análogos de GABA que são metabolizados para formar um aldeído. As formas de dosagem da invenção são úteis para o tratamento ou prevenção de doenças e/ou desordens/perturbações para as quais a gabapentina ou outros análogos de GABA progenitores são conhecidos por serem terapeuticamente eficazes.

DESCRIÇÃO

"FORMAS DE DOSAGEM ADMINISTRADAS ORALMENTE DE PRÓ-FÁRMACOS ANÁLOGAS DE GABA TENDO TOXICIDADE REDUZIDA"

1. CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito geralmente a pró-fármacos de análogos de GABA, composições farmacêuticas de pró-fármacos de análogos de GABA, métodos de fabrico de pró-fármacos de análogos de GABA, pró-fármacos de análogos de GABA e composições farmacêuticas de pró-fármacos de análogos de GABA para uso em métodos de tratamento e prevenção. Mais particularmente, a presente invenção diz respeito a pró-fármacos de gabapentina, composições farmacêuticas de pró-fármacos de gabapentina, métodos de fabrico de pró-fármacos de gabapentina e composições farmacêuticas de pró-fármacos de gabapentina para uso em métodos de tratamento e prevenção.

2. ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

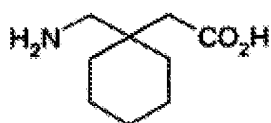
O ácido gama("γ")-aminobutírico ("GABA") é um dos principais transmissores inibidores no sistema nervoso central dos mamíferos. O GABA não é eficientemente transportado no interior do cérebro a partir da corrente sanguínea (isto é, O GABA não atravessa eficazmente a barreira da corrente sanguínea). Consequentemente, as células cerebrais produzem virtualmente todo o GABA encontrado no

cérebro (o GABA é biossintetizado por descarboxilação de ácido glutâmico com fosfato de piridoxal).

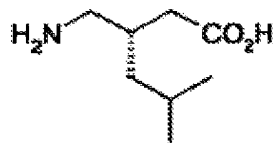
O GABA regula a excitabilidade neuronal através da ligação a proteínas de membrana específicas (isto é, receptores de GABAA), o que resulta na abertura de um canal de entrada. A entrada de ião cloreto através do canal iónico leva à hiperpolarização da célula recipiente, o que consequentemente previne a transmissão de impulsos nervosos a outras células. Foram observados baixos níveis de GABA em indivíduos sofrendo de ataques epilépticos, perturbações motoras (e.g., esclerose múltipla, tremores de acção, discinesia tardia), pânico, ansiedade, depressão, alcoolismo e comportamento maníaco.

A implicação de baixos níveis de GABA em numerosos estados de doença comuns e/ou desordens/-perturbações médicas comuns tem estimulado um intensivo interesse na preparação de análogos de GABA, os quais têm propriedades farmacêuticas superiores quando comparadas com as do GABA (e.g., a capacidade de atravessar a barreira da corrente sanguínea). De acordo com isto, numerosos análogos de GABA, com considerável actividade farmacêutica têm sido sintetizados na técnica (ver, e.g., Satzinger *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 4 024 175; Silverman *et al.* Patente dos Estados Unidos da América N° 5 563 175; Horwell *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 6 020 370; Silverman *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 6 028 214; Horwell *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 6 103 932; Silverman *et al.*,

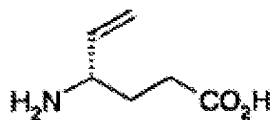
Patente dos Estados Unidos da América N° 6 117 906; Silverman, Publicação Internacional N° WO 92/09560; Silverman, Publicação Internacional N° WO 93/23383; Horwell *et al.*, Publicação Internacional N° WO 97/29101, Horwell *et al.*, Publicação Internacional N° WO 97/33858; Horwell *et al.*, Publicação Internacional N° WO 97/33859; Bryans *et al.*, Publicação Internacional N° WO 98/17627; Guglietta *et al.*, Publicação Internacional N° WO 99/08671; Bryans *et al.*, Publicação Internacional N° WO 99/21824; Bryans *et al.*, Publicação Internacional N° WO 99/31057; Belliotti *et al.*, Publicação Internacional N° WO 99/31074; Bryans *et al.*, Publicação Internacional N° WO 99/31075; Bryans *et al.*, Publicação Internacional N° WO 99/61424; Bryans *et al.*, Publicação Internacional N° WO 00/15611; Bryans, Publicação Internacional N° WO 00/31020; Bryans *et al.*, Publicação Internacional N° WO 00/50027; e Bryans *et al.*, Publicação Internacional N° WO 02/00209).



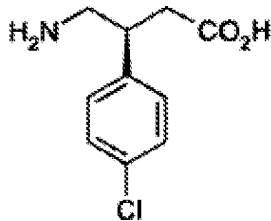
Gabapentina
(1)



Pregabalina
(2)



Vigabatrina
(3)

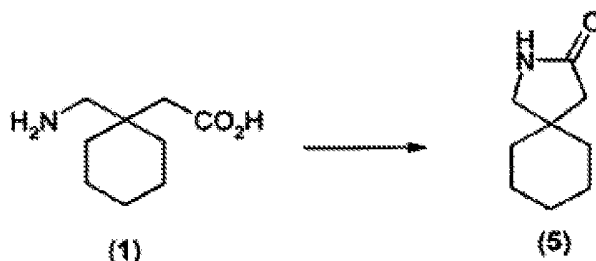


Baclofeno
(4)

Os análogos de GABA farmacologicamente importantes incluem, por exemplo, gabapentina (1), pregabalina (2), vigabatrina (3) e baclofeno (4) mostrados acima. Gabapentina é um análogo de GABA lipofílico que pode passar através da barreira sangue-cérebro, o qual tem sido usado para tratar clinicamente a epilepsia desde 1994. A gabapentina também tem efeitos terapêuticos potencialmente úteis em estados de dor crônica (e.g., dor neuropática, dor muscular e esquelética), perturbações psiquiátricas (e.g., pânico, ansiedade, depressão, alcoolismo e comportamento maníaco), perturbações do movimento (e.g., esclerose múltipla, tremores de ação, discinesia tardia), etc. (Magnus, *Epilepsia*, **40** (1999) S66-S72). Correntemente, a gabapentina é também usada na gestão clínica da dor neuropática. A pregabalina, que possui maior potência em modelos pré-clínicos de dor e epilepsia do que a gabapentina está presentemente em ensaios clínicos da Fase III.

Um problema significativo com muitos análogos do GABA é a reacção intramolecular do grupo γ -amino com a funcionalidade carboxilo para formar a γ -lactama, conforme exemplificado abaixo para a gabapentina. A formação da γ -lactama (5) representa sérias dificuldades na formulação da gabapentina devido à sua toxicidade. Por exemplo, a gabapentina tem uma toxicidade (LD_{50} , rato) de 300 mg/kg. Consequentemente, a formação de produtos secundários tais como lactamas durante a síntese de análogos de GABA e/ou formulação e/ou armazenamento de análogos de GABA ou compo-

sições de análogos de GABA deve ser minimizada por razões de segurança (particularmente, no caso da gabapentina).



O problema da contaminação por lactama de análogos de GABA, particularmente no caso da gabapentina, tem sido parcialmente ultrapassado através do uso de passos de purificação adicionais, escolha precisa de materiais adjuvantes nas composições farmacêuticas e cuidadosos procedimentos de controlo (Augurt *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 6 054 482). Contudo, as tentativas para prevenir a contaminação por lactama não têm sido inteiramente bem sucedidas, quer na síntese quer no armazenamento de análogos de GABA tais como gabapentina e suas composições.

A «clearance» ou depuração sistémica rápida é um outro problema significativo com muitos análogos de GABA incluindo gabapentina, o que requer consequentemente frequente doseamento para manter uma concentração terapêutica ou profiláctica na circulação sistémica (Bryans *et al.*, *Med. Res. Rev.*, **19** (1999) 149-177). Por exemplo, os regimes de dosagem de doses de 300-600 mg de gabapentina administrada três vezes por dia são tipicamente usados para terapia anticonvulsiva. Doses mais elevadas (1800-

-3600 mg/dia em doses divididas) são tipicamente usados para o tratamento de estados de dor neuropática.

As formulações de libertação sustentada são uma solução convencional para o problema de «clearance» sistémica rápida, como é bem conhecido dos peritos na técnica (ver, e.g., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17^a Edição, 1985). Os sistemas de entrega osmóticos são também métodos reconhecidos para a entrega de fármaco sustentada (ver, e.g., Verma et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26** (2000) 695-708). Muitos análogos de GABA, incluindo gabapentina e pregabalina, não são absorvidos via intestino grosso. Pelo contrário, estes compostos são tipicamente absorvidos no intestino delgado pelo transportador de aminoácido neutro comprido ("TANC" ou "LNAA") (Jezyk et al., *Pharm. Res.*, **16** (1999) 519-526). A passagem rápida de formas de dosagem convencionais através da região absorptiva proximal do tracto gastrointestinal tem evitado a aplicação bem sucedida de tecnologias de libertação sustentada a muitos análogos de GABA.

Por conseguinte, existe uma significativa necessidade de versões de libertação sustentada eficazes de análogos de GABA para minimizar a frequência de dosagem aumentada devida à rápida «clearance» sistémica destes compostos. Existe também uma necessidade de análogos de GABA puros (particularmente de análogos de gabapentina e pregabalina) que sejam substancialmente puros e não

lactamizem espontaneamente durante quer a formulação quer o armazenamento.

EP 1 178 034 A1 (Wamer-Lambert Company) descreve pró-fármacos de pregabalina e outros análogos de GABA relacionados que alegadamente exibem melhor absorção a partir do tracto gastrointestinal do que a pregabalina.

WO 01/90052 A1 (Wamer-Lambert Company) descreve pró-fármacos de gabapentina e outros análogos de GABA relacionados que alegadamente exibem melhor absorção a partir do tracto gastrointestinal do que a gabapentina.

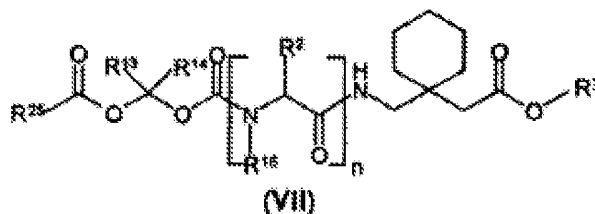
3. SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção dirige-se a estas e outras necessidades proporcionando pró-fármacos de análogos de GABA, composições farmacêuticas de pró-fármacos de análogos de GABA e métodos de fabrico de pró-fármacos de análogos de GABA. A presente invenção também proporciona pró-fármacos de análogos de GABA, e composições farmacêuticas de pró-fármacos de análogos de GABA para o tratamento ou prevenção de doenças e/ou desordens/perturbações comuns.

De modo importante, os pró-fármacos proporcionados pela presente invenção possuem vantagens farmacêuticas significativas de uso particular em medicina. Primeiro, a pró-porção dos pró-fármacos de análogos de GABA proporcionadas pela presente invenção são tipicamente

lábéis *in vivo* (isto é, clivadas por meios quer enzimáticos quer químicos para gerarem quantidades substanciais de um análogo de GABA antes do pró- fármaco ser depurado de um paciente. Em segundo lugar, o derivado pró-porção proporcionado pela clivagem da pró-porção a partir do pró-fármaco, e qualquer seu metabolito, é tipicamente não tóxico quando administrado a um mamífero de acordo com os regimes de dosagem tipicamente seguidos com o análogo de GABA.

A presente invenção proporciona compostos de Fórmula (VII) e seus sais, hidratos e solvatos farmacêuticamente aceitáveis:



em que:

n é 0;

R^{13} é metilo,

R^7 e R^{14} são hidrogénio, e

R^{25} é seleccionado de entre:

metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo,

1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo.

Numa forma de realização, R^{13} é metilo, R^7 e R^{14} são hidrogénio, e R^{25} é metilo, etilo ou propilo.

Numa forma de realização, R^{13} é metilo, R^7 e R^{14} são hidrogénio, e R^{25} é etilo.

Numa forma de realização, o composto é seleccionado de entre ácido 1-{\[(α -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético e seus sais, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

Numa forma de realização, o composto é seleccionado de entre ácido 1-{\[(α -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético e o seu sal de sódio.

Numa forma de realização, o composto é ácido 1-{\[(α -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético.

Numa forma de realização, o composto é o sal de sódio do ácido 1-{\[(α -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético.

A presente invenção também proporciona composições farmacêuticas compreendendo um composto conforme descrito acima e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é uma composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção de epilepsia, depressão, ansiedade, psicose, ataques de debilidade, hipocinesia, perturbações cranianas, perturbações neurodegenerativas, pânico, dor, doença inflamatória, insónia, perturbações gastrointestinais ou síndrome da desabituação do etanol num paciente.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica é uma composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção de dor neuropática, dor muscular ou dor esquelética num paciente.

A presente invenção também proporciona compostos conforme descritos acima para uso num método de tratamento de um corpo humano ou animal por terapia.

A presente invenção também proporciona compostos conforme descritos acima para uso num método de tratamento ou prevenção de epilepsia, depressão, ansiedade, psicose, ataques de debilidade, hipocinesia, perturbações cranianas, perturbações neurodegenerativas, pânico, dor, doença inflamatória, insónia, perturbações gastrointestinais ou síndrome da desabituação do etanol num paciente.

A presente invenção também proporciona compostos conforme descritos acima para uso num método de tratamento ou prevenção de dor neuropática, dor muscular ou dor esquelética num paciente.

A presente invenção também proporciona o uso de compostos conforme descritos acima no fabrico de um medicamento para o tratamento ou prevenção de epilepsia, depressão, ansiedade, psicose, ataques de debilidade, hipocinesia, perturbações cranianas, perturbações neurodegenerativas, pânico, dor, doença inflamatória, insónia, perturbações gastrointestinais ou síndrome da desabituação do etanol num paciente.

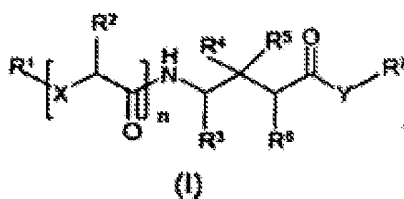
A presente invenção também proporciona o uso de compostos conforme descritos acima no fabrico de um medicamento para o tratamento ou prevenção de dor neuropática, dor muscular ou dor esquelética num paciente.

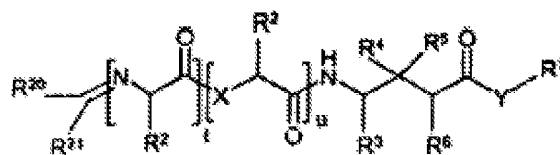
Os compostos aqui descritos têm uma pró-porção ligada ao grupo γ -amino de análogos de GABA. Esta pró-porção pode estar directamente ligada ao grupo γ -amino de um análogo de GABA ou, facultativamente, pode estar ligada ao grupo amino de uma pró-porção de α -aminoácido, ou ao grupo hidroxí de uma pró-porção de ácido α -hidroxiácido, em que ele próprio está ligado ao grupo amino do análogo de GABA.

Os compostos aqui descritos também têm uma pró-porção ligada ao grupo carboxilo de análogos de GABA. A pró-porção de carboxilo será tipicamente um grupo éster ou tioéster. Uma larga variedade de grupos éster ou tioéster pode ser usada para formar pró-porções de carboxilo.

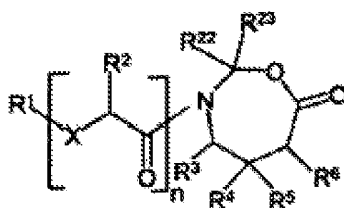
De acordo com isto, os compostos da invenção podem incluir tanto como quatro pró-porções, incluindo uma pró-porção de carboxilo e até três pró-porções de amino ligadas em sequência ao grupo γ -amino (isto é, tal que cada pró-porção é sequencialmente clivada da extremidade N-terminal do análogo de GABA). Os compostos da invenção podem conter duas pró-porções de amino e uma pró-porção de carboxilo, duas pró-porções de amino, uma pró-porção de amino e uma pró-porção de carboxilo ou um pró-porção de amino. Preferivelmente, naqueles compostos da invenção que contêm não só a pró-porção de amino mas também a pró-porção de carboxilo, a pró-porção de carboxilo é hidrolisada antes da clivagem completa da(s) pró-porção(ões) ligada(s) ao grupo amina.

São aqui descritos os compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) ou Fórmula (III):





(II)



(III)

ou um seu sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável, em que:

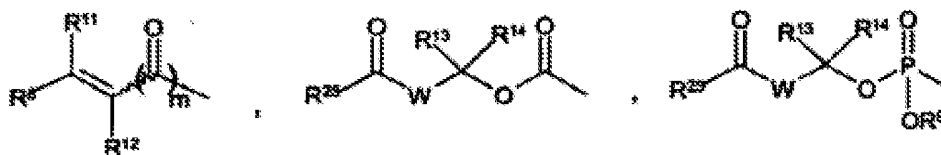
m, n, t e u são independentemente 0 ou 1;

X é O ou NR¹⁶;

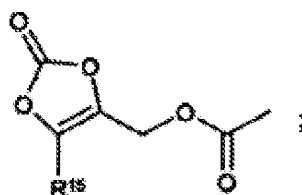
W é O ou NR¹⁷;

Y é O ou S;

R¹ é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, R²⁴C(O)-, R²⁵OC(O)-, R²⁴C(S)-, R²⁵OC(S)-, R²⁵S(C)O-, R²⁵SC-(S)-, (R⁹O)(R¹⁰O)P(O)-, R²⁵S-,



e



cada R^2 é independentemente seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcoxi, alcoxi substituído, acilo, acilo substituído, acilamino, acilamino substituído, alquilamino, alquilmino substituído, alquilsulfinilo, alquilsulfinilo substituído, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo substituído, alquiltio, alquiltio substituído, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, ariloxi, ariloxi substituído, carbamoílo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, dialquilamino, dialquilamino substituído, halo, heteroalquilo, heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo substituído, heteroalquiloxi, heteroalquiloxi substituído, heteroariloxi e heteroariloxi substituído, ou facultativamente, R^2 e R^{16} em conjunto com os átomos aos quais eles estão ligados formam um anel ciclo-heteroalquilo ou ciclo-heteroalquilo substituído;

R^3 e R^6 são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo e heteroarilalquilo substituído;

R^4 e R^5 são independentemente seleccionados do grupo

constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, acilo, acilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroarilalquilo e heteroarilalquilo substituído, ou, facultativamente, R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído ou cicloalquilo em ponte;

R^8 e R^{12} são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, acilo, acilo substituído, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroalquilo, heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo e heteroarilalquilo substituído, ou, facultativamente, R^8 e R^{12} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo ou ciclo-heteroalquilo substituído;

R^{11} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, acilo, acilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, carbamoilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo substituído, alcóxicarbo-

nilo, alcoxycarbonilo substituído, ciclo-heteroalquiloxi-carbonilo, ciclo-heteroalquiloxycarbonilo substituído, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilo substituído, hetero-ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo substituído e nitro;

R^7 , R^9 , R^{10} , R^{15} , R^{16} e R^{17} são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroalquilo, heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo e heteroarilalquilo substituído;

R^{13} e R^{14} são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, carbamoilo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, cicloalcóxicarbonilo, cicloalcóxicarbonilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo e heteroarilalquilo substituído, ou, facultativamente, R^{13} e R^{14} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo ou ciclo-heteroalquilo substituído ;

R^{20} e R^{21} são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo,

cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroalquilo, heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo e heteroarilalquilo substituído, ou, facultativamente, R^{13} e R^{14} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo ou ciclo-heteroalquilo substituído;

R^{22} e R^{23} são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo e arilalquilo substituído, ou, facultativamente, R^{22} e R^{23} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo ou ciclo-heteroalquilo;

R^{24} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroalquilo, heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo e heteroarilalquilo substituído; e

R^{25} é seleccionado do grupo constituído por acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroalquilo, heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo e heteroarilalquilo substituído.

Num segundo aspecto, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas de compostos da invenção. As composições farmacêuticas geralmente compreendem um ou mais compostos da invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Num terceiro aspecto, a presente invenção proporciona compostos para uso em métodos de tratamento ou prevenção de epilepsia, depressão, ansiedade, psicose, ataques de debilidade, hipocinesia, perturbações cranianas, perturbações neurodegenerativas, pânico, dor (especialmente dor neuropática e dor muscular e esquelética), doença inflamatória (isto é, artrite), insónia, desordens gastro-intestinais ou síndrome de desabituação do etanol. Os métodos geralmente envolvem a administração a um paciente com necessidade de tal tratamento ou prevenção de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção.

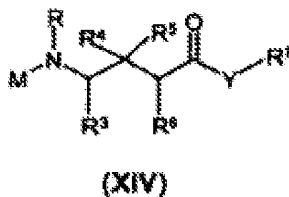
Num quarto aspecto, a presente invenção proporciona composições farmacêuticas para o tratamento ou prevenção de epilepsia, depressão, ansiedade, psicose, ataques de debilidade, hipocinesia, perturbações cranianas, perturbações neurodegenerativas, pânico, dor (especialmente dor neuropática e dor muscular e esquelética), doença inflamatória (isto é, artrite), insónia, desordens gastro-intestinais ou síndrome de desabituação do etanol num paciente com necessidade de tal tratamento ou prevenção. Os métodos geralmente envolvem a administração a um paciente

com necessidade de tal tratamento ou prevenção de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica da invenção.

É também aqui descrito um composto derivado de análogo de GABA, M-G, para administração a um paciente com necessidade de terapia, em que M é uma pró-porção e G é derivado de um análogo de GABA, H-G (em que H é hidrogénio). A pró-porção M, uma vez clivada de G, e qualquer seu metabolito, exibe uma dose carcinogenicamente tóxica (TD₅₀) em ratazanas, maior do que 0,2 mmol/kg/dia. Além disso, a pró-porção M cliva de G a uma velocidade suficiente *in vivo*, aquando da administração colónica a ratazanas, para produzir:

- (i) uma concentração máxima de H-G no plasma (C_{máx}) de pelo menos 120% da C_{máx} de H-G no plasma alcançada pela administração colónica de uma dose equimolar de H-G; e
- (ii) uma AUC que é pelo menos 120% da AUC alcançada pela administração colónica de uma dose equimolar de H-G.

Preferivelmente, M-G é um derivado de Fórmula (XIV) :

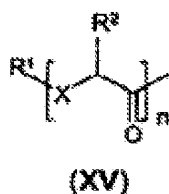


ou um seu sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, em que:

R^1 é hidrogénio ou R e R^{16} em conjunto com os átomos aos quais eles estão ligados formam um anel de azetidina, azetidina substituída, pirrolidina ou pirrolidina substituída; e

Y, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e R^7 são conforme previamente definidos.

O mais preferível é ser M um derivado de Fórmula (XV) :



em que:

n, X, R^1 e R^2 são conforme previamente definidos.

4. DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

4.1 Definições

"Transporte activo ou processo de transporte activo" refere-se ao movimento de moléculas através de membranas celulares que:

- a) está directamente ou indirectamente dependente de um processo mediado por energia (isto é, conduzido por hidrólise de ATP, gradiente iónico, etc.);
- b) ocorre para facilitar a difusão mediada por interacção com proteínas transportadoras específicas.

"Alquilo" refere-se a um grupo hidrocarboneto monovalente saturado ou insaturado, ramificado, de cadeia

linear ou cíclico, derivado pela remoção de um átomo de hidrogénio de um único átomo de carbono de um alcano, alceno ou alcino progenitor. Os grupos alquilo típicos incluem, mas sem constituir limitação, metilo; etilos tais como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tais como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-il; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tais como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; e semelhantes.

O termo "alquilo" é especificamente entendido como incluindo grupos que têm qualquer grau ou nível de saturação, isto é, grupos tendo exclusivamente ligações simples carbono-carbono, grupos tendo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono, grupos tendo uma ou mais ligações triplas carbono-carbono e grupos tendo misturas de ligações simples, duplas e triplas carbono-carbono. Onde um nível específico de saturação é pretendido, as expressões "alcanilo", "alcenilo" e "alcinilo" são usadas. Preferivelmente, um grupo alquilo compreende desde 1 a 20 átomos de carbono, mais preferivelmente, desde 1 a 10 átomos de carbono.

"Alcanilo" diz respeito a um derivado de grupo alquilo saturado, ramificado, de cadeia linear ou cíclico, pela remoção de um átomo de hidrogénio a partir de um único átomo de carbono de um alcano progenitor. Os grupos alcanilo típicos incluem, mas sem constituir limitação, metanilo; etanilo; propanilos tais como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropil), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tais como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc.; e semelhantes.

"Alcenilo" diz respeito a um grupo alquilo insaturado, ramificado, de cadeia linear ou cíclico, tendo pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono derivado pela remoção de um átomo de hidrogénio a partir de um único átomo de carbono de um alceno progenitor. O grupo pode estar na conformação quer *cis* quer *trans* relativamente à(s) ligação(ções) dupla(s). Os grupos alcenilo típicos incluem, mas sem constituir limitação, etenilo; propenilos tais como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-il; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tais como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; e semelhantes.

"Alcinilo" diz respeito a um grupo alquilo insaturado, ramificado, de cadeia linear ou cíclico, tendo

pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono derivado pela remoção de um átomo de hidrogénio a partir de um único átomo de carbono de um alcino progenitor. Os grupos alcinilo típicos incluem, mas sem constituir limitação, etinilo; propinilos tais como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tais como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; e semelhantes.

"Alcilo" diz respeito a um grupo $-C(O)R$, onde R é hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo conforme aqui definido. Exemplos representativos incluem, mas sem constituir limitação, formilo, acetilo, ciclo-hexilcarbonilo, ciclo-hexilmetilcarbonilo, benzoílo, benzilcarbonilo e semelhantes.

"Acilamino" (ou alternativamente "acilamido") diz respeito a um grupo $-NR'C(O)R$, onde R e R' são cada um independentemente hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, conforme aqui definidos. Exemplos representativos incluem, mas sem constituir limitação, formilamino, acetilamino (isto é, acetamido), ciclo-hexilcarbonilamino, ciclo-hexilmetil-carbonilamino, benzoilamino (isto é, benzamido), benzilcarbonilamino e semelhantes.

"Aciloxi" diz respeito a um grupo $-OC(O)R$, onde R é hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, ciclo-heteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo, conforme aqui definidos. Exemplos representa-

tivos incluem, mas sem constituir limitação, acetiloxi (ou acetoxi), butiloxi (ou butoxi), benzoiloxi e semelhantes.

"Alquilamino" significa um grupo $-NHR$ onde R representa um grupo alquilo ou cicloalquilo conforme aqui definidos. Exemplos representativos incluem, mas sem constituir limitação, metilamino, etilamino, 1-metiletilamino, ciclo-hexilo e semelhantes.

"Alcoxi" diz respeito a um grupo $-OR$ onde R representa um grupo alquilo ou cicloalquilo conforme aqui definidos. Exemplos representativos incluem, mas sem constituir limitação, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclo-hexiloxi e semelhantes.

"Alcoxycarbonilo" diz respeito a um grupo $-C(O)-alcoxi$ onde alcoxi é conforme aqui definido.

"Alquilsulfonilo" diz respeito a um grupo $-S(O_2)R$ onde R é um grupo alquilo ou cicloalquilo conforme aqui definidos. Exemplos representativos incluem, mas sem constituir limitação, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo e semelhantes.

"Alquilsulfinilo" diz respeito a um grupo $-S(O)R$ onde R é um grupo alquilo ou cicloalquilo conforme aqui definidos. Exemplos representativos incluem, mas sem constituir limitação, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, butilsulfinilo e semelhantes.

"Alquiltio" diz respeito a um grupo -SR onde R é um grupo alquilo ou cicloalquilo conforme aqui definidos. Exemplos representativos incluem, mas sem constituir limitação, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio e semelhantes.

"Amino" refere-se ao grupo -NH₂.

"Arilo" refere-se a um grupo hidrocarboneto aromático monovalente derivado pela remoção de um átomo de hidrogénio de um único átomo de carbono de um sistema em anel aromático progenitor. Os grupos arilo típicos incluem, mas sem constituir limitação, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benzeno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadenos, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno e semelhantes. Preferivelmente, um grupo arilo compreende desde 6 a 20 átomos de carbono, mais preferivelmente entre 6 e 12 átomos de carbono.

"Arilalquilo" refere-se a um grupo alquilo acíclico no qual um dos átomos de hidrogénio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp^3 , é trocado por um grupo arilo. Os grupos arilalquilo típicos incluem, mas sem constituir limitação, benzilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobenzilo, 2-naftofenil-

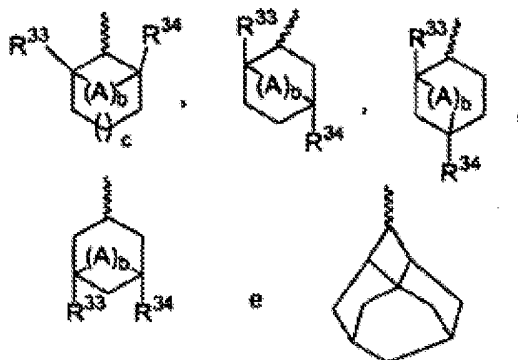
etan-1-ilo e semelhantes. Onde são pretendidas porções de alquilo específicas, é usada a nomenclatura aril-alcanilo, aril-alcenilo e/ou aril-alcinilo. Preferivelmente, um grupo arilalquilo é (aril C₆-C₃₀)alquilo, e.g., a porção alcanilo, alcenilo ou alcinilo do grupo arilalquilo é (C₁-C₁₀) e a porção arilo é (C₆-C₂₀), mais preferivelmente um grupo arilalquilo é (aril C₆-C₂₀)alquilo, e.g., a porção alcanilo, alcenilo ou alcinilo do grupo arilalquilo é (C₁-C₈) e a porção arilo é (C₆-C₁₂).

"Arilalquiloxi" refere-se a um grupo -O-arilalquilo onde arilalquilo é conforme aqui definido.

"Ariloxicarbonilo" refere-se a um grupo -C(O)-O-arilo onde arilo é conforme aqui definido.

"AUC" é a área sob a curva concentração de fármaco no plasma-versus-tempo extrapolada desde o instante zero até ao infinito.

"Cicloalquilo em ponte" diz respeito a um grupo seleccionado do grupo constituído por



em que:

A é $(CR^{35}R^{36})_b$;

R^{35} e R^{36} são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio e metilo;

R^{33} e R^{34} são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio e metilo;

b é um inteiro desde 1 a 4; e

c é um inteiro desde 0 a 2.

"Carbamoílo" refere-se a um grupo $-C(O)N(R)_2$ onde cada grupo R é independentemente hidrogénio, alquilo, cicloalquilo ou arilo conforme aqui definidos, o qual pode ser facultativamente substituído, conforme aqui definido.

"Carboxi" significa o grupo $-C(O)OH$.

"Potência carcinogénica (TD₅₀)" (ver Peto et al., *Environmental Health Perspectives*, **58** (1984) 1-8) é definida para um composto particular numa dada espécie animal como aquela razão de dose crónica em mg/kg de massa corporal/dia que induzirá tumores em metade dos animais de teste no fim de um tempo de vida padrão para a espécie. Uma vez que o(s) tumor(es) de interesse muitas vezes ocorre(m) em animais de controlo, TD₅₀ é mais precisamente definida como: aquela razão de dose crónica em mg/kg de massa corporal/dia que, se administrada cronicamente durante o tempo de vida padrão da espécie, fará passar a metade a probabilidade de permanecer sem tumor ao longo daquele período. Uma TD₅₀ pode ser calculada para qualquer tipo

particular de neoplasma, para qualquer tecido particular ou para qualquer combinação destes.

"C_{máx}" é a concentração de fármaco mais elevada observada no plasma a seguir a uma dose extravascular de fármaco.

"Compostos da Invenção" refere-se a compostos abrangidos pelas reivindicações aqui apenas e inclui quaisquer compostos específicos dentro da fórmula cuja estrutura é aqui revelada. Os compostos da invenção podem ser identificados pela sua estrutura química e/ou pelo seu nome químico. Quando a estrutura química e nome químico entram em conflito, a estrutura química é determinante da identidade do composto. Os compostos da invenção podem conter um ou mais centros quirais e/ou ligações duplas e por conseguinte podem existir na forma de estereoisómeros, tais como isómeros de ligação dupla (isto é, isómeros geométricos), enantiómeros ou diastereómeros. De acordo com isto, as estruturas químicas aqui delineadas abrangem todos os enantiómeros e estereoisómeros possíveis dos compostos ilustrados incluindo a forma estereoisomericamente pura (e.g., geometricamente pura, enantiomericamente pura ou diastereomericamente pura) e misturas estereoisoméricas. As misturas enantioméricas e estereoisoméricas podem ser resolvidas nos seus enantiómeros e estereoisómeros componentes usando técnicas de separação ou técnicas de síntese quiral bem conhecidas do perito na técnica. Os

compostos da invenção também podem existir em várias formas tautoméricas incluindo a forma enol, a forma ceto e suas misturas. Em concordância, as estruturas químicas aqui delineadas abrangem todas as possíveis formas tautoméricas dos compostos ilustrados. Os compostos da invenção também incluem compostos marcados isotopicamente onde um ou mais átomos têm uma massa atômica diferente da massa atômica convencionalmente encontrada na natureza. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos da invenção incluem, mas sem constituir limitação, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F e ^{36}Cl . Além disso, deverá ser entendido, quando estruturas parciais dos compostos da invenção são ilustradas, que os parêntesis indicam o ponto de ligação da estrutura parcial ao resto da molécula.

"Composição da Invenção" refere-se a pelo menos um composto da invenção e um veículo farmaceuticamente aceitável, com o qual o composto é administrado a um paciente. Quando administrado a um paciente, os compostos da invenção são administrados em forma isolada, o que significa separada de uma mistura reaccional orgânica sintética.

"Ciano" significa o radical $-\text{CN}$.

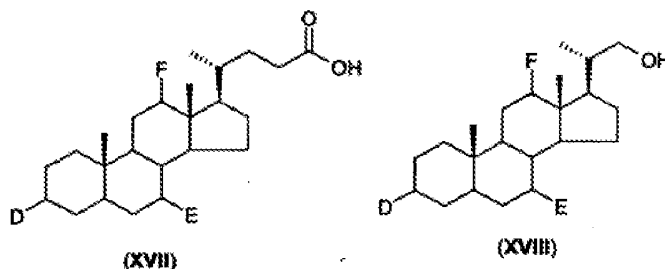
"Cicloalquilo" refere-se a um grupo alquilo cíclico saturado ou insaturado. Onde um nível específico de saturação é pretendido, a nomenclatura "cicloalcanilo" ou

"cicloalcenilo" é usado. Os grupos cicloalquilo típicos incluem, mas sem constituir limitação, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclo-hexano e semelhantes. Preferivelmente, o grupo cicloalquilo é cicloalquilo C₃-C₁₀, mais preferivelmente cicloalquilo C₃-C₇.

"Ciclo-heteroalquilo" refere-se a um grupo alquilo cíclico saturado ou insaturado no qual um ou mais átomos de carbono (e quaisquer átomos de hidrogénio associados) são independentemente trocados pelo mesmo ou diferente heteroátomo. Os heteroátomos para trocar o(s) átomo(s) de carbono incluem, mas sem constituir limitação, N, P, O, S, Si, etc. Onde o nível específico de saturação é pretendido, a nomenclatura "ciclo-heteroalcanilo" ou "ciclo-heteroalcenilo" é usada. Os grupos ciclo-heteroalquilo típicos incluem, mas sem constituir limitação, grupos derivados de epóxidos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina, quinuclidina e semelhantes.

"Ciclo-heteroalquiloxicarbonilo" refere-se a um grupo -C(O)-OR onde R é ciclo-heteroalquilo, conforme aqui definido.

"Derivado de um ácido da bÍlis" refere-se a uma porção que é estruturalmente relacionada com um composto de Fórmula (XVII) ou (XVIII):



em que cada um dos D, E e F é independentemente H ou OH.

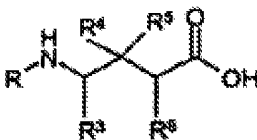
A estrutura da porção é idêntica aos compostos acima excepto nas posições 1 ou 2. Nestas posições, um átomo de hidrogénio ligado a um grupo hidroxilo e/ou à porção hidroxilo do grupo ácido carboxílico foi substituído com uma ligação covalente que serve como ponto de ligação a uma outra porção, a qual é preferivelmente um análogo de GABA ou derivado de análogo de GABA.

"Derivado de um análogo de GABA" refere-se a uma porção que está estruturalmente relacionada com um análogo de GABA. A estrutura da porção é idêntica ao composto excepto nas posições 1 ou 2. Nestas posições, um átomo de hidrogénio ligado ao grupo amino e (facultativamente) a porção hidroxilo do grupo ácido carboxílico foram trocados por uma ligação covalente que serve como ponto de ligação a uma outra porção.

"Dialquilamino" significa um radical -NRR' onde R e R' independentemente representam um grupo alquilo ou cicloalquilo conforme aqui definido. Os exemplos representativos incluem, mas sem constituir limitação, dimetilami-

no, metiletilamino, di-(1-metiletil)amino, (ciclo-hexil)-(metil)amino, (ciclo-hexil)(etil)amino, (ciclo-hexil)(propil)amino e semelhantes.

"Análogo de GABA" refere-se a um composto, a menos que especificado de maneira diferente, tendo a seguinte estrutura:



em que:

R é hidrogénio, ou R e R⁶ em conjunto com os átomos aos quais eles estão ligados formam um anel de azetidina, azetidina substituída, pirrolidina ou pirrolidina substituída;

R³ e R⁶ são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo e heteroarilalquilo substituído; e

R⁴ e R⁵ são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, acilo, acilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroal-

quilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo e heteroarilalquilo substituído ou, facultativamente,

R⁴ e R⁵ em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído ou cicloalquilo em ponte.

"Halo" significa fluoro, cloro, bromo ou iodo.

"Heteroalquiloxi" significa um grupo -O-heteroalquilo onde heteroalquilo é conforme aqui definido.

"Heteroalquilo, heteroalcanilo, heteroalcenilo, heteroalcinilo" refere-se ao grupo alquilo, alcanilo, alcenilo e alcinilo, respectivamente, em que um ou mais dos átomos de carbono (e quaisquer átomos de hidrogénio associados) são cada um independentemente trocados com os mesmos ou diferentes grupos heteroatómicos. Os grupos heteroatómicos típicos incluem, mas sem constituir limitação, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR'-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR'-, -PH-, -P(O)₂-, -O-P(O)₂-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SnH₂- e semelhantes, onde R' é hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, arilo ou arilo substituído.

"Heteroarilo" refere-se a um grupo heteroaromático monovalente derivado pela remoção de um átomo de hidrogénio de um único átomo de um sistema em anel

heteroaromático progenitor. Os grupos heteroarilo típicos incluem, mas sem constituir limitação, grupos derivados de acridina, arsindole, carbazole, β -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazole, indazole, indole, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoin-dole, isoindolina, isoquinolina, isotiazole, isoxazole, naftiridina, oxadiazole, oxazole, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazole, piridazina, piridina, piri-midina, pirrole, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazole, tiadiazole, tiazole, tiofeno, triazole, xanteno e semelhantes. Preferivelmente, o grupo heteroarilo é heteroarilo com entre 5 e 20 membros, mais preferivelmente heteroarilo com entre 5 e 10 membros. Os grupos heteroarilo preferidos são os derivados de tiofeno, pirrole, benzotiofeno, benzofurano, indole, piridina, quinolina, imidazole, oxazole e pirazina.

"Heteroariloxicarbonilo" refere-se a um grupo $-C(O)-OR$ onde R é heteroarilo conforme aqui definido.

"Heteroarilalquilo" refere-se a um grupo alquilo acíclico no qual um dos átomos de hidrogénio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou sp^3 , é trocado por um grupo heteroarilo. Onde são pretendidas porções alquilo específicas, é usada a nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalcenilo e/ou heteroarilalcinilo. Em formas de realização preferidas, o grupo heteroarilalquilo é um heteroarilalquilo de 6-30

membros, e.g., a porção alcanilo, alcenilo ou alcinilo do heteroarilalquilo é de 1-10 membros e a porção heteroarilo é um heteroarilo de 5-20 membros, mais preferivelmente, heteroarilalquilo de 6-20 membros, e.g., a porção alcanilo, alcenilo ou alcinilo do heteroarilalquilo é de 1-8 membros e a porção heteroarilo é um heteroarilo de 5-12 membros.

"Difusão passiva" refere-se à captação de um agente que não é mediada por uma proteína transportadora específica. Um agente que é substancialmente incapaz de difusão passiva tem uma permeabilidade através de uma monocamada celular padrão (e.g., Caco-2) *in vitro* inferior a 5×10^{-6} cm/s, e usualmente inferior a 1×10^{-6} cm/s (na ausência de um mecanismo de efluxo).

"Farmaceuticamente aceitável" significa aprovado ou aprovável por uma agência reguladora do governo federal ou de um estado ou listado na Farmacopeia dos E.U.A. ou outras farmacopeias geralmente reconhecidas para uso em animais, e mais particularmente em humanos.

"Sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a um sal de um composto da invenção que é farmaceuticamente aceitável e possui a actividade farmacológica desejada do composto progenitor. Tais sais incluem: (1) sais de adição de ácido, formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e semelhantes; ou formados com ácidos orgânicos tais como ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfó-

nico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canforsulfônico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucó-heptônico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido *terc*-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico e semelhantes; ou (2) sais formados quando um protão ácido presente no composto progenitor é trocado por um ião metálico, *e.g.*, um ião de metal alcalino, um ião de metal alcalino-terroso, ou um ião de alumínio; ou coordena com uma base orgânica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina e semelhantes.

"Veículo farmacêuticamente aceitável" refere-se a um diluente, adjuvante, excipiente ou agente de suporte com o qual um composto da invenção é administrado.

"Paciente" inclui humanos. Os termos "humano" e "paciente" são aqui usados intermutavelmente.

"Prevenindo" ou "prevenção" refere-se a uma redução do risco de adquirir uma doença ou desordem/-perturbação (isto é, causando que pelo menos um dos sintomas clínicos da doença não se desenvolva num paciente que pode ser exposto à ou estar predisposto para a doença mas ainda não experimentou ou revelou sintomas da doença).

"Pró- fármaco" refere-se a um derivado de uma molécula fármaco que requer uma transformação no interior do corpo para libertar o fármaco activo. Os pró-fármacos são frequentemente (ainda que não necessariamente) farmacologicamente inactivos até serem convertidos no fármaco progenitor.

"Pró-porção" refere-se a uma forma de grupo de protecção que quando usada para mascarar um grupo funcional no interior de uma molécula fármaco converte o fármaco num pró- fármaco. Tipicamente, a pró-porção estará ligada ao fármaco via ligação ou ligações que são clivadas por meios enzimáticos ou não enzimáticos *in vivo*.

"Grupo de protecção" refere-se a um agrupamento de átomos que quando ligados a um grupo funcional reactivo numa molécula mascara, reduz ou previne a reactividade do grupo funcional. Exemplos de grupos de protecção podem ser encontrados em Greene *et al.*, "*Protective Groups in Organic Chemistry*", 2^a Ed., Wiley, 1991, e Harrison *et al.*, "*Compendium of Synthetic Organic Methods*", John Wiley and Sons, 1971-1996, Vols. 1-8. Os grupos de protecção de amino representativos incluem, mas sem constituir limitação, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, benzilo, benziloxicarbonilo ("CBZ"), *t*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsililo-etanossulfonilo ("SES"), tritilo ou grupos tritilo substituídos, aliloxi-carbonilo, 9-fluorenilmetil-oxicarbonilo ("FMOC"), nitrove-

ratriloxicarbonilo ("NVOC") e semelhantes. Os grupos de protecção de hidroxí representativos incluem, mas sem constituir limitação, aqueles onde o grupo hidroxí está ou acilado ou alquilado tal como benzilo, éteres tritílicos bem como éteres alquílicos, éteres tetra-hidropiranílicos, éteres trialquilsilílicos e éteres alílicos.

"Substituído" refere-se a um grupo no qual um ou mais átomos de hidrogénio são cada um independentemente trocados pelos mesmos ou diferentes substituintes (1 ou mais). Os substituintes típicos incluem, mas sem constituir limitação, $-X$, $-R^{29}$, $-O^-$, $=O$, $-OR^{29}$, $-SR^{29}$, $-S$, $=S$, $-NR^{29}R^{30}$, $=NR^{29}$, $-CX_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{29}$, $-OS(O)_2O^-$, $-OS(O)_2R^{29}$, $-P(O)(O_2)$, $-P(O)(OR^{29})(O^-)$, $-OP(O)(OR^{29})(OR^{30})$, $-C(O)R^{29}$, $-C(S)R^{29}$, $-C(O)OR^{29}$, $-C(O)NR^{29}R^{30}$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^{29}$, $-NR^{31}C(O)NR^{29}R^{30}$, $-NR^{31}C(S)NR^{29}R^{30}$, $-NR^{31}C(NR^{29})NR^{29}R^{30}$ e $-C(NR^{29})NR^{29}R^{30}$, onde cada X é independentemente um halogéneo; cada R^{29} e R^{30} são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo substituído, heteroalquilo, heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo substituído, $R^{31}R^{32}$, $-C(O)R^{31}$ ou $-S(O)_2R^{31}$ ou facultativamente R^{29} e R^{30} em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados formam um anel cicloheteroalquilo ou cicloheteroalquilo substituído; e R^{31} e R^{32} são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo

substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroalquilo, heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo substituído.

"Proteína transportadora" diz respeito a uma proteína que tem um papel directo ou indirecto no transporte de uma molécula para o seu interior ou através dela. Por exemplo, uma proteína transportadora pode, mas sem constituir limitação, transportadores, co-transportadores, contra-transportadores, uniportadores, simportadores, antiportadores, bombas, transportadores equilibrantes, transportadores concentrativos e outras proteínas agente de suporte de soluto, que medeiam transporte activo, transporte dependente de energia, difusão facilitada, mecanismos de permuta e mecanismos de absorção específicos. As proteínas transportadoras também podem ser, mas sem constituir limitação, proteínas ligadas à membrana que reconhecem um substrato e efectuam a sua entrada ou saída da célula por um transportador mediado por agente de suporte ou por transporte mediado por receptor. Uma proteína transportadora também pode ser, mas sem constituir limitação, uma proteína expressa intracelularmente que participa no tráfego de substratos através ou para fora de uma célula. As proteínas transportadoras também podem ser, mas sem constituir limitação, proteínas ou glicoproteínas expostas sobre a superfície de

uma célula que não transporta directamente um substrato mas se liga ao substrato suportando-o em proximidade a um receptor ou proteína transportadora que efectua a entrada do substrato para o interior ou através da célula. Exemplos de proteínas agentes de suporte incluem: transportadores de ácido da biliar do fígado e intestinal, transportadores de dipéptido, transportadores de oligopéptido, transportadores de açúcar simples (e.g., SGLTI), transportadores de fosfato, transportadores de ácido monocarboxílico, transportadores de P-glicoproteína, transportadores de anião orgânico (OAT) e transportadores de catião orgânico. Exemplos de proteínas de transporte mediado por receptor incluem: receptores virais, receptores de imunoglobulina, receptores de toxina bacteriana, receptores de lectina de planta, receptores de adesão bacteriana, transportadores de vitamina e receptores do factor de crescimento de citocina.

"Tratamento" de qualquer doença ou desordem/perturbação refere-se, numa forma de realização, ao melhoramento da doença ou desordem (isto é, paragem ou redução do desenvolvimento da doença ou pelo menos dos seus sintomas clínicos). Numa outra forma de realização, "tratamento" refere-se à melhoria de pelo menos um parâmetro físico, o qual pode não ser discernível pelo paciente. Ainda numa outra forma de realização, "tratamento" refere-se à inibição da doença ou desordem, quer fisicamente (e.g., estabilização de um sintoma discernível), fisiologicamente (e.g., estabilização de um parâmetro físico), ou ambos. Ainda numa outra

forma de realização, "tratamento" refere-se ao atraso do começo da desordem ou condição.

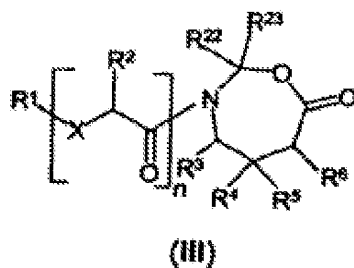
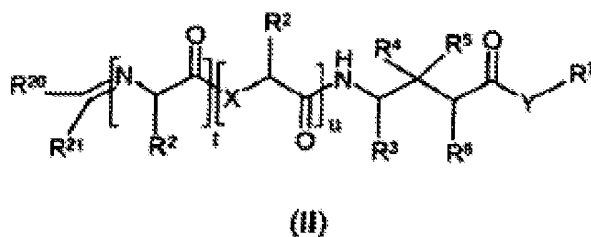
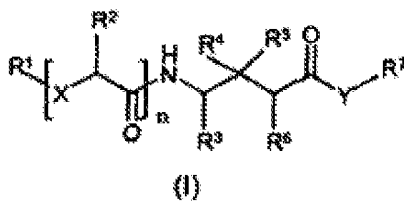
"Quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade de um composto que, quando administrado a um paciente para o tratamento de uma doença, é suficiente para efectuar tal tratamento para a doença. A "quantidade terapeuticamente eficaz" variará, dependendo do composto, da doença e sua severidade, e da idade, peso, etc. do paciente a ser tratado.

Será agora feita referência em detalhe às formas de realização preferidas da invenção. Ainda que a invenção seja descrita em conjugação com as formas de realização preferidas, deverá ser entendido que não pretende limitar a invenção àquelas formas de realização preferidas.

4.2 Os Compostos

Os peritos na técnica apreciarão que os compostos de Fórmulas (I), (II) e (III) partilham certas características estruturais em comum. Estes compostos são todos análogos de GABA (isto é, derivados do ácido γ -aminobutírico) a cujas pró-porções foram ligados. Em particular, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X e Y são substituintes comuns encontrados em compostos de Fórmulas (I), (II) e (III).

São aqui descritos compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) e Fórmula (III):



ou um seu sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, em que:

n , t , u , X , Y , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{20} , R^{21} , R^{22} e R^{23} são conforme previamente foram definidos acima.

Numa forma de realização preferida, os compostos de Fórmulas **(I)**, **(II)** e **(III)** não incluem os seguintes compostos:

quando R^3 e R^6 são ambos hidrogénio, então R^4 e R^5 não são ambos hidrogénio e não são ambos metilo;

num composto de Fórmula **(I)** quando n é 0 ou quando n é 1 e X é NR^{16} , então R^1 não é hidrogénio;

num composto de Fórmula **(I)** nenhum dos R^1 , R^7O- , $R^{24}C(O)-$,

$R^{25}C(O)-$ e $R^{25}(O)-$ é uma porção derivada de um ácido da biliar;

num composto de Fórmula **(I)** quando R^1 é $R^{24}C(O)-$ e n é 0, então R^{24} não é metilo, *terc*-butilo, 2-aminoetilo, 3-amino-propilo, benzilo, fenilo ou 2-(benzoiloximetil)fenilo;

num composto de Fórmula **(I)** quando R^1 é $R^{25}OCO(O)-$, então R^{25} não é $R^{26}C(O)CR^{13}R^{14}-$, em que R^{26} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroalquilo, heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo e heteroarilalquilo substituído;

num composto de Fórmula **(I)** quando R^1 é $R^{25}OC(O)-$ e n é 0, então R^{25} não é metilo, *terc*-butilo ou benzilo;

num composto de Fórmula **(I)** quando n é 0 e R^1 é $R^{25}C(O)OC-R^{13}R^{14}OC(O)-$, então se um dos R^{13} ou R^{14} é hidrogénio, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo substituído, carbamoilo, cicloalcóxicarbonilo ou cicloalcóxicarbonilo substituído, o outro dos R^{13} e R^{14} não é hidrogénio;

num composto de Fórmula **(I)** quando n é 1, X é NH , R^3 , R^5 e R^6 são cada um hidrogénio, e R^4 é ciclo-hexilo, então R^2 não é benzilo;

num composto de Fórmula **(II)** quando t é 1, u é 0, então nenhum dos R^{20} e R^{21} é 2-hidroxi-3-metil-5-clorofenilo; e

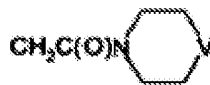
num composto de Fórmula **(II)** quando u é 1 e X é 0, então t é 1.

Numa forma de realização de compostos de Fórmula **(I)**, **(II)** e **(III)**, quando R^3 e R^6 são cada um hidrogénio, então R^4 e R^5 não são ambos hidrogénio nem são ambos metilo. Numa forma de realização de compostos de Fórmula **(I)**, quando ou n é 0 ou quando n é 1 e X é NR^{16} , então R^1 não é hidrogénio. Numa outra forma de realização de compostos de Fórmula **(I)**, nenhum dos R^1 , R^7O- , $R^{24}C(O)-$, $R^{25}C(O)-$ e $R^{25}O-$ é uma porção derivada de um ácido da bÍlis. Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmula **(I)**, quando R^1 é $R^{24}C(O)-$ e n é 0, então R^{24} não é alquilo, alquilo substituído, arilalquilo, arilo ou arilo substituído. Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmula **(I)**, quando R^1 é $R^{24}C(O)-$ e n é 0, então R^{24} não é alcanilo C_1-C_4 , benzilo, fenilo ou fenilo substituído. Ainda numa outra forma de realização de compostos de Fórmula **(I)**, quando R^1 é $R^{24}C(O)-$ e n é 0, então R^{24} não é metilo, *terc*-butilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, benzilo, fenilo ou 2-(benzoiloximetil)fenilo. Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmula **(I)**, quando R^1 é $R^{25}OC(O)-$, então R^{25} não é $R^{26}C(O)CR^{13}R^{14}-$. Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmula **(I)**, quando R^1 é $R^{25}OC(O)-$ e n é 0, então R^{25} não é alquilo ou arilalquilo. Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmula **(I)**, quando R^1 é $R^{25}OC(O)-$ e n é 0, então R^{25} não é alcanilo C_1-C_4 ou benzilo. Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmula **(I)**, quando R^1 é $R^{25}OC(O)-$, então R^{25} não é metilo, *terc*-butilo ou benzilo. Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmula **(I)**, quando n é 0 e R^1 é

$R^{25}C(O)OCR^{13}R^{14}OC(O)-$ então se um dos R^{13} ou R^{14} é hidrogénio, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo substituído, carbamoílo, cicloalcóxicarbonilo ou cicloalcóxicarbonilo substituído, o outro dos R^{13} e R^{14} não é hidrogénio. Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmula **(I)**, quando R^3 , R^5 e R^6 são cada um hidrogénio, então R^4 não é ciclo-hexilo. Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmula **(I)**, quando n é 1, X é NH , R^3 , R^5 e R^6 são cada um hidrogénio e R^2 é benzilo, então R^4 não é ciclo-hexilo.

Numa forma de realização de compostos de Fórmula **(II)**, nenhum dos R^{20} e R^{21} é 2-hidroxi-3-metil-5-clorofenilo. Numa forma de realização de compostos de Fórmula **(II)**, quando u é 1 e X é 0, então t é 1.

Numa forma de realização de compostos de Fórmulas **(I)** e **(II)**, R^7 é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalcanilo, arilalcanilo substituído, cicloalcanilo, cicloalcanilo substituído, ciclo-heteroalcanilo e ciclo-heteroalcanilo substituído. Numa forma de realização preferida, Y é O e R^7 é hidrogénio. Numa ainda outra forma de realização, Y é O e R^7 é alcanilo, alcanilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, arilo ou arilo substituído. Preferivelmente, R^7 é metilo, etilo, benzilo, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$,



ou

onde V é O ou CH_2 .

Numa forma de realização de compostos de Fórmulas **(I)**, **(II)** e **(III)**, R^2 é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroalquilo, heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo e heteroarilalquilo substituído. Preferivelmente, R^2 é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alcanilo, alcanilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalcanilo, arilalcanilo substituído, cicloalcanilo, heteroarilalquilo e heteroarilalcanilo substituído.

Numa outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(I)**, **(II)** e **(III)**, X é NH e R^2 é hidrogénio, cicloalcanilo ou alcanilo. Preferivelmente, R^2 é hidrogénio, metilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, ciclo-pentilo ou ciclo-hexilo. Numa outra forma de realização, X é NH e R^2 é alcanilo substituído. Preferivelmente, R^2 é $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CO_2HCH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2SH , $-CH_2(CH_2)_3NH_2$ ou $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$. Numa ainda outra forma de realização, X é NH e R^2 é seleccionado do grupo constituído por arilo, arilalcanilo, arilalcanilo substituído e heteroarilalcanilo. Preferivelmente, R^2 é fenilo, benzilo, 4-hidroxibenzilo, 4-bromobenzilo, 2-imidazolilo ou 2-indolilo. Numa ainda outra forma de realização, X é NR^{16} e R^2 e R^{16} em conjunto com os átomos aos quais eles estão ligados formam um anel ciclo-heteroalquilo ou ciclo-heteroalquilo substituído. Preferivelmente, R^2 e R^{16} em conjunto com

os átomos aos quais eles estão ligados formam um anel de azetidina, pirrolidina ou piperidina.

Numa ainda noutra forma de realização de compostos de Fórmulas **(I)**, **(II)** e **(III)**, R^3 é hidrogénio. Numa ainda outra forma de realização, R^6 é hidrogénio. Ainda numa outra forma de realização, R^3 e R^6 são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, cicloalquilo e cicloalquilo substituído. Preferivelmente, R^3 e R^6 são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio e alcanilo. Mais preferivelmente, R^3 é hidrogénio ou alcanilo e R^6 é hidrogénio.

Numa ainda noutra forma de realização de compostos de Fórmulas **(I)**, **(II)** e **(III)**, R^4 e R^5 são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo e ciclo-heteroalquilo substituído. Preferivelmente, R^4 e R^5 são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, alcanilo e alcanilo substituído.

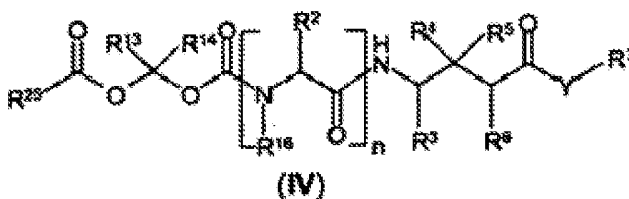
Numa outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(I)**, **(II)** e **(III)**, R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalcanilo ou cicloalcanilo substituído. Preferivelmente, R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-

pentilo substituído, ciclo-hexilo ou ciclo-hexilo substituído. Numa outra forma de realização, R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclo-heteroalquilo ou ciclo-heteroalquilo substituído. Numa ainda outra forma de realização, R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquilo em ponte.

Numa forma de realização de compostos de Fórmula **(I)**, n é 1, R^1 é $R^{24}C(O)-$ ou $R^{24}C(S)-$ e R^{24} é alquilo, alquilo substituído, heteroalquilo, heteroalquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo ou heteroarilo substituído. Preferivelmente, R^{24} é metilo, etilo, 2-propilo, *t*-butilo, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, fenilo ou 3-piridilo.

Numa outra forma de realização de compostos de Fórmula **(I)**, n é 1, R^1 é $R^{25}OC(O)-$ ou $R^{25}SC(O)-$ e R^{25} é alquilo, alquilo substituído, heteroalquilo, arilo, arilo substituído, heteroarilo ou heteroarilo substituído. Preferivelmente, R^{25} é etilo, 2-propilo, neopentilo, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, fenilo ou 2-piridilo.

Numa forma de realização preferida de compostos de Fórmula **(I)**, estão incluídos os compostos de Fórmula **(IV)**:



ou um seu sal, hidrato ou solvato farmaceuticamente aceitável, em que:

n, Y, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹³, R¹⁴, R¹⁶ e R²⁵ são conforme previamente definidos acima.

Numa forma de realização preferida, os compostos de Fórmula (IV), não incluem os seguintes compostos:

se um dos R¹³ ou R¹⁴ é hidrogénio, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo substituído, carbamoílo, cicloalcoxicarbonilo ou cicloalcoxicarbonilo substituído, o outro dos R¹³ e R¹⁴ não é hidrogénio; e

R²⁵C(O) não é uma porção derivada de um ácido da biliar.

Numa forma de realização preferida de compostos de Fórmula (IV), R¹³ e R¹⁴ são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcoxicarbonilo, arilo, arilalquilo, carbamoílo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, cicloalcoxicarbonilo ou heteroarilo (preferivelmente, quando R¹³ é alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo ou carbamoílo, então R¹⁴ é metilo). Mais preferivelmente, R¹³ e R¹⁴ são independentemente hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, ciclo-hexiloxicarbonilo, fenilo, benzilo, fenetilo ou 3-piridilo.

Numa outra forma de realização preferida de compostos de Fórmula **(IV)**, R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, alcanilo, alcanilo substituído, cicloalcanilo ou cicloalcanilo substituído. Preferivelmente, R^{13} e R^{14} são hidrogénio, alcanilo ou cicloalcanilo. Mais preferivelmente, R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo. Mesmo mais preferivelmente, R^{13} é metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo e R^{14} é hidrogénio, ou R^{13} é metilo e R^{14} é metilo.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmula **(IV)**, R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, arilo, arilalquilo ou heteroarilo. Mais preferivelmente, R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, fenilo, benzilo, fenetilo ou 3-piridilo. Mesmo mais preferivelmente, R^{13} é fenilo, benzilo, fenetilo ou 3-piridilo e R^{14} é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmula **(IV)**, R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcoxicarbonilo, carbamoílo, ou cicloalcoxicarbonilo. Preferivelmente, quando R^{13} é alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo ou carbamoílo então R^{14} é metilo. Mais preferivelmente, R^{13} é metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *sec*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo ou ciclo-hexiloxicarbonilo e R^{14} é metilo.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmula **(IV)**, R^{13} e R^{14} conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo ou ciclo-heteroalquilo substituído. Preferivelmente, R^{13} e R^{14} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquilo. Mais preferivelmente, R^{13} e R^{14} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmula **(IV)**, R^{25} é acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroalquilo, heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo ou heteroarilalquilo substituído. Preferivelmente, R^{25} é acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou heteroarilo. Mais preferivelmente, R^{25} é metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-

il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo ou 3-piridilo.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmula **(IV)**, R^{25} é acilo ou acilo substituído. Mais preferivelmente, R^{25} é acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo ou fenacetilo.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmula **(IV)**, R^{25} é alcanilo ou alcanilo substituído. Preferivelmente, R^{25} é metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo ou 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo. Mais preferivelmente, R^{25} é metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 1,1-dimetoxietilo ou 1,1-dietoxietilo.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmula **(IV)**, R^{25} é arilo, arilalquilo ou heteroarilo. Preferivelmente, R^{25} é fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo ou 3-piridilo.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmula **(IV)**, R^{25} é cicloalquilo ou cicloalquilo substituído. Mais preferivelmente, R^{25} é ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmula **(IV)**, R^{25} é acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroalquilo, heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo ou heteroarilalquilo substituído; e R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, carbamoílo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, cicloalcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo substituído, heteroarilo ou heteroarilo substituído (preferivelmente, quando R^{13} é alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo substituído, cicloalcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo substituído ou carbamoílo então R^{14} é metilo). Preferivelmente, R^{25} é acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou heteroarilo e R^{13} e R^{14} são independentemente hidro-

gênio, alquilo, alquilo substituído, alcoxicarbonilo, arilo, arilalquilo, carbamoílo, cicloalquilo, cicloalcoxi-carbonilo ou heteroarilo (preferivelmente, quando R¹³ é alco-xicarbonilo, alcoxicarbonilo substituído, cicloalcoxicarbo-nilo, cicloalcoxicarbonilo substituído ou carbamoílo então R¹⁴ é metilo). Mais preferivelmente, R²⁵ é metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, penti-lo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dio-xan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzi-lo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butiri-lo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopenti-lo, ciclo-hexilo ou 3-piridilo e R¹³ e R¹⁴ são independente-mente hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicar-bonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicar-bonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, ciclo-hexiloxicarbonilo, fenilo, benzilo, fenetilo ou 3-piridi-lo. Mesmo mais preferivelmente, R²⁵ é metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, 1,1-dimeto-xietilo, 1,1-dietoxietilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dieto-

xibenzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, ciclo-hexilo ou 3-piridilo, e R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, ciclo-hexiloxicarbonilo, fenilo, benzilo, fenetilo ou 3-piridilo.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmula (IV), R^{25} é acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroalquilo, heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo ou heteroarilalquilo substituído; e R^{13} e R^{14} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo ou ciclo-heteroalquilo substituído. Preferivelmente, R^{25} é acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou heteroarilo e R^{13} e R^{14} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquilo ou cicloalquilo substituído. Mais preferivelmente, R^{25} é metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-

-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo ou 3-piridilo e R^{13} e R^{14} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclohexilo.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmula (IV), R^{25} é acilo ou acilo substituído e R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, carbamoílo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, cicloalcóxicarbonilo, cicloalcóxicarbonilo substituído, heteroarilo ou heteroarilo substituído (preferivelmente, quando R^{13} é alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo substituído, cicloalcóxicarbonilo, cicloalcóxicarbonilo substituído ou carbamoílo então R^{14} é metilo). Preferivelmente, R^{25} é acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo ou fenacetilo e R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, carbamoílo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído,

cicloalcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo substituído, heteroarilo ou heteroarilo substituído (preferivelmente, quando R^{13} é alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo ou carbamoílo então R^{14} é metilo).

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmula **(IV)**, R^{25} é alcanilo ou alcanilo substituído e R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, carbamoílo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, cicloalcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo substituído, heteroarilo ou heteroarilo substituído (preferivelmente, quando R^{13} é alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo substituído, cicloalcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo substituído ou carbamoílo então R^{14} é metilo). Preferivelmente, R^{25} é metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo ou 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo e R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo subs-

tituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, carbamoílo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, cicloalcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo substituído, heteroarilo ou heteroarilo substituído (preferivelmente, quando R^{13} é alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo ou carbamoílo então R^{14} é metilo).

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmula **(IV)**, R^{25} é arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, heteroarilo ou heteroarilo substituído e R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, carbamoílo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, cicloalcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo substituído, heteroarilo ou heteroarilo substituído (preferivelmente, quando R^{13} é alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo substituído, cicloalcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo substituído ou carbamoílo então R^{14} é metilo). Preferivelmente, R^{25} é fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo ou 3-piridilo e R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, carbamoílo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, cicloalcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo substituído, heteroarilo ou heteroarilo substituído (preferivelmente, quando R^{13} é alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo ou carbamoílo então R^{14} é metilo).

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmula **(IV)**, R^{25} é cicloalquilo ou cicloalquilo substituído e R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, carbamoílo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, cicloalcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo substituído, heteroarilo ou heteroarilo substituído (preferivelmente, quando R^{13} é alcoxicarbonilo, substituído alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo, substituído cicloalcoxicarbonilo ou carbamoílo então R^{14} é metilo). Preferivelmente, R^{25} é ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo e R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, carbamoílo, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, cicloalcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo substituído, heteroarilo ou heteroarilo substituído (preferivelmente, quando R^{13} é alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo ou carbamoílo então R^{14} é metilo).

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmula **(IV)**, R^{25} é acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroalquilo, heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo

ou heteroarilalquilo substituído e R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou heteroarilo. Preferivelmente, R^{25} é acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou heteroarilo e R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, alcanilo, alcanilo substituído, cicloalcanilo ou cicloalcanilo substituído. Mais preferivelmente, R^{25} é acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou heteroarilo e R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo. Nas formas de realização anteriores, R^{25} é preferivelmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo ou 3-piridilo.

Numa ainda outra forma de realização preferida de

compostos de Fórmula (IV), R^{25} é acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou heteroarilo e R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou heteroarilo. Preferivelmente, R^{25} é acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou heteroarilo e R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, arilo, arilalquilo ou heteroarilo. Mais preferivelmente, R^{25} é acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou heteroarilo e R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, fenilo, benzilo, fenetilo ou 3-piridilo. Nas formas de realização anteriores, R^{25} é preferivelmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo ou 3-piridilo.

Numa ainda outra forma de realização preferida de

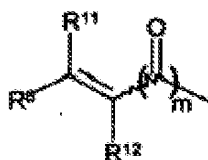
compostos de Fórmula (IV), R^{25} é acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou heteroarilo e R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou heteroarilo. Preferivelmente, R^{25} é acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou heteroarilo e R^{13} e R^{14} são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo substituído, carbamoílo, cicloalcoxycarbonilo ou cicloalcoxycarbonilo substituído (preferivelmente, quando R^{13} é alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo substituído, carbamoílo, cicloalcoxycarbonilo ou cicloalcoxycarbonilo substituído então R^{14} é metilo; mais preferivelmente, R^{13} é metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo ou ciclo-hexiloxycarbonilo e R^{14} é metilo). Nas formas de realização anteriores, R^{25} é preferivelmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propio-

nilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo ou 3-piridilo.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmula **(IV)**, R^{25} é acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou heteroarilo e R^{13} e R^{14} em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo ou ciclo-heteroalquilo substituído. Preferivelmente, R^{25} é acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou heteroarilo e R^{13} e R^{14} em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquilo ou cicloalquilo substituído. Mais preferivelmente, R^{25} é acilo, acilo substituído, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo, cicloalquilo ou heteroarilo e R^{13} e R^{14} em conjunto com o átomo ao qual eles estão ligados formam um anel ciclobutilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo. Nas formas de realização anteriores, R^{25} é preferivelmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-

-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo ou 3-piridilo.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)** e **(III)**, R^1 é



m é 0, e R^8 , R^{11} e R^{12} são conforme anteriormente definidos.

Numa forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)** e **(III)**, R^{11} é acilo, alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, cicloalcóxicarbonilo ou carbamoílo, R^8 é hidrogénio, alcóxicarbonilo, alquilo, arilo, arilalquilo ou ciano e R^{12} é hidrogénio, alcóxicarbonilo, alquilo, alquilo substituído, arilo, ou arilalquilo.

Numa outra forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)** e **(III)**, R^{11} é seleccionado do grupo constituído por acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloílo, ciclopentanocarbonilo, ciclo-hexanocarbonilo, benzoílo, fenacetilo, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, butóxi-

carbonilo, isobutoxicarbonilo, *sec*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclo-hexiloxicarbonilo, fenoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, carbamoílo, N-metilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo, N-propilcarbamoílo, N-isopropilcarbamoílo, N-butilcarbamoílo, N-isobutilcarbamoílo, N-*sec*-butilcarbamoílo, N-*terc*-butilcarbamoílo, N-ciclopentilcarbamoílo, N-ciclo-hexilcarbamoílo, N-fenilcarbamoílo, N-benzilcarbamoílo, N,N-dimetilcarbamoílo, N,N-dietilcarbamoílo, N,N-dipropilcarbamoílo, N,N-diisopropilcarbamoílo, N,N-dibutilcarbamoílo, N,N-dibenzilcarbamoílo, N-pirrolidinilcarbamoílo, N-piperidinilcarbamoílo e N-morfolinilcarbamoílo. Mais preferivelmente, R¹¹ é seleccionado do grupo constituído por acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, ciclo-hexanocarbonilo, benzoílo, fenacetilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, ciclo-hexiloxicarbonilo, fenoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, carbamoílo, N-metilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo, N-propilcarbamoílo, N-isopropilcarbamoílo, N-fenilcarbamoílo, N-benzilcarbamoílo, N,N-dimetilcarbamoílo, N,N-dietilcarbamoílo, N,N-dipropilcarbamoílo, N-pirrolidinilcarbamoílo, N-piperidinilcarbamoílo e N-morfolinilcarbamoílo.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)** e **(III)**, R⁸ é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, benzilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, benziloxicarbonilo e ciano. Mais preferi-

velmente, R^8 é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, benzilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo e butoxicarbonilo.

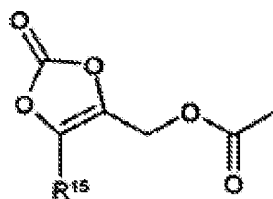
Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)** e **(III)**, R^{12} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, benzilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, fenoxicarbonilo e benziloxicarbonilo. Mais preferivelmente, R^{12} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, benzilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo e butoxicarbonilo.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)** e **(III)**, R^{11} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo e R^8 e R^{12} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo ou ciclo-heteroalquilo substituído. Preferivelmente, R^{11} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, benzilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo e butoxicarbonilo e R^8 e R^{12} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo ou ciclo-heteroalquilo substituído. Mais preferivelmente, R^{11} é hidrogénio ou metilo e R^8 e R^{12} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel ciclopent-1-eno, ciclo-hex-1-eno,

2-ciclopenten-1-ona, 2-ciclo-hexen-1-ona, 2-(5H)-furanona ou 5,6-di-hidro-piran-2-ona.

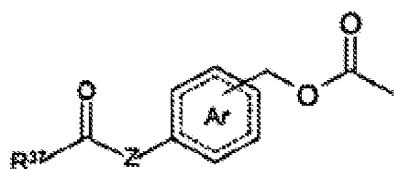
Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)** e **(III)**, R^{12} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo e R^8 e R^{11} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo ou ciclo-heteroalquilo substituído. Preferivelmente, R^{12} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, benzilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo e butoxycarbonilo e R^8 e R^{11} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo ou ciclo-heteroalquilo substituído. Mais preferivelmente, R^{12} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, benzilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo e butoxycarbonilo e R^8 e R^{11} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel γ -butirolactona, 8-valerolactona ou 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)** e **(III)**, R^1 é



e R^{15} é seleccionado do grupo constituído por alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo e heteroarilo substituído. Preferivelmente, R^{15} é metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, fenilo, 4-hidroxifenilo, benzilo, 4-hidroxibenzilo ou 3-piridilo.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)** e **(III)**, R^1 é



onde

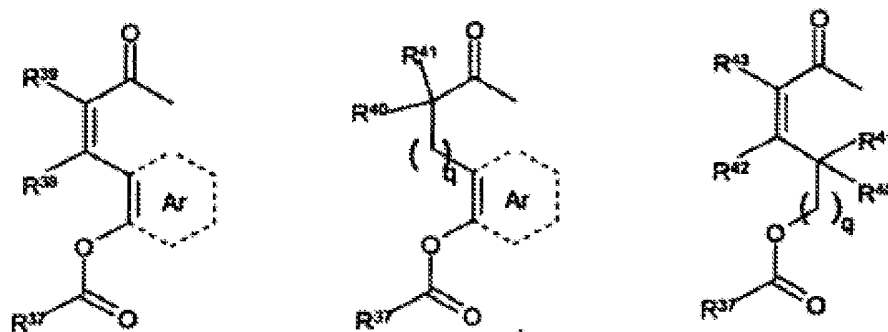
R^{37} é hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, acilo, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo ou heteroarilalquilo substituído;

Z é O, N ou S; e

Ar é arilo, arilo substituído, heteroarilo ou heteroarilo substituído.

Preferivelmente, Z e $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$ estão em relacionamento conjugado com um outro (e.g., relacionados 1,4 ou 1,2 num sistema em anel de seis membros).

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)** e **(III)**, R^1 é



ou

onde

q é 0 ou 1;

R^{38} e R^{39} são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo e heteroarilo substituído;

R^{40} e R^{41} são independentemente hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo e heteroarilo substituído; ou em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquilo;

R^{42} e R^{43} são independentemente alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo e arilo substituído; ou em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel arilo, arilo substituído, heteroarilo ou arilo substituído; e

R^{37} é conforme previamente definido.

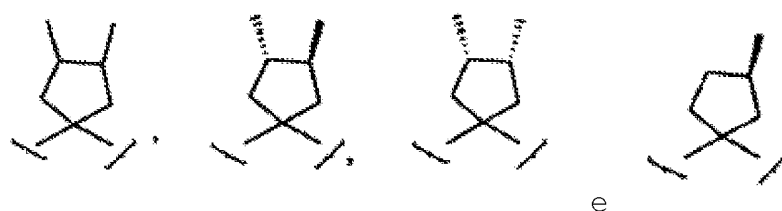
Numa forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)-(IV)**, Y é O, R^3 , R^6 e R^7 são hidrogénio e R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão

ligados formam um anel cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, cicloalquilo em ponte ou cicloalquilo em ponte substituído. Numa outra forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)–(IV)**, R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquilo ou cicloalquilo substituído. Numa forma de realização, n é 0, t é 0, e u é 0. Numa outra forma de realização, n é 1 e R^2 é hidrogénio, metilo, 2-propilo, 2-butilo, isobutilo, t-butilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, fenilo, benzilo, 4-hidroxibenzilo, 4-bromobenzilo, 2-imidazolilo, 2-indolilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$, CH_2SH , $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$. Numa ainda outra forma de realização, n é 1 e R^2 e R^{16} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel pirrolidina.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)–(IV)**, R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclobutilo ou ciclobutilo substituído. Preferivelmente, o anel ciclobutilo substituído é substituído com um ou mais substituintes seleccionados do grupo constituído por alcanilo, alcanilo substituído, halo, hidroxilo, carboxilo e alcóxicarbonilo.

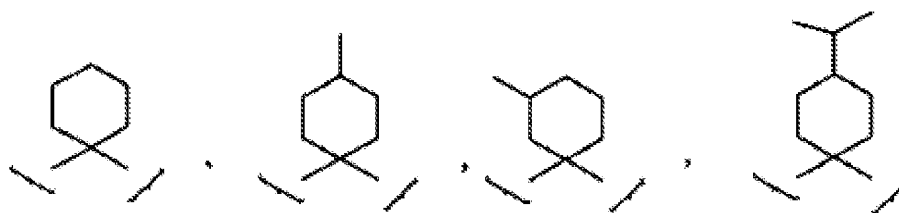
Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)–(IV)**, R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel

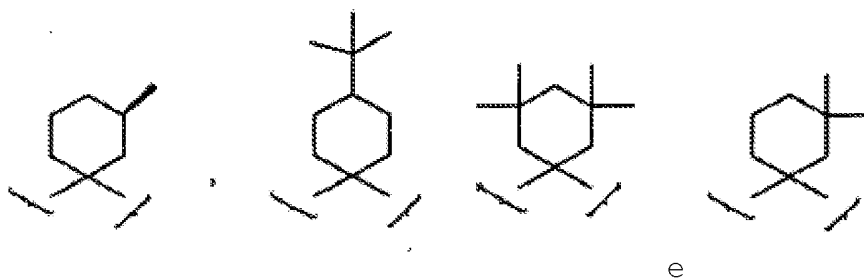
ciclopentilo ou ciclopentilo substituído. Preferivelmente, o anel ciclopentilo é substituído com alcanilo, alcanilo substituído, halo, hidroxilo, carboxilo ou alcóxicarbonilo. Mais preferivelmente, o anel ciclopentilo é substituído com alcanilo. Mesmo mais preferivelmente, o anel ciclopentilo é seleccionado do grupo constituído por



Preferivelmente, numa versão mais específica das formas de realização anteriores, R^7 é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)–(IV)**, R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclo-hexilo ou ciclo-hexilo substituído. Preferivelmente, o anel ciclo-hexilo é substituído com alcanilo, alcanilo substituído, halo, hidroxilo, carboxilo ou alcóxicarbonilo. Mais preferivelmente, o anel ciclo-hexilo é substituído com alcanilo. Mesmo mais preferivelmente, o anel ciclo-hexilo é seleccionado do grupo constituído por

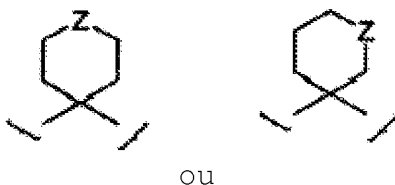




Preferivelmente, numa versão mais específica das formas de realização anteriores, R^7 é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)–(IV)**, R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclo-heteroalquilo ou ciclo-heteroalquilo substituído.

Numa forma de realização, n é 0. Numa outra forma de realização, n é 1, e R^2 é hidrogénio, metilo, 2-propilo, 2-butilo, isobutilo, t-butilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, fenilo, benzilo, 4-hidroxibenzilo, 4-bromobenzilo, 2-imidazolilo, 2-indolilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, CH_2SH , $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ -. Numa ainda outra forma de realização, n é 1, e R^2 e R^{16} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de pirrolidina. Preferivelmente, R^4 e R^5 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclo-heteroalcanilo. Mais preferivelmente, o anel ciclo-heteroalcanilo é seleccionado do grupo constituído por

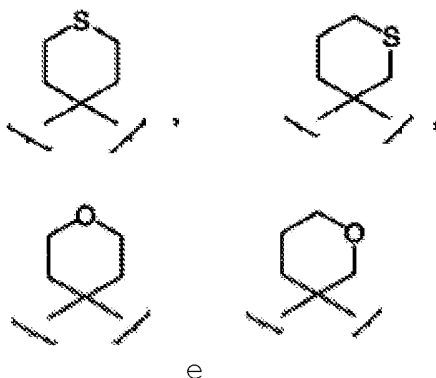


em que

Z é O, S(O)_p ou NR¹⁸;

p é 0, 1 ou 2; e

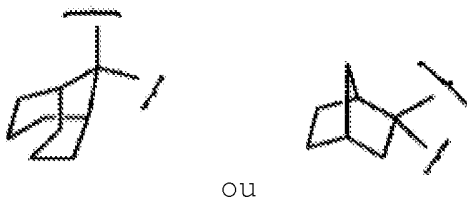
R¹⁸ é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, acilo e alcóxicarbonilo. Mais preferivelmente, o anel ciclo-heteroalcanilo é seleccionado do grupo constituído por



Preferivelmente, numa versão mais específica das formas de realização anteriores, R⁷ é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)-(IV)**, R⁴ e R⁵ em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquilo em ponte. Numa forma de realização, n é 0. Numa outra forma de realização, n é 1, e R² é hidrogénio, metilo, 2-propilo, 2-butilo, isobutilo, t-butilo, ciclo-pentilo, ciclo-hexilo, fenilo, benzilo, 4-hidroxibenzilo,

4-bromobenzilo, 2-imidazolilo, 2-indolilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, CH_2SH , $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$. Numa outra forma de realização, n é 1, e R^2 e R^{16} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de pirrolidina. Preferivelmente, o grupo cicloalquilo em ponte é

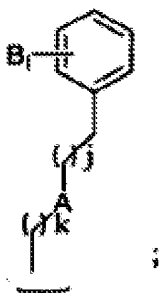


Preferivelmente, numa versão mais específica das formas de realização anteriores, R^7 é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)–(IV)**, Y é O , R^6 e R^7 são hidrogénio, R^4 é alquilo ou cicloalquilo. R^5 é hidrogénio ou alquilo. Numa forma de realização, n é 0. Numa outra forma de realização, n é 1, e R^2 é hidrogénio, metilo, 2-propilo, 2-butilo, isobutilo, t-butilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, fenilo, benzilo, 4-hidroxibenzilo, 4-bromobenzilo, 2-imidazolilo, 2-indolilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, CH_2SH , $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$. Numa ainda outra forma de realização, n é 1, e R^2 e R^{16} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de pirrolidina. Preferivelmente, R^4 é cicloalquilo. R^5 é

hidrogénio ou metilo, e R^3 é hidrogénio ou metilo. Preferivelmente, R^3 é hidrogénio, R^4 é isobutilo e R^5 é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)-(IV)**, Y é O, R^5 e R^7 são hidrogénio ou alcanilo, R^3 e R^6 são hidrogénio e R^4 é heteroalquilo substituído. Preferivelmente, R^4 é



A é NR^{19} , O ou S;

B é alquilo, alquilo substituído, alcoxi, halogéneo, hidroxilo, carboxilo, alcoxycarbonilo ou amino;

R^{19} é hidrogénio, alquilo, cicloalquilo ou arilo;

j é um inteiro de 0 a 4;

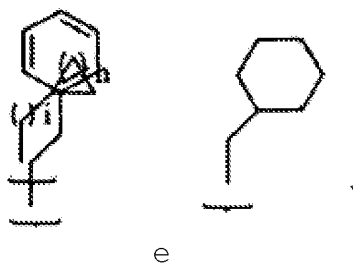
k é um inteiro de 0 a 4; e

l é um inteiro de 0 a 3.

Mais preferivelmente, k é 1.

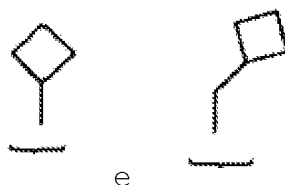
Numa ainda outra forma de realização preferida de compostos de Fórmulas **(I)-(IV)**, Y é O, R^5 e R^7 são hidrogénio ou alcanilo, R^3 e R^6 são hidrogénio e R^4 é alcanilo substituído, cicloalcanilo ou cicloalcanilo substituído. Preferivelmente, R^4 é seleccionado do grupo constituído por

Preferivelmente, R^4 é

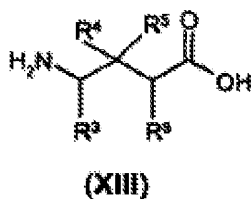


n é um inteiro de 1 a 6; e
 i é um inteiro de 0 a 6.

Mais preferivelmente, h é 1, 2, 3, ou 4 e i é 0 ou 1. Mesmo mais preferivelmente, R^4 é seleccionado do grupo constituído por



Preferivelmente, os compostos de Fórmulas **(I)**–**(IV)** são derivados de um análogo de GABA de Fórmula **(XIII)**:



em que o análogo de GABA de Fórmula **(XIII)** é seleccionado do grupo constituído por:

Ácido 1-aminometil-1-ciclo-hexano-acético;

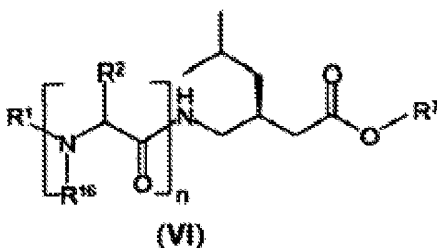
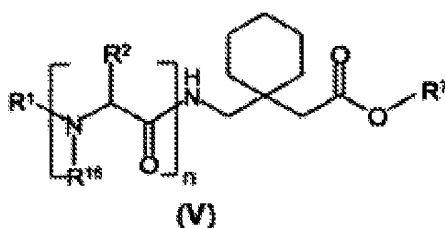
Ácido 1-aminometil-1-(3-metilciclo-hexano)-acético;
Ácido 1-aminometil-1-(4-metilciclo-hexano)-acético;
Ácido 1-aminometil-1-(4-isopropilciclo-hexano)-acético;
Ácido 1-aminometil-1-(4-*terc*-butilociclo-hexano)-acético;
Ácido 1-aminometil-1-(3,3-dimetilciclo-hexano)-acético;
Ácido 1-aminometil-1-(3,3,5,5-tetrametilciclo-hexano)-acético;
Ácido 1-aminometil-1-ciclopentano-acético;
Ácido 1-aminometil-1-(3-metilciclopentano)-acético;
Ácido 1-aminometil-1-(3,4-dimetilciclopentano)-acético;
Ácido 7-aminometil-biciclo[2.2.1]hept-7-ilo-acético;
Ácido 9-aminometil-biciclo[3.3.1]non-9-ilo-acético;
Ácido 4-aminometil-4-(tetra-hidropiran-4-il)-acético;
Ácido 3-aminometil-3-(tetra-hidropiran-3-il)-acético;
Ácido 4-aminometil-4-(tetra-hidrotiopiran-4-il)-acético;
Ácido 3-aminometil-3-(tetra-hidrotiopiran-3-il)-acético;
Ácido 3-aminometil-5-metil-hexanóico;
Ácido 3-aminometil-5-metil-heptanóico;
Ácido 3-aminometil-5-metil-octanóico;
Ácido 3-aminometil-5-metil-nonanóico;
Ácido 3-aminometil-5-metil-decanóico;
Ácido 3-aminometil-5-ciclopropil-hexanóico;
Ácido 3-aminometil-5-ciclobutil-hexanóico;
Ácido 3-aminometil-5-ciclopentil-hexanóico;
Ácido 3-aminometil-5-ciclo-hexil-hexanóico;
Ácido 3-aminometil-5-fenil-hexanóico;
Ácido 3-aminometil-5-fenil-pentanóico;
Ácido 3-aminometil-4-ciclobutil-butírico;
Ácido 3-aminometil-4-ciclopentil-butírico;
Ácido 3-aminometil-4-ciclo-hexil-butírico;

Ácido 3-aminometil-4-fenoxi-butírico;

Ácido 3-aminometil-5-fenoxi-hexanóico; e

Ácido 3-aminometil-5-benzilsulfanil-pentanóico.

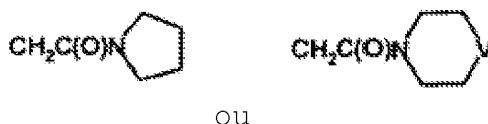
As formas de realização particularmente preferidas de Fórmula (I) incluem compostos de Fórmulas (V) e (VI) :



onde R^1 , R^2 , R^7 e R^{16} são conforme previamente definidos.

Numa forma de realização de compostos de Fórmulas (V) e (VI), n é 0. Numa outra forma de realização, n é 1 e R^2 é hidrogénio, metilo, 2-propilo, 2-butilo, isobutilo, t-butilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, fenilo, benzilo, 4-hidroxibenzilo, 4-bromobenzilo, 2-imidazolilo, 2-indolilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, CH_2SH , $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$. Preferivelmente, nas formas de realização anteriores, R^7 é hidrogénio.

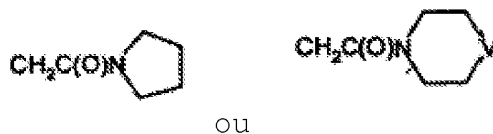
Numa outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(V)** e **(VI)**, n é 1, R^1 é $R^{24}C(O)-$ ou $R^{24}C(S)-$; e R^{24} é alquilo, alquilo substituído, heteroalquilo, arilo, arilo substituído, heteroarilo ou heteroarilo substituído. Preferivelmente, R^{24} é metilo, etilo, 2-propilo, *t*-butilo, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, fenilo ou 3-piridilo. Preferivelmente, nesta forma de realização, R^7 é hidrogénio, metilo, etilo, benzilo, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2C(O)N(CH)_3$,



onde V é O ou CH_2 .

O mais preferível é R^7 ser hidrogénio.

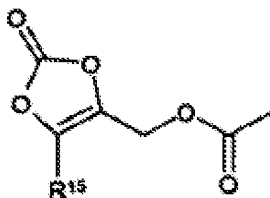
Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(V)** e **(VI)**, n é 1, R^1 é $R^{25}OC(O)-$ ou $R^{15}SC(O)-$; e R^{25} é alquilo, alquilo substituído, heteroalquilo, arilo, arilo substituído, heteroarilo ou heteroarilo substituído. Preferivelmente, R^{25} é etilo, 2-propilo, neopentilo, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, fenilo ou 2-piridilo. Preferivelmente, nesta forma de realização, R^7 é hidrogénio, alcanilo, alcanilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, arilo ou arilo substituído. Mais preferivelmente, R^7 é hidrogénio, metilo, etilo, benzilo, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$,



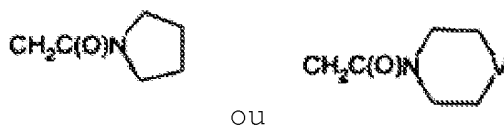
onde V é O ou CH₂.

O mais preferível é R⁷ ser hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas (V) e (VI), R¹ é



e R¹⁵ é seleccionado do grupo constituído por alquilo, alquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo e heteroarilo substituído. Preferivelmente, R¹⁵ é metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, fenilo, 4-hidro-xifenilo, benzilo, 4-hidroxibenzilo ou 3-piridilo. Numa versão mais específica desta forma de realização, R⁷ é hidrogénio, alcanilo, alcanilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, arilo ou arilo substituído. Mais preferivelmente, R⁷ é hidrogénio, metilo, etilo, benzilo, -C(CH₃)=CH₂, -CH₂C(O)N(CH₃)₂,



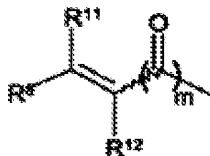
onde V é O ou CH₂.

Preferivelmente, R^7 é hidrogénio.

Formas de realização particularmente preferidas de compostos de Fórmulas **(V)** e **(VI)** são compostos seleccionados do grupo constituído por:

ácido 1-{{{[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-4-il)metoxi]-carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético; e
ácido 3-{{{[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-4-il)metoxi]-carbonil]aminometil}-5-metil-hexanóico.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(V)** e **(VI)**, R^1 é



m é 0, e R^8 , R^{11} e R^{12} são conforme previamente definidos. Numa forma de realização de compostos de Fórmulas **(V)** e **(VI)**, R^{11} é acilo, alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, cicloalcóxicarbonilo, carbamoílo ou carbamoílo substituído, R^8 é hidrogénio, alcóxicarbonilo, alquilo, arilo, arilalquilo ou ciano e R^{12} é hidrogénio, alcóxicarbonilo, alquilo, alquilo substituído, arilo, ou arilalquilo. Numa outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(V)** e **(VI)**, R^{11} é seleccionado do grupo constituído por acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pivaloílo, ciclopentanocarbonilo, ciclo-hexanocarbonilo, benzoílo, fenacetilo,

metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, ciclopentiloxycarbonilo, ciclo-hexiloxycarbonilo, fenoxycarbonilo, benziloxycarbonilo, carbamoílo, N-metilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo, N-propilcarbamoílo, N-isopropilcarbamoílo, N-butilcarbamoílo, N-isobutilcarbamoílo, N-sec-butilcarbamoílo, N-*terc*-butilcarbamoílo, N-ciclopentilcarbamoílo, N-ciclo-hexilcarbamoílo, N-fenilcarbamoílo, N-benzilcarbamoílo, N,N-dimetilcarbamoílo, N,N-diethylcarbamoílo, N,N-dipropilcarbamoílo, N,N-diisopropilcarbamoílo, N,N-dibutilcarbamoílo, N,N-dibenzilcarbamoílo, N-pirrolidinilcarbamoílo, N-piperidinilcarbamoílo e N-morfolinilcarbamoílo. Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(V)** e **(VI)**, R¹¹ é seleccionado do grupo constituído por acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, ciclo-hexanocarbonilo, benzoílo, fenacetilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, ciclo-hexiloxycarbonilo, fenoxycarbonilo, benziloxycarbonilo, carbamoílo, N-metilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo, N-propilcarbamoílo, N-isopropilcarbamoílo, N-fenilcarbamoílo, N-benzilcarbamoílo, N,N-dimetilcarbamoílo, N,N-diethylcarbamoílo, N,N-dipropilcarbamoílo, N-pirrolidinilcarbamoílo, N-piperidinilcarbamoílo e N-morfolinilcarbamoílo.

Numa forma de realização de compostos de Fórmulas **(V)** e **(VI)**, R⁸ é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, benzilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo,

isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, benziloxycarbonilo e ciano. Preferivelmente, R^8 é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, benzilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo e butoxycarbonilo.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas (V) e (VI), R^{12} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, benzilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, fenoxycarbonilo e benziloxycarbonilo. Preferivelmente, R^{12} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, benzilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo e butoxycarbonilo.

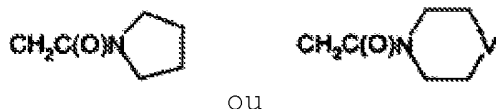
Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas (V) e (VI), R^{11} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo e R^8 e R^{12} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo ou ciclo-heteroalquilo substituído. Preferivelmente, R^{11} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, benzilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo e butoxycarbonilo, e R^8 e R^{12} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo ou ciclo-

heteroalquilo substituído. Mais preferivelmente, R^{11} é hidrogénio ou metilo e R^8 e R^{11} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de 2-ciclopenten-1-ona, 2-ciclo-hexen-1-ona, 2-(5H)-furanona ou 5,6-di-hidropiran-2-ona.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(V)** e **(VI)**, R^{12} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilalquilo e R^8 e R^{11} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo ou ciclo-heteroalquilo substituído. Preferivelmente, R^{12} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, benzilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo e butoxycarbonilo, e R^8 e R^{11} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo ou ciclo-heteroalquilo substituído. Mais preferivelmente, R^{12} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, benzilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo e butoxycarbonilo, e R^8 e R^{11} em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de γ -butirolactona, 6-valerolactona ou 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona.

Numa versão mais específica das formas de realização anteriores de compostos de Fórmulas **(V)** e **(VI)**, R^7 é hidrogénio, alcanilo, alcanilo substituído, alcenilo,

alcenilo substituído, arilo ou arilo substituído. Mais preferivelmente, R^7 é hidrogénio, metilo, etilo, benzilo, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$,



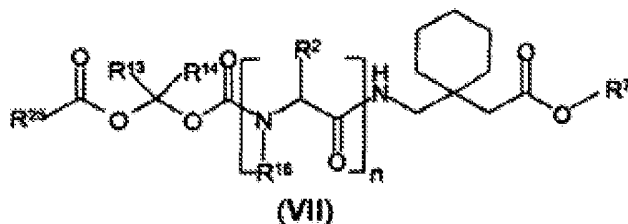
onde V é O ou CH_2 .

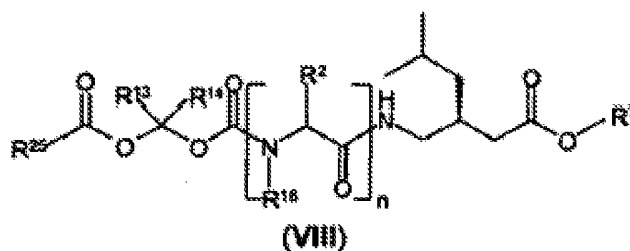
O mais preferível é R^7 ser hidrogénio.

Formas de realização particularmente preferidas de compostos de Fórmulas (V) e (VI) são compostos seleccionados do grupo constituído por:

- 1-{(1-Metil-3-oxo-but-1-enil)aminometil}-1-ciclo-hexano-acetato de piperidínio;
- 1-{1-[(2-Oxo-tetra-hidrofuran-3-ilidene)etil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acetato de piperidínio;
- 1-{(2-Carbometoxi-ciclopent-1-enil)aminometil}-1-ciclo-hexano-acetato de piperidínio; e
- 1-{(1-Metil-2-(etoxicarbonil)-3-etoxi-3-oxoprop-1-enil)-aminometil}-1-ciclohexano-acetato de piperidínio.

Numa forma de realização particularmente preferida, os compostos de Fórmula (IV) têm a estrutura de Fórmulas (VII) ou (VIII):





ou um seu sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, em que:

$n, R^2, R^7, R^{13}, R^{14}, R^{16}$ e R^{25} são conforme previamente definidos.

Numa forma de realização preferida, os compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)** não incluem os seguintes compostos:

- se qualquer dos R^{13} ou R^{14} é hidrogénio, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo substituído, carbamoílo, cicloalcoxicarbonilo ou cicloalcoxicarbonilo substituído, então ou outro R^{13} ou R^{14} não é hidrogénio; e
- $R^{25}C(O)$ não é uma porção derivada de um ácido da bÍlis.

Numa forma de realização de compostos de Fórmulas (VII) e (VIII), n é 0. Numa outra forma de realização, n é 1. Quando n é 1, preferivelmente o α -aminoácido é da configuração estereoquímica L.

Numa outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R⁷ é hidrogénio, alcanilo, alcanilo substituído, alcenilo, alcenilo substituído, arilo ou arilo substituído. Preferivelmente, R⁷ é hidrogénio, metilo, etilo, benzilo, -C(CH₃)=CH₂, -CH₂C(O)N(CH₃)₂,



ou

onde V é O ou CH₂.

O mais preferível é R⁷ ser hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, n é 0. Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, n é 1, R¹⁶ é hidrogénio e R² é hidrogénio, metilo, 2-propilo, 2-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, fenilo, benzilo, 4-hidroxibenzilo, 4-bromobenzilo, 2-imidazolilo, 2-indolilo, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH₂CO₂H, -CH₂CH₂CO₂H, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂SH, -CH₂(CH₂)₃NH₂ ou -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂. Preferivelmente, R¹⁶ é hidrogénio e R² é hidrogénio, metilo, 2-propilo, 2-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, ciclo-hexilo, fenilo ou benzilo. Numa ainda outra forma de realização, n é 1 e R² e R¹⁶ em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de pirrolidina.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R²⁵ é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-pro-

pilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é metilo e R^{14} é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é etilo e R^{14} é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é etilo e R^{14} é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo,

1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é isopropilo e R^{14} é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é butilo e R^{14} é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo,

neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é isobutilo e R^{14} é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é *sec*-butilo e R^{14} é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi 2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é *terc*-butilo e R^{14} é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo, neopentilo, 1,1-dietoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-

-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é ciclopentilo e R^{14} é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é ciclo-hexilo e R^{14} é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização de compostos

de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é metilo e R^{14} é metilo.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-di-

oxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R¹³ é metoxicarbonilo e R¹⁴ é metilo.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R²⁵ é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R¹³ é etoxicarbonilo e R¹⁴ é metilo.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R²⁵ é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-di-

oxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R¹³ é propoxycarbonilo e R¹⁴ é metilo.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R²⁵ é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R¹³ é isopropoxycarbonilo e R¹⁴ é metilo.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietolietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é butoxicarbonilo e R^{14} é metilo.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo,

1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é isobutoxicarbonilo e R^{14} é metilo.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é sec-butoxicarbonilo e R^{14} é metilo.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,

isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R¹³ é *terc*-butoxicarbonilo e R¹⁴ é metilo.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R²⁵ é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo,

fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é ciclo-hexiloxicarbonilo e R^{14} é metilo.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é fenilo e R^{14} é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-pro-

pilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é benzilo e R^{14} é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é fenetilo e R^{14} é hidrogénio.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)**, R^{25} é seleccionado do grupo constituído por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-metoxifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo, R^{13} é 3-piridilo e R^{14} é hidrogénio.

As formas de realização particularmente preferidas de compostos de Fórmulas **(VII)** e **(VIII)** incluem compostos seleccionados do grupo constituído por:

Ácido 1-{\[(α -acetoxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-{\[(α -propanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-{\[(α -butanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-{\[(α -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[α -pivaloxietoxi]carbonil]aminometil}-1-ciclo-
-hexano-acético;

Ácido 1-[[α -benzoiloxietoxi]carbonil]aminometil}-1-
-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[α -acetoxibutoxi]carbonil]aminometil}-1-ciclo-
-hexano-acético;

Ácido 1-[[α -butanoiloxibutoxi]carbonil]aminometil}-1-
-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[α -isobutanoiloxibutoxi]carbonil]aminometil}-1-
-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[α -benzoiloxibutoxi]carbonil]aminometil}-1-
-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[α -acetoxiisobutoxi]carbonil]aminometil}-1-
-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[α -propanoiloxiisobutoxi]carbonil]aminometil}-
-1-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[α -butanoiloxiisobutoxi]carbonil]aminometil}-1-
-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[α -isobutanoiloxiisobutoxi]carbonil]amino-
metil}-1-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[α -pivaloxiisobutoxi]carbonil]aminometil}-1-
-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[α -2,2-dietoxipropanoiloxiisobutoxi]carbonil]-
aminometil}-1-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[α -2-(1,3-dioxolan-2-il)propanoiloxiisobutoxi]-
carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[α -(2-amino-2-metilpropanoil)oxiisobutoxi]-
carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[α -benzoiloxiisobutoxi]carbonil]aminometil}-1-
-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[$(\alpha$ -nicotinoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[$(\alpha$ -acetoxiisopropoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[$(\alpha$ -butanoiloxiisopropoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[$(\alpha$ -isobutanoiloxiisopropoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[$(\alpha$ -benzoiloxiisopropoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[$(\alpha$ -acetoxibenziloxi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[$(\alpha$ -benzoiloxibenziloxi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[$(1-(3$ -metilbutanoiloxi)-2-feniletoksi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano-acético;

Ácido 1-[[$(1$ -benzoiloxi-2-feniletoksi)carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano-acético;

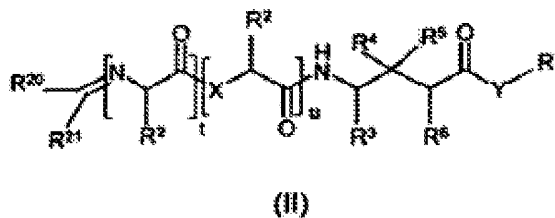
Ácido 1-[N-[$(\alpha$ -isobutanoiloxietoxi)carbonil]-4-bromo-fenilalaninil]-aminometil]-1-ciclo-hexano-acético;

Ácido 3-[[$(\alpha$ -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-5-metil-hexanóico;

Ácido 3-[[$(\alpha$ -isobutanoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil]-5-metil-hexanóico; e

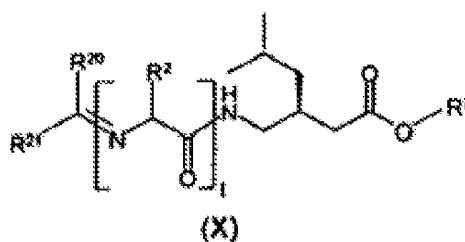
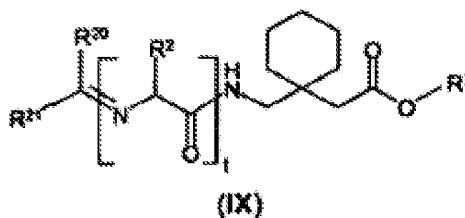
Ácido 3-[[$(\alpha$ -benzoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil]-5-metil-hexanóico.

Numa forma de realização, os compostos têm a estrutura de Fórmula (II):



Numa forma de realização de compostos de Fórmula (II), quando R^3 , R^5 e R^6 são hidrogénio, R^4 não é fenilo ou fenilo substituído. Mais preferivelmente, R^4 não é 4-clorofenilo.

Numa forma de realização preferida, os compostos de Fórmula (II) têm a estrutura de Fórmulas (IX) e (X):



Numa forma de realização de compostos de Fórmulas (IX) e (X), t é 0. Numa outra forma de realização, t é 1 e R^2 é hidrogénio, metilo, 2-propilo, 2-butilo, isobutilo, t -butilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, fenilo, benzilo, 4-hidroxibenzilo, 4-bromobenzilo, 2-imidazolilo, 2-indolilo,

-CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH₂CO₂H, -CH₂CH₂CO₂H, -CH₂CONH₂,
 -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂SH, -CH₂(CH₂)₃NH₂ ou
 -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂.

Numa ainda outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(IX)** e **(X)**, R² e R²¹ são independentemente seleccionado do grupo constituído por alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, heteroarilo e heteroarilo substituído. Preferivelmente R²⁰ e R²¹ são independentemente seleccionados do grupo constituído por alquilo, arilo substituído e heteroarilo. Numa forma de realização, R²⁰ é metilo e R²¹ é metilo. Preferivelmente, nesta última forma de realização, R⁷ é hidrogénio, metilo, etilo, benzilo, -C(CH₃)=CH₂, -CH₂C(O)N(CH₃)₂,



ou

onde V é O ou CH₂.

O mais preferível é R⁷ ser hidrogénio.

Numa outra forma de realização de compostos de Fórmulas **(IX)** e **(X)**, R²⁰ e R²¹ em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquilo ou cicloalquilo substituído. Numa forma de realização, R²⁰ e R²¹ em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ciclo-hexilo. Preferivelmente, nesta última forma de realização, R⁷ é

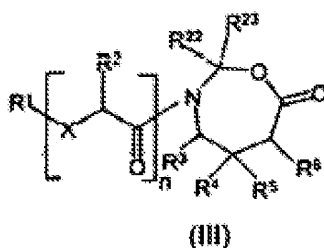
hidrogénio, metilo, etilo, benzilo, $-C(CH_3)=CH_2$,
 $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$,



onde V é O ou CH_2 .

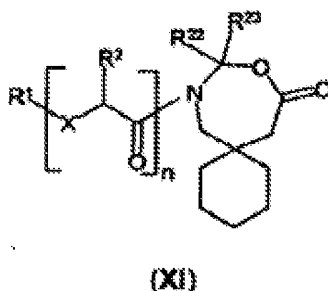
O mais preferível é R^7 ser hidrogénio.

Numa forma de realização, os compostos têm a estrutura de Fórmula (III):



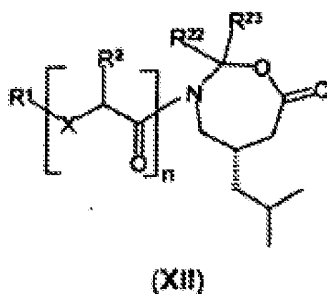
Numa forma de realização de compostos de Fórmula (III), n é 1, R^1 é hidrogénio e R^2 é benzilo. Numa outra forma de realização dos compostos de Fórmula (III), n é 0 e R^1 é $R^{25}OC(O)-$. Preferivelmente, R^{25} é alquilo ou alquilo substituído. Mais preferivelmente, R^{25} é etilo. Numa ainda outra forma de realização dos compostos de Fórmula (III), R^{22} e R^{23} são hidrogénio. Numa ainda outra forma de realização, R^{22} e R^{23} são alquilo ou alquilo substituído. Preferivelmente, R^{22} e R^{23} são metilo.

Numa forma de realização preferida, os compostos de Fórmula (III) têm a estrutura de Fórmula (XI):



Numa forma de realização dos compostos de Fórmula **(III)**, n é 1, X é NH, Y é O, R^1 é hidrogénio, R^2 é benzilo, R^{22} é metilo e R^{23} é metilo. Numa outra forma de realização, n é 0, Y é O, R^1 é $R^{25}OC(O)-$, R^{21} é etilo, R^{22} é hidrogénio e R^{23} é hidrogénio.

Numa outra forma de realização, os compostos de Fórmula **(III)** têm a estrutura de Fórmula **(XII)**:



Numa forma de realização dos compostos de Fórmula **(XII)**, n é 1, X é NH, Y é O, R^1 é hidrogénio, R^2 é benzilo, R^{22} é metilo e R^{23} é metilo. Numa outra forma de realização, n é 0, Y é O, R^1 é $R^{25}OC(O)-$, R^{25} é etilo, R^{22} é hidrogénio e R^{23} é hidrogénio.

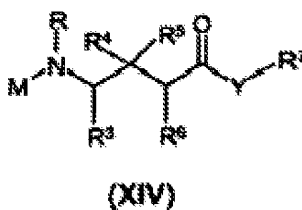
É também aqui descrito um derivado de análogo de GABA, M-G, para administração a um paciente com necessidade

de terapia, em que M é uma pró-porção e G é derivado de um análogo de GABA, H-G (onde H é hidrogénio). A pró-porção M, uma vez clivada de G, e qualquer seu metabolito, exhibe uma dose carcinogenicamente tóxica (TD_{50}) em ratazanas, maior do que 0,2 mmol/kg/dia. Além disso, a pró-porção M cliva de G a uma velocidade suficiente *in vivo*, aquando da administração colónica a ratazanas, para produzir:

- (i) uma concentração máxima de H-G no plasma ($C_{máx}$) de pelo menos 120% da $C_{máx}$ de H-G no plasma alcançada pela administração colónica de uma dose equimolar de H-G; e
- (ii) uma AUC que é pelo menos 120% da AUC alcançada pela administração colónica de uma dose equimolar de H-G.

Preferivelmente, M-G tem a estrutura de Fórmula

(XIV) :



ou um seu sal, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, em que:

M é uma pró-porção;

Y é O ou S;

R é hidrogénio, ou R e R⁶ em conjunto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de azetidina, azetidina substituída, pirrolidina ou pirrolidina substituída;

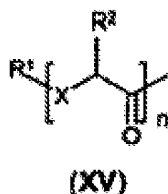
R^3 e R^6 são independentemente seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo e heteroarilalquilo substituído;

R^4 e R^5 são independentemente seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, acilo, acilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo e heteroarilalquilo substituído ou, facultativamente,

R^4 e R^4 em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído ou cicloalquilo em ponte; e

R^7 é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alquilo substituído, arilo, arilo substituído, arilalquilo, arilalquilo substituído, cicloalquilo, cicloalquilo substituído, ciclo-heteroalquilo, ciclo-heteroalquilo substituído, heteroalquilo, heteroalquilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, heteroarilalquilo e heteroarilalquilo substituído.

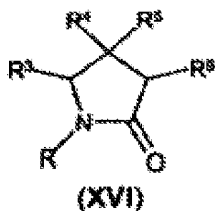
Numa forma de realização preferida, M tem a estrutura de Fórmula (XV) :



em que:

n , X , R^1 e R^2 são conforme previamente definidos.

Numa forma de realização, M-G inclui compostos em que H-G, uma vez clivado de M, é substancialmente livre de qualquer lactama tendo a estrutura de Fórmula (XVI) :



em que R é hidrogénio e R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são conforme previamente definidos.

Preferivelmente, a pró-porção M ou qualquer metabolito formado a partir de M não forma formaldeído ou ácido píválico na clivagem de G-M. Numa forma de realização, a pró-porção M é clivada de G a uma velocidade suficiente *in vivo*, na administração colónica a ratazanas, para produzir uma $C_{\text{máx}}$ de H-G no plasma de pelo menos 200%, e mais preferivelmente de pelo menos 1000%, da $C_{\text{máx}}$ de H-G no plasma alcançada pela administração colónica de uma dose equimolar de H-G. Preferivelmente, a pró-porção M é clivada de G a uma velocidade suficiente *in vivo*, na administração colónica a ratazanas, para produzir uma AUC de H-G no

plasma de pelo menos 200%, e mais preferivelmente de pelo menos 500%, da AUC de H-G no plasma alcançada pela administração colónica de uma dose equimolar de H-G. Numa outra forma de realização, a pró-porção M é clivada de G a uma velocidade suficiente *in vivo*, a seguir à administração oral a cães (e.g., usando um dispositivo de minibomba osmótica) a uma dose de cerca de 60 μmol equivalente de H-G por kg, para produzir uma concentração de H-G no plasma às 12 horas pós-dosagem de pelo menos 200% da concentração de H-G no plasma alcançada a partir de uma dose equimolar de H-G a seguir ao mesmo modo de administração.

4.3 Síntese dos Compostos

Os compostos podem ser obtidos via métodos sintéticos ilustrados nos Esquemas 1-17. Os peritos na técnica apreciarão que o caminho de síntese preferido para os compostos é constituído pelas pró-porções que se ligam a análogos do GABA. Numerosos métodos têm sido descritos na técnica para a síntese de análogos de GABA (ver, e.g., Satzinger *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 4 024 175; Silverman *et al.* Patente dos Estados Unidos da América N° 5 563 175; Horwell *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 6 020 370; Silverman *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 6 028 214; Horwell *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 6 103 932; Silverman *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 6 117 906; Silverman, Publicação Internacional N° WO 92/09560; Silverman, Publicação Internacional N° WO 93/23383; Horwell *et al.*, Publicação Internacional N° WO 97/29101; Horwell *et al.*, Publicação Internacional N° WO

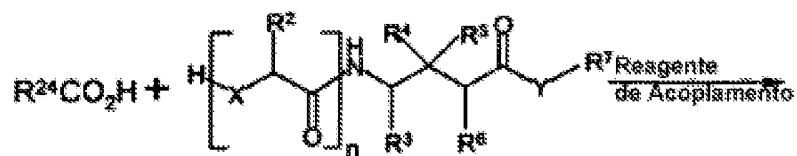
97/33858; Horwell et al., Publicação Internacional N° WO 97/33859; Bryans et al., Publicação Internacional N° WO 98/17627; Guglietta et al., Publicação Internacional N° WO 99/08671; Bryans et al., Publicação Internacional N° WO 99/21824; Bryans et al., Publicação Internacional N° WO 99/31057; Belliotti et al., Publicação Internacional N° WO 99/31074; Bryans et al., Publicação Internacional N° WO 99/31075; Bryans et al., Publicação Internacional N° WO 99/61424; Bryans et al., Publicação Internacional N° WO 00/15611; Bryans, Publicação Internacional N° WO 00/31020; Bryans et al., Publicação Internacional N° WO 00/50027). São conhecidos outros métodos na técnica para a síntese de análogos de GABA, os quais são prontamente acessíveis aos peritos na técnica. As pró-porções aqui descritas são conhecidas na técnica e podem ser preparadas e ligadas a análogos de GABA por procedimentos estabelecidos (ver, e.g., Green et al., *"Protective Groups in Organic Chemistry"*, 2ª Ed., Wiley, 1991; Harrison et al., *"Compendium of Synthetic Organic Methods"*, John Wiley and Sons,, Vols. 1-8 1971-1996; Beilstein *Handbook of Organic Chemistry*, Beilstein Institute of Organic Chemistry , Francoforte, Alemanha; Feiser et al., *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley Interscience, vol. 1-17; Trost et al., *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, 1991; *Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry*, Karger, 1991, vol. 1-45; March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley Interscience, 1991; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 1989; Paquette, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1995; Bodanzsky, *Principles of Peptide Synthesis*, Springer

Verlag, 1984; Bodanzsky, *Practice of Peptide Synthesis*, Springer Verlag, 1984).

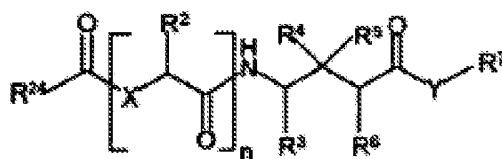
De acordo com isto, os materiais de partida úteis para a preparação de compostos e seus intermediários estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos sintéticos bem conhecidos. Outros métodos para a síntese dos pró-fármacos aqui descritos ou estão descritos na técnica ou serão prontamente evidentes para os peritos na técnica tendo em vista as referências acima proporcionadas e podem ser usados para sintetizar os compostos. Em concordância, os métodos aqui apresentados nos Esquemas são ilustrativos e não tanto compreensivos.

Em qualquer dos Esquemas abaixo, depois do grupo amino de um análogo de GABA ter sido funcionalizado com uma pró-porção ou outro grupo de protecção, o grupo ácido carboxílico pode ser convertido a um éster ou tioéster por muitos métodos de síntese, que são bem conhecidos do perito na técnica. Numa forma de realização preferida, os análogos de GABA podem reagir com um álcool ou tiol na presença de um reagente de acoplamento (e.g., carbodiimida ou dimetilaminopiridina) para proporcionar o éster. Numa outra forma de realização preferida, os análogos de GABA podem reagir com um haleto de alquila na presença de base para produzirem o éster. Outros métodos para a conversão de análogos de GABA a ésteres ou tioéster estão bem dentro da competência do perito na técnica tendo em vista as referências aqui proporcionadas.

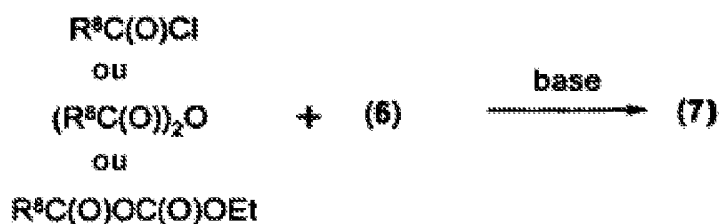
ESQUEMA 1



(6)

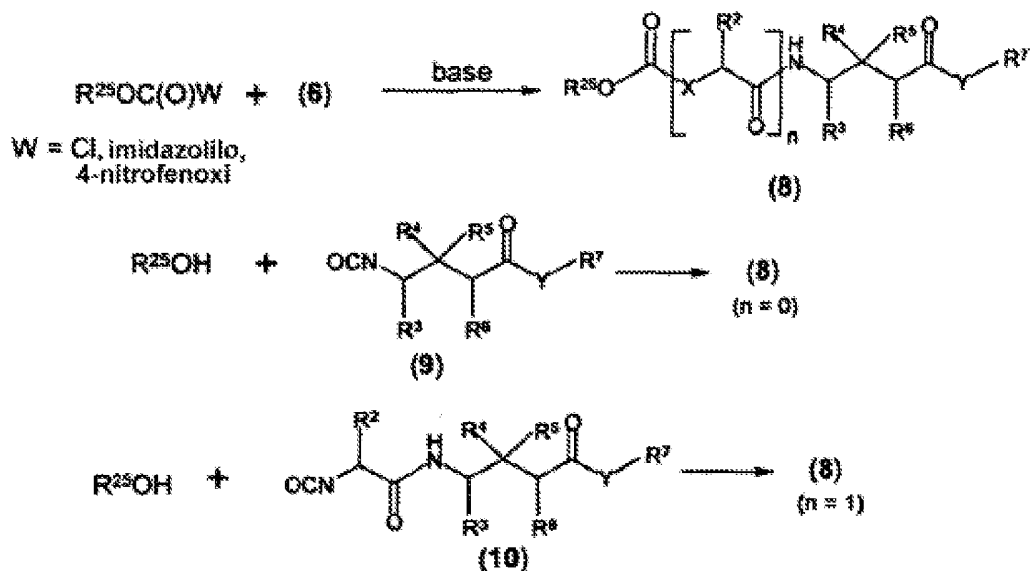


(7)



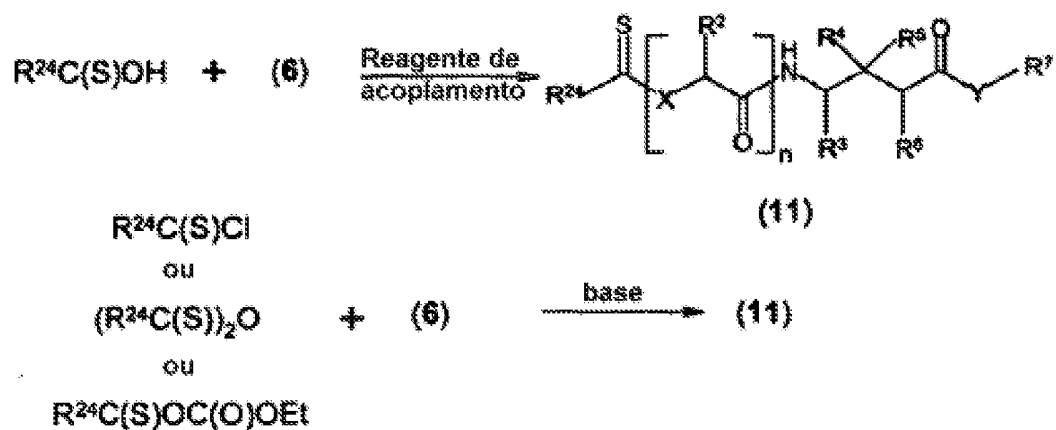
Conforme acima ilustrado no Esquema 1, os ácidos carboxílicos podem ser directamente acoplados ao grupo amino (ou hidroxilo) terminal de derivados de análogos de GABA (6) para proporcionarem aductos (7). Os reagentes para a efectivação desta reacção são bem conhecidos dos peritos na técnica e incluem, mas sem constituir limitação, carbodiimidas, sais de amínio, sais de fosfónio, etc. Alternativamente, a reacção de derivados de ácido carboxílico tais como cloretos de acilo, anidridos simétricos ou anidridos mistos com análogos de GABA (6) na presença de base (e.g. hidróxido, aminas terciárias, etc.) pode ser usada para sintetizar (7).

ESQUEMA 2



Conforme ilustrado no Esquema 2, os derivados (6) de análogos de GABA podem ser convertidos a carbamatos (8) por tratamento com vários derivados de ácido carbônico na presença de base (e.g., hidróxido, aminas terciárias, etc.). Alternativamente, a bem conhecida adição de álcoois a isocianatos (9) ou (10) pode ser usada para sintetizar (8).

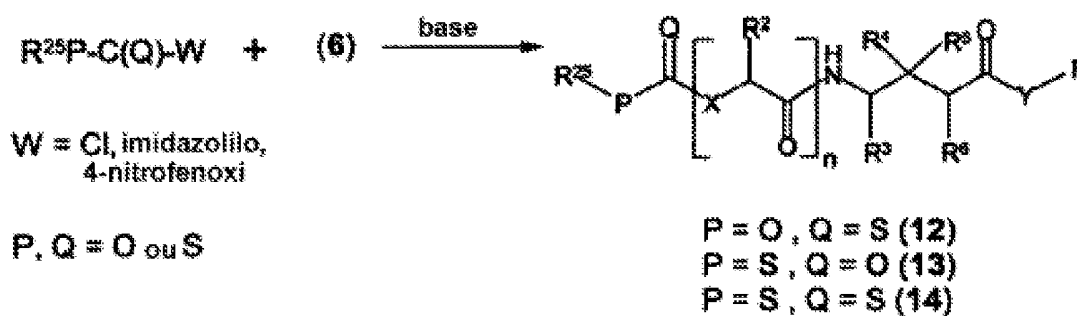
ESQUEMA 3



Conforme ilustrado no Esquema 3, os derivados (6) de análogos de GABA podem ser convertidos a tioamidas (11) por reacção com tioácidos na presença de agentes de acoplamento. Os reagentes para efectuar esta reacção são bem conhecidos do perito na técnica e incluem, mas sem constituir limitação, carbodiimidas, sais de amínio, sais de fosfónio, etc. Alternativamente, a reacção de derivados de tioácido tais como cloretos de tioacilo, anidridos simétricos ou anidridos mistos com (6) na presença de base (e.g. hidróxido, aminas terciárias, etc.) pode ser usada para sintetizar tioamidas (11). Num ainda outro método, as amidas (7) podem ser convertidas a tioamidas (11) por aquecimento na presença de pentassulfito de fósforo (quando $n=0$).

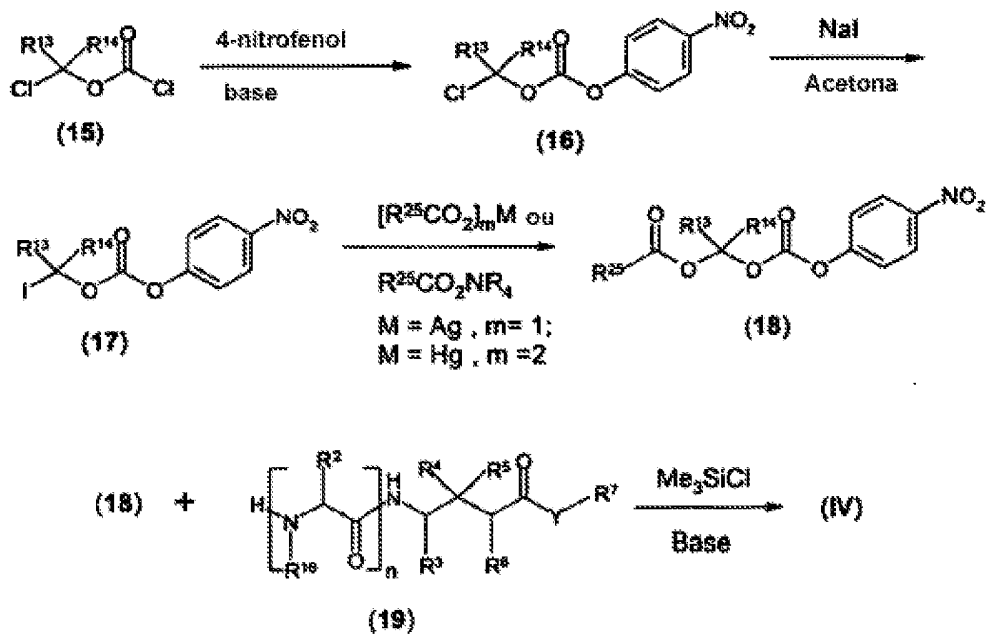
Os tiocarbamatos (12) e (13) podem ser sintetizados a partir da reacção dos derivados tiocarbamato correspondentes (isto é, $P=O$, $Q=S$ e $P=S$ $Q=O$, respectivamente) onde W é cloreto, imidazolilo ou 4-nitrofenoxi com derivados de análogos de GABA (6) na presença de base. O tiocarbamato (13) também pode ser formado por reacção de um tiol com isocianatos (9) ou (10). O ditiocarbamato (14) ($P=S$, $Q=S$) pode ser feito por reacção de derivados de análogos de GABA (6) com o derivado ditiocarbamato (isto é, P e $Q=S$) onde W é cloreto, imidazolilo ou 4-nitrofenoxi na presença de base (ver Esquema 4).

ESQUEMA 4



Um método para a síntese de compostos de Fórmula (IV) é ilustrado no Esquema 5.

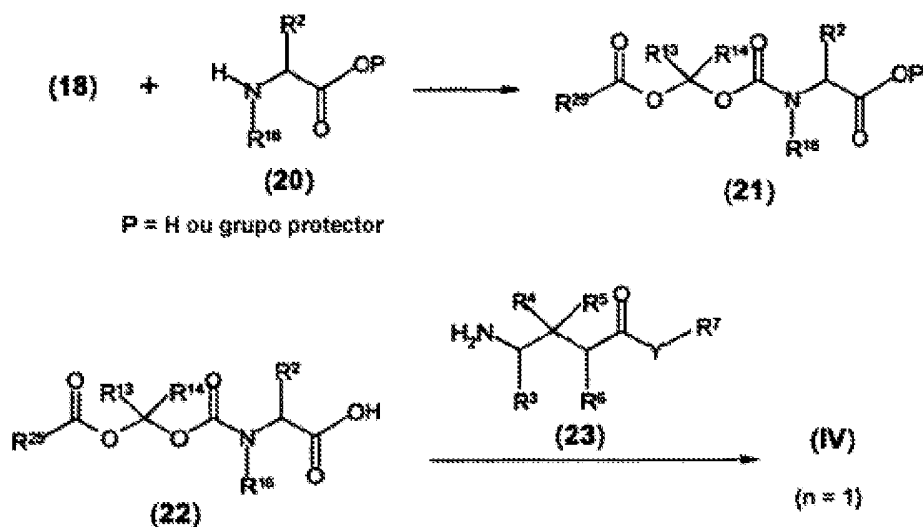
ESQUEMA 5



O cloroformato **(15)** é tratado com um grupo separável aromático tal como *p*-nitrofenol na presença de base para proporcionar carbonato de *p*-nitrofenilo **(16)**. A interpermuta de haleto produz o iodeto **(17)**, o qual reage com um sal de metal ou tetraalquilamónio de um ácido carboxílico para produzir o composto **(18)**. O tratamento de **(18)** com derivado de análogo de GABA **(19)**, facultativamente na presença de cloreto de trimetilsililo, produz um composto de Fórmula **(IV)**. Métodos para fazer os compostos carbamato de aciloxialquilo relacionados foram descritos na técnica (Alexander, Patente dos Estados Unidos da América N° 4 760 057; Alexander, Patente dos Estados Unidos da América N° 4 916 230; Alexander, Patente dos Estados Unidos da América N° 5 466 811; Alexander, Patente dos Estados Unidos da América N° 5 684 018).

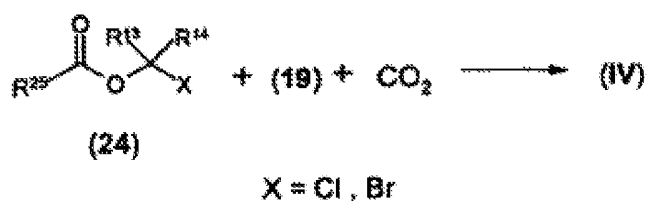
Alternativamente, os compostos de Fórmula **(IV)** podem ser preparados a partir do carbonato **(18)** num modo por passos conforme ilustrado no Esquema 6. Aqui a reacção de **(18)** com um α -aminoácido **(20)**, facultativamente protegido na forma de um éster, produz o intermediário **(21)** o qual na desprotecção (se necessário) produz o composto **(22)**, o qual é em seguida acoplado ao análogo de GABA **(23)** usando reagentes de acoplamento de péptido padrão bem conhecidos na técnica.

ESQUEMA 6



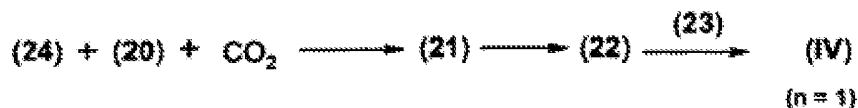
Um outro método para a síntese de compostos de Fórmula (IV) prossegue via carbonilação de derivado de análogo de GABA (19) a uma espécie ácido carbâmico intermediário, o qual é capturado por uma reacção de alquilação *in situ* numa adaptação dos métodos revelados na técnica (Butcher, Synlett, (1994) 825-6; Ferres et al., Patente E.U.A. 4 036 829). Gás dióxido de carbono é borbulhado numa solução contendo (19) e uma base (e.g., Cs₂CO₃, Ag₂CO₃ ou AgO) num solvente tal como DMF ou NMP. O haleto activado é adicionado, facultativamente na presença de ião iodeto como catalisador, e a carbonilação continua até a reacção estar completa. Este método é ilustrado no Esquema 7 para a preparação de compostos de Fórmula (IV) a partir do haleto (24).

ESQUEMA 7



Alternativamente, os compostos de Fórmula (IV) podem ser preparados num modo por passos conforme ilustrado no Esquema 8. A carbonilação e a alquilação de α -amino-ácido protegido por carboxilo (20) proporciona o intermediário (21), o qual na desprotecção é acoplado ao análogo de GABA (23) conforme previamente descrito no Esquema 6.

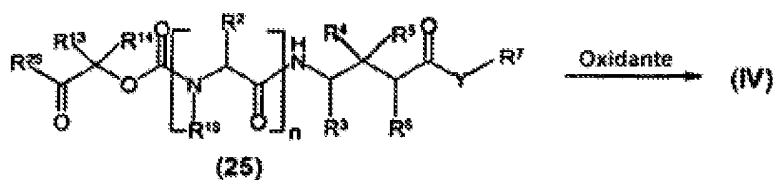
ESQUEMA 8



Ainda um outro método para a síntese de compostos de Fórmula (IV) reside na oxidação de derivados cetocarbamato de análogos de GABA (Gallop *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 6 927 036 intitulada "Métodos de Síntese de Pró-fármacos de Derivados 1-Acil-Alquilo e Suas Composições"). Conforme ilustrado no Esquema 9, a oxidação do cetocarbamato (25) produz compostos de Fórmula (IV). Os solventes preferidos incluem, mas sem constituir limitação, *t*-butanol, éter dietílico, ácido acético, hexano, dicloroetano, diclorometano, acetato de etilo, acetonitrilo, metanol, clorofórmio e água. Geralmente, o oxidante pode ser um organismo (e.g., levedura ou bactéria) ou um regente químico (e.g., uma enzima ou peróxido). Os oxidantes preferidos incluem aqueles que foram sucessivamente usados em oxidações

Baeyer-Villager de cetonas a ésteres ou lactonas (Strukul, *Angnew. Chem. Int. Ed.*, **37** (1998) 1198; Renz et al., *Eur. J. Org. Chem.*, (1999) 737; Beller et al., in "*Transition Metals in Organic Synthesis*", Cap. 2, Wiley VCH; Stewart, *Current Organic Chemistry*, **2** (1998) 195; Kayser et al., *Synlett*, **1** (1999) 153).

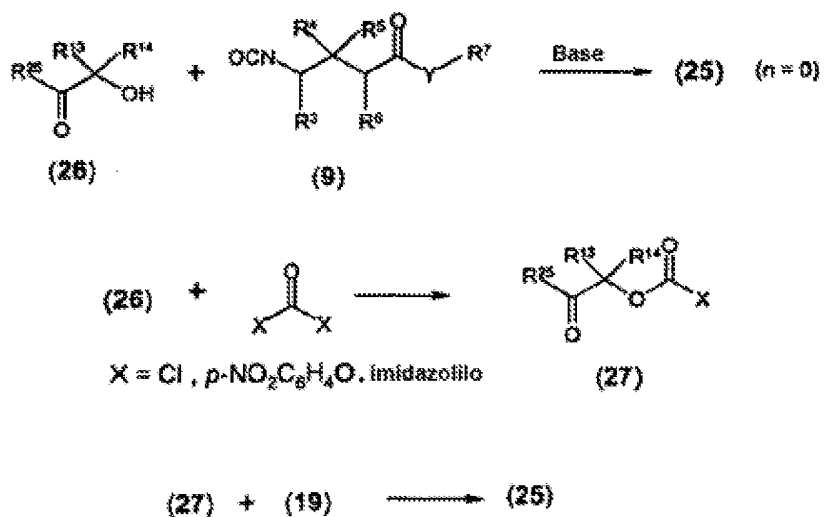
ESQUEMA 9



Outros compostos podem ser acessíveis por síntese a partir do derivado cetocarbamato apropriado via este tipo de oxidação Baeyer-Villiger, com a condição de que eles não contenham funcionalidade química susceptível à decomposição ou outra transformação sob as condições da reacção.

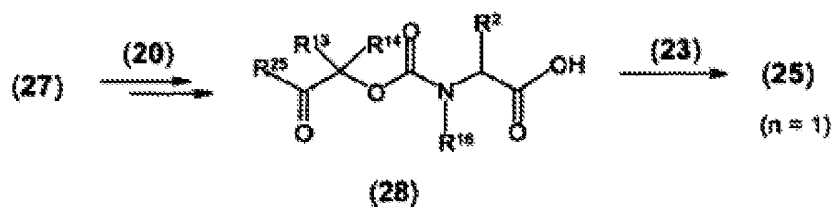
Os cetocarbamatos **(25)** podem ser preparados a partir dos correspondentes compostos α -hidroxicetona **(26)** quer directamente, via reacção com isocianato **(9)**, quer convertendo em primeiro lugar o composto α -hidroxicetona a um haloformato ou intermediário de carbonato activado **(27)** e subsequentemente fazendo reagir com o composto **(19)**, conforme ilustrado no Esquema 10.

ESQUEMA 10



Alternativamente, o cetocarbamato (25) pode ser preparado num modo por passos via o carbamato de α -amino-ácido (28) conforme ilustrado no Esquema 11, seguindo as metodologias de acoplamento descritas acima.

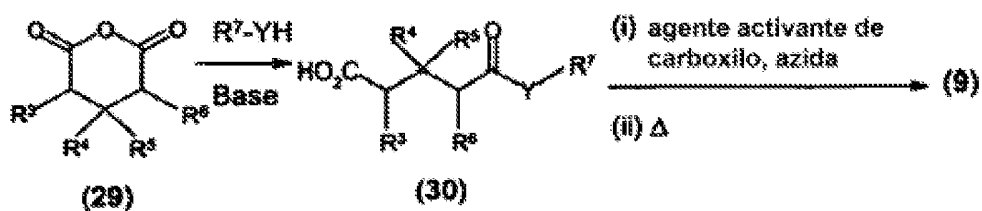
ESQUEMA 11



De notar que um método para a preparação de derivados isocianato de análogos de GABA (isto é, compostos (9)) usado no Esquema 10 acima começa com o anidrido de

seis membros **(29)** apropriado conforme ilustrado no Esquema 12. O anel de anidrido é aberto pela reacção com um nucleófilo álcool ou tiol para produzir o ácido carboxílico **(30)**. Este composto é convertido ao intermediário azoteto de acilo quer numa sequência de 2 passos (isto é, primeiro activação do grupo carboxilo na forma de um anidrido misto, haleto de acilo ou equivalente sintético e es deslocamento do azoteto) quer directamente (e.g., por tratamento com $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$). O rearranjo de Curtius do azoteto de acilo intermediário por termólise num solvente apropriado (e.g., tolueno) a uma temperatura entre 0 °C e 120 °C produz o isocianato **(9)**. Facultativamente, o isocianato não é isolado mas antes é gerado *in situ* e a reacção é extinta por reacção com α -hidroxicetona **(26)** para produzir o produto desejado **(25)**.

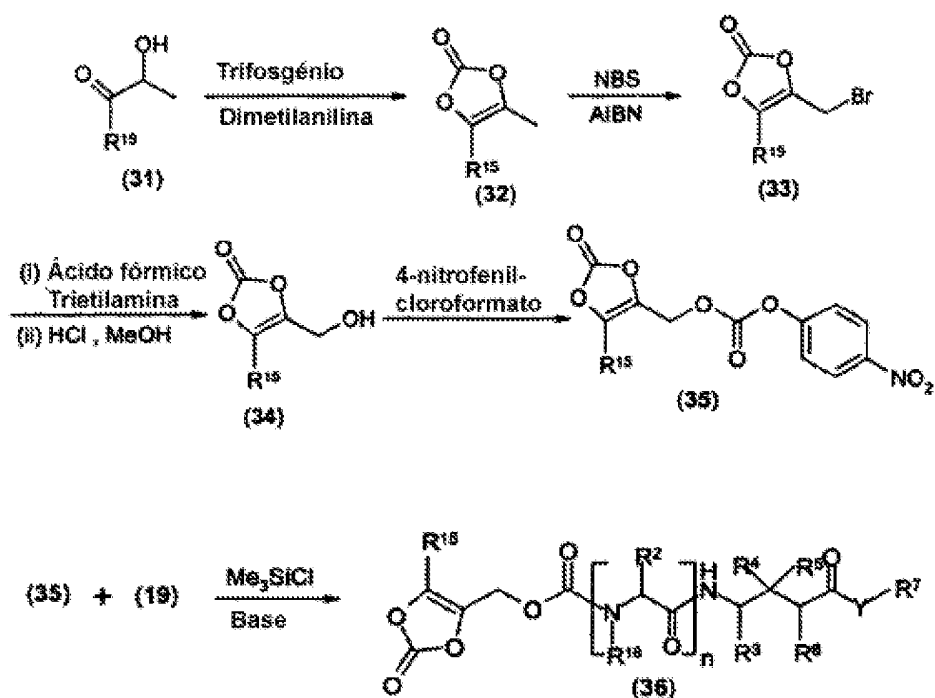
ESQUEMA 12



Um método para a síntese de pró-fármacos de carbamato de oxodioxolenilmetilo **(36)** é revelado no Esquema 13. A hidroxicetona **(31)** é tratada com fosgénio ou carbonildiimidazole na presença de base para produzir o carbonato cíclico **(32)**. A bromação de radical livre com N-bromossuccinimida e azoisobutironitrilo produz o brometo

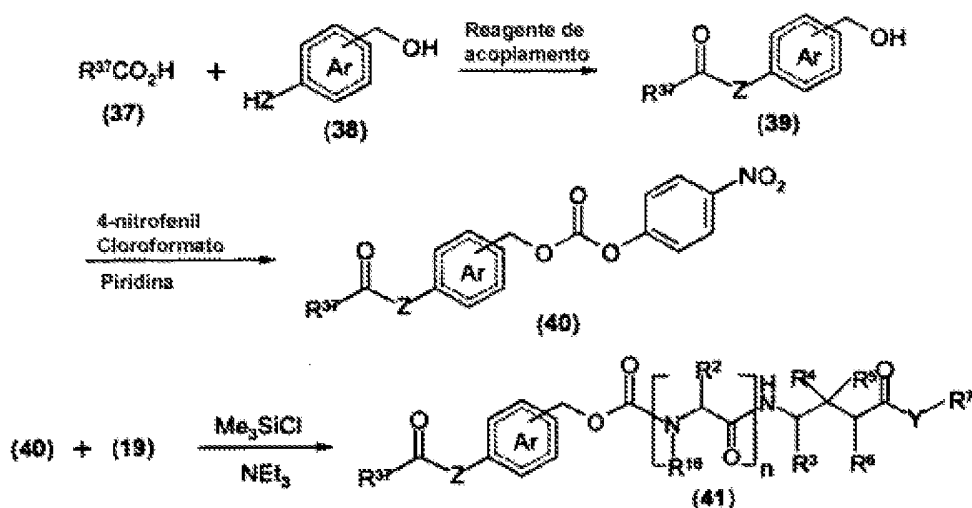
(33), o qual é convertido ao álcool (34). O álcool (34) é transformado no dicarbonato (35) por reacção com cloroformato de 4-nitrofenilo, o qual reage em seguida com derivados de análogos de GABA (19) para produzir pró-fármacos (36). Alternativamente, a reacção do composto (34) com isocianato (9) produz o composto (36), onde n é 0.

ESQUEMA 13



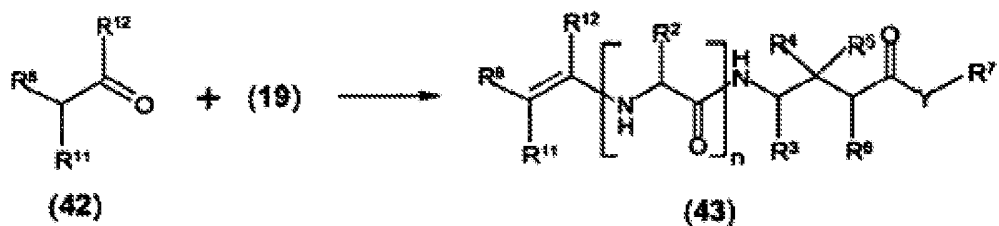
Os pró-fármacos (41) podem ser sintetizados pelo método revelado no Esquema 14. O ácido carboxílico (37) é acoplado ao álcool (38) (e.g., diciclo-hexilcarbodiimida e piridina) para produzir o éster (39). O éster (39) é convertido a carbonato activado (40) pela acção com cloroformato de 4-nitrofenilo, o qual reage em seguida com o derivado de análogo de GABA (19) para proporcionar o pró-fármaco (41).

ESQUEMA 14



Os pró-fármacos enamina tais como (43) podem ser sintetizados simplesmente pela reacção de compostos de carbonilo activados (42) com derivados de análogo de GABA (19) (onde $R^{16}=H$), facultativamente na presença de uma amina secundária como catalisador, sob condições de desidratação conforme mostrado no Esquema 15.

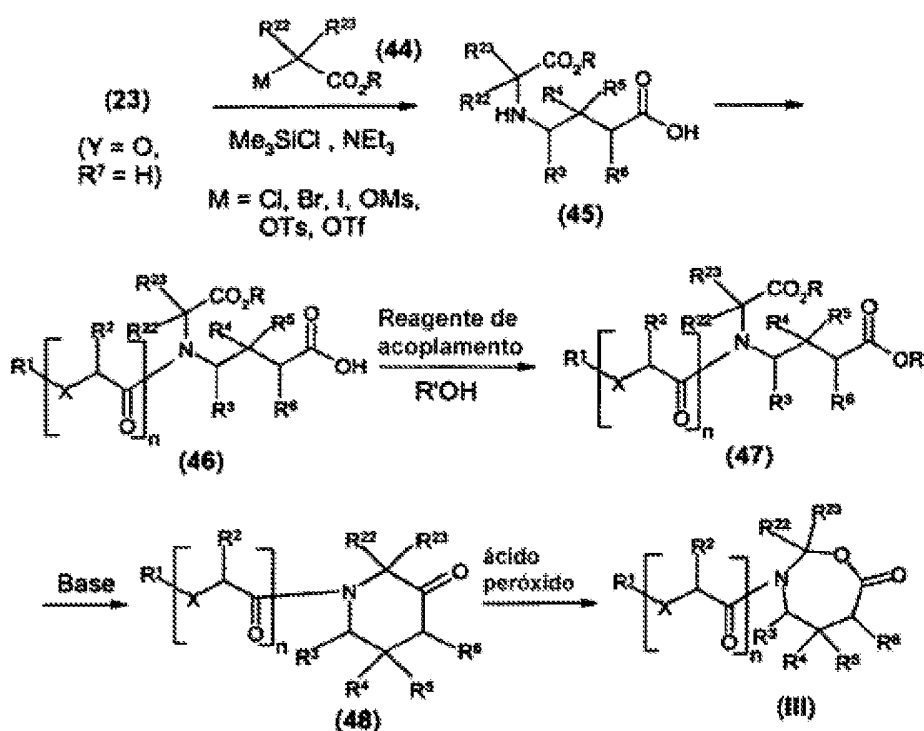
ESQUEMA 15



Os compostos (III) podem ser sintetizados pelo

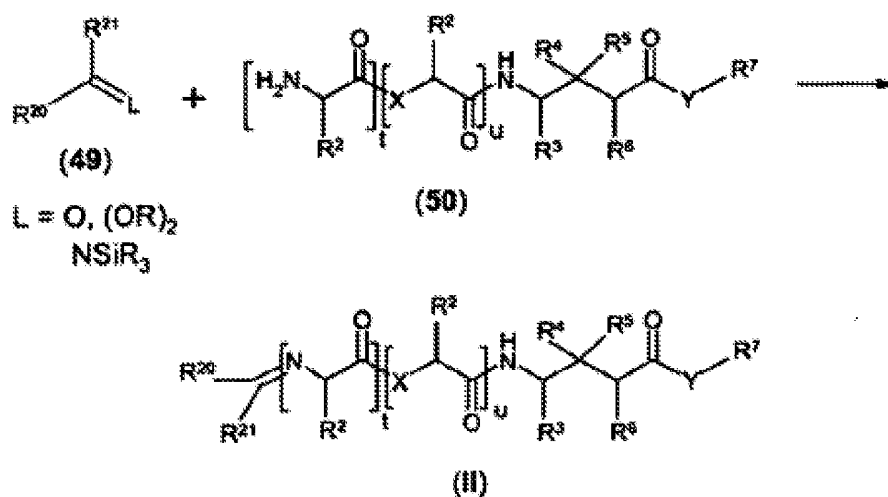
caminho ilustrado no Esquema 16. A reacção do análogo de GABA **(23)** com um derivado de éster activado em α **(44)** produz o aminoéster **(45)**. O grupo amino de **(45)** é bloqueado por acilação para produzir **(46)** (e.g., usando os métodos descritos acima) e o ácido livre é esterificado sob condições padrão para produzir o do éster **(47)**. A condensação de Dieckman seguida por descarboxilação produz a cetona **(48)**. A oxidação do peroxoácido produz em seguida a lactona **(III)**.

ESQUEMA 16



Os pró-fármacos imina **(II)** podem ser sintetizados conforme delineado no Esquema 17 por tratamento das cetonas ou equivalentes de cetona **(49)** com derivados de análogo de GABA **(50)** sob condições de desidratação.

ESQUEMA 17



Os pró-fármacos de fósforo podem ser sintetizados por métodos convencionais conhecidos na técnica. De modo semelhante, os pró-fármacos com ligação S-N podem ser sintetizados usando procedimentos descritos na técnica.

4.4 Usos Terapêuticos dos Compostos da Invenção

Um composto e/ou composição da invenção pode ser administrado a um paciente, preferivelmente um humano, sofrendo de epilepsia, depressão, ansiedade, psicose, ataques de debilidade, hipocinesia, perturbações cranianas, perturbações neurodegenerativas, pânico, dor (especialmente dor neuropática e dor muscular e esquelética), doença inflamatória (isto é, artrite), insónia, desordens gastro-intestinais ou síndrome de desabituação do etanol. Além disso, em certos casos, os compostos e/ou composições da invenção são administrados a um paciente, preferivelmente um humano, como medida preventiva contra várias doenças,

desordens ou perturbações. Assim, os compostos e/ou composições da invenção podem ser administrados como medida preventiva a um paciente tendo uma predisposição para epilepsia, depressão, ansiedade, psicose, ataques de debilidade, hipocinesia, perturbações cranianas, perturbações neurodegenerativas, pânico, dor (especialmente dor neuropática e dor muscular e esquelética), doença inflamatória (isto é, artrite), insónia, desordens gastrointestinais e síndrome de desabituação do etanol. De acordo com isto, os compostos e/ou composições da invenção podem ser usados para a prevenção de uma doença, desordem ou perturbação e concorrentemente para o tratamento de uma outra (e.g., prevenção de psicose enquanto há tratamento de síndrome de desabituação do etanol).

A adequabilidade dos compostos e/ou composições da invenção no tratamento de epilepsia, depressão, ansiedade, psicose, ataques de debilidade, hipocinesia, perturbações cranianas, perturbações neurodegenerativas, pânico, dor (especialmente dor neuropática e dor muscular e esquelética), doença inflamatória (isto é, artrite), insónia, desordens gastrointestinais e síndrome de desabituação do etanol pode ser determinada por métodos descritos na técnica (ver, e.g., Satzinger *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 4 024 175; Satzinger *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 4 087 544; Woodruff, Patente dos Estados Unidos da América N° 5 084 169; Silverman *et al.* Patente dos Estados Unidos da América N° 5 563 175; Singh, Patente dos Estados Unidos da América N°

6 001 876; Horwell *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 6 020 370; Silverman *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 6 028 214; Horwell *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 6 103 932; Silverman *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 6 117 906; Silverman, Publicação Internacional N° WO 92/09560; Silverman, Publicação Internacional N° WO 93/23383; Horwell *et al.*, Publicação Internacional N° WO 97/33858; Horwell *et al.*, Publicação Internacional N° WO 97/33859; Bryans *et al.*, Publicação Internacional N° WO 98/17627; Guglietta *et al.*, Publicação Internacional N° WO 99/08671; Bryans *et al.*, Publicação Internacional N° WO 99/21824; Bryans *et al.*, Publicação Internacional N° WO 99/31057; Magnus-Miller *et al.*, Publicação Internacional N° WO 99/37296; Bryans *et al.*, Publicação Internacional N° WO 99/31075; Bryans *et al.*, Publicação Internacional N° WO 99/61424; Pande, Publicação Internacional N° WO 00/23067; Bryans, Publicação Internacional N° WO 00/31020; Bryans *et al.*, Publicação Internacional N° WO 00/50027; e Bryans *et al.*, Publicação Internacional N° WO 02/00209). Os compostos e/ou composições da invenção podem ser usados para tratar ou prevenir epilepsia, depressão, ansiedade, psicose, ataques de debilidade, hipocinesia, perturbações cranianas, perturbações neurodegenerativas, pânico, dor (especialmente dor neuropática e dor muscular e esquelética), doença inflamatória (isto é, artrite), insónia, desordens gastrointestinais e síndrome de desabituação do etanol por procedimentos descritos na técnica (ver referências acima). Assim, está bem dentro da capacidade do perito na técnica ensaiar e

usar os compostos e/ou composições da invenção para tratar ou prevenir epilepsia, depressão, ansiedade, psicose, ataques de debilidade, hipocinesia, perturbações cranianas, perturbações neurodegenerativas, pânico, dor (especialmente dor neuropática e dor muscular e esquelética), doença inflamatória (isto é, artrite), insónia, desordens gastro-intestinais e síndrome de desabituação do etanol.

4.5 Administração Terapêutica/Profiláctica

Os compostos e/ou composições da invenção podem ser vantajosamente usados em medicina humana. Conforme previamente descrito na Secção 4.4 acima, os compostos e/ou composições da invenção são úteis para o tratamento ou prevenção de epilepsia, depressão, ansiedade, psicose, ataques de debilidade, hipocinesia, perturbações cranianas, perturbações neurodegenerativas, pânico, dor (especialmente dor neuropática e dor muscular e esquelética), doença inflamatória (isto é, artrite), insónia, desordens gastro-intestinais e síndrome de desabituação do etanol.

Quando usados para tratar ou prevenir as doenças, desordens ou perturbações anteriores, os compostos e/ou composições da invenção podem ser administrados ou aplicados isoladamente, em combinação com outros agentes. Os compostos e/ou composições da invenção podem também ser administrados ou aplicados isoladamente, em combinação com outros agentes farmacologicamente activos, incluindo outros compostos da invenção.

A corrente invenção proporciona compostos e composições para uso em métodos de tratamento e profilaxia pela administração a um paciente de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição ou composto da invenção. O paciente pode ser um animal, é mais preferivelmente um mamífero, sendo o mais preferível um humano.

Os presentes compostos e/ou composições da invenção, que compreende, um ou mais compostos da invenção, são preferivelmente administrados oralmente. Os compostos e/ou composições da invenção também podem ser administrados por qualquer outra via conveniente, por exemplo, por infusão ou injeção de bolo, por absorção através dos revestimentos epiteliais e mucocutâneos (e.g., mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.). A administração pode ser sistêmica ou local. São conhecidos vários sistemas de entrega (e.g., encapsulação em lipossomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc.) que podem ser usados para administrar um composto e/ou composição da invenção. Os métodos de administração incluem, mas sem constituir limitação, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectalmente, por inalação, ou topicamente, particularmente aos ouvidos, nariz, olhos ou pele.

Em formas de realização particularmente preferidas, os compostos e/ou composições da invenção podem

ser entregues via sistemas de libertação sustentada, preferivelmente sistemas de libertação sustentada orais. Numa forma de realização, pode ser usada uma bomba (ver Langer, *supra*; Sefton, *CRC Crit Ref Biomed Eng.*, **14** (1987) 201; Saudek et al., *N. Engl. J. Med.*, **321** (1989) 574).

Numa outra forma de realização, materiais poliméricos podem ser usados (ver "Medical Applications of Controlled Release", Langer e Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida, 1974; "Controlled Drug Bioavailability" in Smolen e Ball (eds.), *Drug Product Design and Performance*, Wiley, Nova Iorque, 1984; Ranger e Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.*, **23** (1983) 61; ver também Levy et al., *Science*, **228** (1985) 190; During et al., *Ann. Neurol.*, **25** (1989) 351; Howard et al., *J. Neurisurg.*, **71** (1989) 105). Numa forma de realização preferida, são usados materiais poliméricos para entrega por libertação sustentada oral. Os polímeros preferidos incluem carboximetilcelulose sódica, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e hidroxietilcelulose (o mais preferido é hidroxipropilmetilcelulose). Outros éteres de celulose preferidos foram descritos (Alderman, *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, **5(3)** (1984) 1-9). Os factores que afectam a libertação de fármaco são bem conhecidos do artesão perito e foram descritos na técnica (Bamba et al., *Int. J. Pharm.*, **2** (1979) 307).

Numa outra forma de realização, preparações revestidas entéricas podem ser usadas para administração de

libertação sustentada oral. Os materiais de revestimento preferidos incluem polímeros com uma solubilidade dependente de pH (isto é, libertação controlada por pH), polímeros com uma velocidade de inchamento, dissolução ou erosão lenta ou dependente de pH (isto é, libertação controlada no tempo), polímeros que são degradados por enzimas (isto é, libertação controlada por enzima) e polímeros que formam camadas firmes que são destruídas por um aumento da pressão (isto é, libertação controlada por pressão).

Numa ainda outra forma de realização, os sistemas de entrega osmóticos são usados para administração por libertação sustentada oral (Verma *et al.*, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26** (2000) 695-708). Numa forma de realização preferida, dispositivos osmóticos OROS™ são usados para dispositivos de entrega com libertação sustentada (Theeuwes *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 3 845 770; Theeuwes *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 3 916 899).

Ainda numa outra forma de realização, Um sistema de libertação controlada pode ser colocado na proximidade do alvo dos compostos e/ou composições da invenção, requerendo por conseguinte apenas uma fracção da dose sistémica (ver, e.g., Goodson, "Medical Applications of Controlled Release", *supra*, 1984, vol. 2, p 115-138). Outros sistemas de libertação controlada discutidos em Langer, *Science*, **249** (1990) 1527-1533, também podem ser

usados.

Os compostos e/ou composições da invenção preferivelmente proporcionam análogos do GABA (e.g., gabapentina) aquando da administração *in vivo* a um paciente. Ainda que não se desejando ficar limitado pela teoria, a pró-porção ou pró-porções dos compostos e/ou composições da invenção podem ser clivadas quer quimicamente, quer enzimaticamente, quer das duas maneiras. Uma ou mais enzimas presentes no estômago, lúmen intestinal, tecido intestinal, sangue, fígado, cérebro ou qualquer outro tecido adequado de um mamífero podem clivar enzimaticamente a pró-porção ou pró-porções dos compostos e/ou composições da invenção. O mecanismo de clivagem não é importante para a presente invenção. Preferivelmente, os análogos de GABA formados por clivagem dos pró-fármacos dos compostos da invenção não contêm quantidades substanciais de contaminante lactama (preferivelmente, menos de 0,5% numa base ponderal, mais preferivelmente, menos de 0,2% numa base ponderal, sendo o mais preferível menos de 0,1% numa base ponderal). A extensão da libertação de contaminante lactama a partir dos pró-fármacos desta invenção pode ser avaliada usando os métodos analíticos *in vitro* padrão.

Ainda que não se desejando ficar limitado pela teoria, a pró-porção ou pró-porções dos compostos e/ou composições da invenção podem ser clivadas antes da absorção pelo tracto gastrointestinal (e.g., no interior do

estômago ou lúmen intestinal) e/ou após absorção pelo tracto gastrointestinal (e.g., no tecido intestinal, sangue, fígado ou outro tecido adequado de um mamífero). Se a pró-porção ou pró-porções dos compostos da invenção são clivadas antes da absorção pelo tracto gastrointestinal, os análogos de GABA resultantes podem ser absorvidos na circulação sistémica convencionalmente (e.g., via o comprido transportador aminoácido neutro localizado no intestino delgado). Se a pró-porção ou pró-porções dos compostos da invenção são clivadas após a absorção pelo tracto gastrointestinal, estes pró-fármacos análogos do GABA podem ter a oportunidade de ser absorvidas na circulação sistémica por difusão passiva, transporte activo ou por ambos os processos passivo e activo.

Se a pró-porção ou pró-porções dos compostos da invenção são clivadas após a absorção pelo tracto gastrointestinal, estes pró-fármacos análogos do GABA podem ter a oportunidade de ser absorvidas na circulação sistémica a partir do intestino grosso. Nesta situação, os compostos e/ou composições da invenção são preferivelmente administrados como sistemas de libertação sustentada. Numa forma de realização preferida, os compostos e/ou composições da invenção são entregues por administração de libertação sustentada oral. Preferivelmente, nesta forma de realização, os compostos e/ou composições da invenção são administrados duas vezes por dia (mais preferivelmente, uma vez por dia).

4.6 Composições da Invenção

As presentes composições contêm uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos da invenção, preferivelmente em forma purificada, em conjunto com uma quantidade adequada de um veículo farmaceuticamente aceitável, para proporcionar a forma para administração apropriada a um paciente. Quando administrados a um paciente, os compostos da invenção e veículos farmaceuticamente aceitáveis são preferivelmente estéreis. A água é um veículo preferido quando um composto da invenção é administrado intravenosamente. Soluções salinas e dextrose aquosa e soluções de glicerol também podem ser empregues como veículos líquidos, particularmente para soluções injectáveis. Os veículos farmacêuticos adequados também incluem excipientes tais como amido, glucose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, gel de sílica, estearato de sódio, monostearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite desnatado seco, glicerol, propilenoglicol, água, etanol e semelhantes. As composições presentes, se desejado, também podem conter quantidades menores de agentes molhantes ou emulsionantes, ou agentes de tamponização de pH. Além disso, também podem ser usados agentes auxiliares, de estabilização, espessantes, lubrificantes e de coloração.

Numa forma de realização, as composições da invenção são livres de produtos secundários de lactama formados por ciclização intramolecular. Numa forma de

realização preferida, as composições da invenção são estáveis até ao armazenamento estendido (preferivelmente, menos de 0,5% numa base ponderal, mais preferivelmente, menos de 0,2% numa base ponderal, sendo o mais preferível menos de 0,1% numa base ponderal).

As composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção podem ser fabricados por meio de processos de mistura, dissolução, granulação, feitura de drageias, levigação, emulsionamento, encapsulação, armadilhamento ou liofilização convencionais. As composições farmacêuticas podem ser formuladas de maneira convencional usando um ou mais agentes de suporte, diluentes, excipientes ou auxiliares fisiologicamente aceitáveis, que facilitam o processamento dos compostos da invenção nas preparações que podem ser usadas farmaceuticamente. A formulação apropriada depende da via de administração escolhida.

As composições presentes podem tomar a forma de soluções, emulsões, comprimidos, pílulas, péletes, cápsulas, cápsulas contendo líquidos, pós, formulações de libertação sustentada, supositórios, emulsões, aerossóis, sprays, suspensões ou qualquer outra forma adequada para uso. Numa forma de realização, o veículo farmaceuticamente aceitável é uma cápsula (ver e.g., Grosswald *et al.*, Patente dos Estados Unidos da América N° 5 698 155). Outros exemplos de veículos farmaceuticamente adequados foram descritos na técnica (ver *Remington' Pharmaceutical*

Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17^a Edição, 1985). As composições preferidas da invenção são formuladas para entrega oral, particularmente para administração de libertação sustentada.

As composições para entrega oral podem estar na forma de comprimidos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, grânulos, pós, emulsões, cápsulas, xaropes ou elixires, por exemplo. As composições administradas oralmente podem conter um ou mais agentes facultativos, por exemplo, agentes adoçantes tais como frutose, aspartamo ou sacarina, agentes de aromatização tais como hortelã-pimenta, óleo de gaultéria, agentes de coloração de cereja e agentes de conservação, para proporcionarem uma preparação farmacêuticamente saborosa. Além disso, quando em forma de comprimido ou pílula, as composições podem ser revestidas para atrasar a desintegração e absorção no tracto gastrointestinal, proporcionando por esse meio uma acção sustentada ao longo de um período de tempo extenso. As membranas selectivamente permeáveis que rodeiam um composto de transporte osmoticamente activo são também adequadas para compostos e composições da invenção administrados oralmente. Nestas últimas plataformas, o fluido do ambiente que rodeia a cápsula é embebido pelo composto de transporte, o qual incha para deslocar o agente ou composição agente através da abertura. Estas plataformas de entrega podem proporcionar um perfil de entrega de ordem essencialmente zero em oposição aos perfis bloqueados de formulações de libertação imediata. Um material de atraso

no tempo tal como monostearato de glicerol ou estearato de glicerol também pode ser usado. As composições orais podem incluir veículos padrão tais como manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, celulose, carbonato de magnésio, etc. Tais veículos são preferivelmente de grau farmacêutico.

Para preparações líquidas orais tais como, por exemplo, suspensões, elixires e soluções, agentes de suporte, excipientes ou diluentes adequados incluem água, salina, alquilenoglicóis (e.g., propilenoglicol), polialquilenoglicóis (e.g., polietilenoglicol), óleos, álcoois, tampões ligeiramente acídicos entre pH 4 e pH 6 (e.g., acetato, citrato, ascorbato, entre cerca de 5 mM a cerca de 50 mM), etc. Adicionalmente, agentes de aromatização, conservantes, agentes de coloração, sais de biliar, acilcarnitinas e semelhantes podem ser adicionados.

As composições para administração via outros caminhos também podem ser contempladas. Para administração bucal, as composições podem tomar a forma de comprimidos, pastilhas, etc. formulados de maneira convencional. As formulações fármaco líquidas adequadas para uso com nebulizadores e dispositivos de spray líquido e dispositivos de aerossol EHD incluirão tipicamente um composto da invenção com um veículo farmacêuticamente aceitável. Preferivelmente, o veículo farmacêuticamente aceitável é um líquido tal como álcool, água, polietilenoglicol ou um perfluorocarbono. Facultativamente,

pode ser adicionado um outro material para alterar as propriedades de aerossol da solução ou suspensão de compostos da invenção. Preferivelmente, este material é líquido tal como um álcool, glicol, poliglicol ou ácido gordo. Outros métodos de formulação de soluções ou suspensões de fármaco líquidas adequadas para uso em dispositivos de aerossol são conhecidos dos peritos na técnica (ver, e.g., Biesalki, Patente dos Estados Unidos da América N° 5 112 598; Biesalki, Patente dos Estados Unidos da América N° 5 556 611). Um composto da invenção também pode ser formulado em composições rectais ou vaginais tais como supositórios ou clisteres de retenção, e.g., contendo bases de supositório convencionais tais como manteiga de cacau ou outros glicéridos. Em aditamento às formulações descritas anteriormente, um composto da invenção também pode ser formulado na forma de uma preparação de depósito. Tais formulações de longa acção podem ser administradas por implantação (por exemplo subcutaneamente ou intramuscularmente) ou por injeção intramuscular. Por conseguinte, por exemplo, um composto da invenção pode ser formulado com materiais poliméricos ou hidrofóbicos (por exemplo na forma de uma emulsão num óleo aceitável) ou resinas permutadoras iónicas, ou na forma de derivados escassamente solúveis, por exemplo, na forma de um sal escassamente solúvel.

Quando um composto da invenção é ácido, ele pode ser incluído em qualquer das formulações acima descritas na forma de ácido livre, um sal farmacêuticamente

aceitável, um solvato ou hidrato. Os sais farmacologicamente aceitáveis retêm substancialmente a actividade do ácido livre, podem ser preparados por reacção com bases e tendem a ser mais solúveis em solventes aquosos e outros solventes práticos do que a forma de ácido livre correspondente.

4.7 Métodos de Uso e Doses

Um composto da invenção, ou suas composições, serão geralmente usados numa quantidade eficaz para alcançarem o propósito pretendido. Para uso para tratar ou prevenir doenças, desordens ou perturbações tais como epilepsia, depressão, ansiedade, psicose, ataques de debilidade, hipocinesia, perturbações cranianas, perturbações neurodegenerativas, pânico, dor (especialmente dor neuropática e dor muscular e esquelética), doença inflamatória (isto é, artrite), insónia, desordens gastro-intestinais ou síndrome de desabituação do etanol, os compostos da invenção ou suas composições, são administrados ou aplicados numa quantidade terapeuticamente eficaz.

A quantidade de um composto da invenção que será eficaz no tratamento de uma desordem, perturbação ou condição particular aqui revelada dependerá da natureza da desordem, perturbação ou condição, e pode ser determinada por técnicas clínicas padrão conhecidas na técnica conforme previamente descrito. Em aditamento, os ensaios *in vitro* ou *in vivo* podem facultativamente ser empregues para ajudar a identificar os intervalos de dosagem óptimos. A quantidade

de um composto da invenção administrada estará certamente dependente, entre outros factores, do sujeito a ser tratado, do peso do sujeito, da severidade da aflição, do modo de administração e do julgamento do médico que faz a prescrição.

Por exemplo, a dosagem pode ser entregue numa composição farmacêutica por uma única administração, por múltiplas aplicações ou libertação controlada. Preferivelmente, os compostos da invenção são entregues por administração de libertação sustentada oral. Preferivelmente, os compostos da invenção são administrados duas vezes por dia (mais preferivelmente uma vez por dia). A dosagem pode ser repetida intermitentemente, pode ser proporcionada isolada ou em combinação com outras fármacos e pode continuar pelo tempo que for requerido para o tratamento eficaz da doença, estado, desordem ou perturbação.

Os intervalos de dosagem para administração oral estão dependentes da potência do fármaco análogo do GABA progenitor, mas são geralmente cerca de 0,001 mg até cerca de 200 mg de um composto da invenção por quilograma de massa corporal. Quando o análogo de GABA é gabapentina, as doses tipicamente diárias do fármaco progenitor em pacientes adultos são 900 mg/dia a 3600 mg/dia e a dose de gabapentina pode ser ajustada para proporcionar uma quantidade equivalente-molar de gabapentina. Outros análogos de GBA podem ser mais potentes do que a gabapentina (e.g., pregabalina) e podem ser apropriadas

doses mais baixas para ambas o fármaco e qualquer pró-fármaco (medidas numa base equivalente-molar). Os intervalos de dosagem podem ser prontamente determinados por métodos conhecidos de um artesão com perícia.

Os compostos da invenção são preferivelmente ensaiados *in vitro* e *in vivo*, para a terapêutica desejada ou actividade profilática desejada, antes do uso em humanos. Por exemplo, os ensaios *in vitro* podem ser usados para determinar se a administração de um composto específico da invenção ou uma combinação de compostos da invenção é preferido para a redução da convulsão. Os compostos da invenção também podem demonstrar ser eficazes e seguros usando sistemas de modelo animal.

Preferivelmente, uma dose terapeuticamente eficaz de um composto da invenção aqui descrito proporcionará benefício terapêutico sem causar toxicidade substancial. A toxicidade de compostos da invenção pode ser determinada usando procedimentos farmacêuticos padrão e podem ser prontamente apurados pelo perito na técnica. A razão de doses entre efeito tóxico e não tóxico é o índice terapêutico. Um composto da invenção preferivelmente exibirá índices terapêuticos particularmente altos no tratamento de doenças, desordens e perturbações. A dosagem de um composto da invenção aqui descrito estará preferivelmente dentro de uma gama de concentrações de circulação que inclui uma dose eficaz com pequena ou nenhuma toxicidade.

4.8 Terapia de Combinação

Em certas formas de realização da presente invenção, os compostos da invenção podem ser usados em terapia de combinação com pelo menos um outro agente terapêutico. O composto da invenção e o agente terapêutico podem actuar aditivamente ou, mais preferivelmente, sinergisticamente. Preferivelmente, uma composição compreendendo um composto da invenção é administrada concorrentemente com a administração de um outro agente terapêutico, o qual pode ser parte da mesma composição que o composto da invenção ou de uma composição diferente. Alternativamente, uma composição compreendendo um composto da invenção é administrada antes ou subsequentemente à administração de um outro agente terapêutico.

5. EXEMPLOS

A invenção é ainda definida por referência a alguns dos seguintes exemplos, os quais descrevem em detalhe a preparação de compostos e composições da invenção e ensaios para a utilização dos compostos e composições da invenção.

No exemplo abaixo, as seguintes abreviaturas têm os seguintes significados. Se uma abreviatura não é definida, ela tem o seu significado geralmente aceite.

AIBN = 2,2'-azobis(isobutilnitrilo)

Atm = atmosfera

Boc	= <i>terc</i> -butiloxicarbonilo
Cbz	= carbobenziloxi
CPM	= contagens por minuto
DCC	= diciclo-hexilcarbodiimida
DMAP	= 4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMEM	= meio de Eagle modificado de Dulbecco
DMF	= <i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	= dimetilsulfóxido
Fmoc	= 9-fluorenilmetiloxicarbonilo
g	= grama
h	= hora
HBSS	= solução salina tamponizada de Hank
L	= litro
LC/MS	= cromatografia líquida/espectroscopia de massa
M	= molar
min	= minuto
mL	= mililitro
mmol	= milimoles
NBS	= <i>N</i> -bromossuccinimida
NHS	= <i>N</i> -hidroxissuccinimida
PBS	= salina tamponada por fosfato
THF	= tetra-hidrofurano
TFA	= ácido trifluoroacético
TMS	= trimetilsililo
μL	= microlitro
μM	= micromolar
v/v	= volume por volume

EXEMPLO 1 (COMPARATIVO)**Ácido 1-[[$(\alpha$ -Pivaloiloximetoxi)carbonil]aminometil}1-ciclo-hexano-acético (51)****Passo A: Carbonato de clorometil-*p*-nitrofenilo (52)**

p-Nitrofenol (100 g, 0,72 mol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano anidro (3 L) e agitado vigorosamente. A esta solução foi adicionado cloroformato de clorometilo (70 mL, 0,79 mol) à temperatura ambiente seguido por trietilamina (110 mL). Após agitação durante 1 hora, a mistura reaccional foi filtrada e o filtrado foi concentrado e em seguida diluído com acetato de etilo (1 L). A solução orgânica foi lavada com carbonato de potássio 10% (3×500 mL) e HCl 1 N (2×300 mL), água salgada (2×300 mL) e seca sobre sulfato de sódio anidro. A remoção do solvente deu 157 g (95%) do composto mencionado em título **(52)** na forma de um sólido. O composto era instável a LC-MS. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 5,86 (s, 2H), 7,44 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,33 (d, J = 9 Hz, 2H).

Passo B: Carbonato de iodometil-*p*-nitrofenilo (53)

Carbonato de clorometil-*p*-nitrofenilo **(52)** (100 g, 0,43 mol), iodeto de sódio (228 g; 1,30 mol) e 50 g de peneiros moleculares (4 Å) secos foram adicionados a 2 L de acetona sob azoto com agitação mecânica. A mistura resultante foi agitada a 40 °C durante 5 horas (monitorizada por $^1\text{H-NMR}$). No fim, os materiais sólidos foram removidos por filtração e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido em

diclorometano (1 L) e lavado duas vezes com solução aquosa saturada de carbonato de sódio (300 mL) seguida de água (300 mL). A camada orgânica foi separada e seca sobre sulfato de sódio anidro. A remoção do solvente deu 123,6 g (89%) do composto mencionado em título **(53)** na forma de um sólido ao repousar. Verificou-se que o composto era instável a LC-MS. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 6,06 (s, 2H), 7,42 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,30 (d, $J = 9$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): 155,1, 151,0, 146,0, 125,8, 125,7, 121,9, 33,5.

Passo C: Pivalato de prata (54)

Ácido piválico (50 g, 0,49 mol) foi dissolvido em acetonitrilo (1,3 L) seguido pela adição de óxido de prata (70 g, 0,29 mol) com agitação vigorosa. Em seguida, foram adicionados sob azoto 660 mL de água. A suspensão resultante foi agitada a 70 °C no escuro durante 1 hora. Após filtração através de uma almofada de Celite, a remoção do solvente deu 86 g (82%) do composto mencionado em título **(54)** na forma de um sólido branco pálido, o qual foi usado na reacção seguinte sem purificação adicional.

Outros sais de prata descritos neste pedido são preparados seguindo procedimentos semelhantes.

Passo D: Carbonato de p-nitrofenil-pivaloiloximetilo (55)

A uma solução de carbonato de iodometil-p-nitro-fenilo **(53)** (62 g, 0,19 mol) em tolueno anidro (1 L) foi adicionado pivalato de prata (80 g, 0,38 mol). Após

agitação a 55 °C sob azoto durante 3 h, a mistura reaccional foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de Celite. O filtrado foi lavado com carbonato de potássio 10% (500 mL). A remoção do solvente produziu 43 g (75%) do composto mencionado em título **(55)** na forma de um óleo amarelo. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,25 (s, 9H), 5,88 (s, 2H), 7,40 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 8,29 (d, *J* = 9 Hz, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): 177,0, 155,3, 151,6, 145,8, 125,6, 121,9, 83,1, 39,1, 27,0.

Passo E: Ácido 1-[(α-pivaloiloximetoxi)carbonil]amino-metil}-1-ciclo-hexano-acético (51)

Base livre de gabapentina (24 g, 0,14 mol) fez uma pasta em diclorometano anidro (100 mL) e em seguida tratada com clorotrimetilsilano (18,6 mL, 0,28 mol) e trietilamina (10 mL, 0,15 mol), respectivamente. A suspensão resultante foi aquecida com agitação até a dissolução completa de qualquer sólido ser alcançada. A solução de gabapentina anterior foi adicionada via um funil de adição de equalização a uma solução suavemente refluxada e agitada mecanicamente de carbonato de *p*-nitrofenil-pivaloiloximetilo **(55)** (20 g, 67 mmol) e trietilamina (10 mL, 0,15 mol) em diclorometano (100 mL) sob azoto. A solução amarela resultante foi agitada durante 1,5 h. No fim (monitorizado por corante de ninidrina), a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (500 mL) e lavado com HCl

1 N (3×100 mL), água salgada (2×100 mL) e seca sobre sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente, o produto cru foi dissolvido em etanol (300 mL) e em seguida foi adicionado 1 g de Pd 5%/C. A mistura resultante foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio de 50 psi durante 15 minutos e em seguida filtrada através de uma almofada de Celite. Após concentração, o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo, lavado com H₂SO₄ 5% e seco sobre sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é purificado por cromatografia sobre gel de sílica (hexanos:acetato de etilo 4:1) para produzir 15 g (68%) do composto mencionado em título **(51)** na forma de um sólido. P.F.: 79–81 °C; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,21 (s, 9H), 1,3–1,5 (m, 10H), 2,32 (s, 2H), 3,26 (s, 2H), 5,33 (m, 1H), 5,73 (s, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): 21,7, 26,2, 27,3, 34,3, 38,2, 39,2, 80,6, 155,9, 176,8, 178,0.

EXEMPLO 2

Ácido 1-{[(α-acetoxietoxi)carbonil]aminometil}- -1-ciclo-hexano-acético (56)

Passo A: Carbonato de cloroetil-*p*-nitrofenilo (57)

A uma mistura reaccional arrefecida em gelo contendo *p*-nitrofenol (1,39 g, 10 mmol) e piridina (0,81 g, 10 mmol) em diclorometano (60 mL) foi adicionado cloroformato de 1-cloroetilo (1,2 mL, 11 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 min e em seguida à temperatura ambiente durante 1 hora. Após remoção do solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em

éter, lavado com água, ácido cítrico 10% e água. A camada de éter foi seca sobre Na_2SO_4 e evaporada sob pressão reduzida para dar 2,4 g (97%) do composto mencionado em título **(57)** na forma de um sólido esbranquiçado. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,93 (d, 3H), 6,55 (q, 1H), 7,42 (d, 2H), 8,28 (d, 2H).

Passo B: Carbonato de α -acetoxietil-*p*-nitrofenilo (58)

Uma mistura de carbonato de cloroetil-*p*-nitrofenilo **(57)** (0,5 g, 2 mmol) e acetato de mercúrio (1,5 g, 4,4 mmol) em ácido acético (15 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Após remoção do ácido acético sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em éter e lavado com água, NaHCO_3 aquoso 0,5% (v/v) e água. A camada de éter foi seca Na_2SO_4 e concentrada até à secura. A cromatografia do resíduo resultante sobre gel de sílica (hexanos:acetato de etilo 95:5) deu 0,45 g (84%) do composto mencionado em título **(58)**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,55 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 2,07 (s, 3H), 6,78 (q, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 8,22 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H).

**Passo C: Ácido 1-{[(α -Acetoxietoxi)carbonil]aminometil}-
-1-ciclo-hexano-acético (56)**

A uma mistura contendo gabapentina (633 mg, 3,7 mmol) e trietilamina (1,03 mL, 7,4 mmol) em diclorometano (20 mL) foi adicionado clorotrimetilsilano (0,93 mL, 7,4 mmol) e a mistura foi agitada até uma solução

límpida se ter formado. Uma solução contendo carbonato de α -acetoxietil-*p*-nitrofenilo (**58**) (1 g, 3,7 mmol) em diclorometano (10 mL) foi em seguida adicionada e a mistura resultante foi agitada durante 30 minutos. A mistura reaccional foi lavada com ácido cítrico 10% (20 mL) e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi ainda extraída com éter (3×10 mL) e os extractos orgânicos combinados foram secos sobre MgSO₄. Após filtração, o solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida. A cromatografia do resíduo resultante sobre gel de sílica (hexanos:acetato de etilo 4:1) deu 700 mg (63%) do composto mencionado em título (**56**). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1,27-1,60 (m, 10H), 1,55 (d, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,38 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 5,31 (t, 1H), 6,81 (q, 1H). MS (ESI) *m/z* 302,22 (M+H)⁺. A forma ácida foi quantitativamente convertida ao correspondente sal de sódio por dissolução em água (5 mL), adição de uma quantidade equimolar de NaHCO₃ 0,5 N, seguido por liofilização.

EXEMPLO 3 (COMPARATIVO)

Ácido 1-[[α -benzoiloxibenziloxi]carbonil]aminometil}- -1-ciclo-hexano-acético (**59**)

Passo A: Carbonato de α -benzoilbenzil-*p*-nitrofenilo (**60**)

A uma solução de benzoína (2,0 g, 9,4 mmol) em 60 mL) de CH₂Cl₂ foi adicionado DMAP (1,21 g, 9,9 mmol) e cloroformato de *p*-nitrofenilo (1,99 g, 9,9 mmol), respectivamente, à temperatura ambiente. Após agitação durante 3 horas à temperatura ambiente, a reacção foi extinta com água e extraída com acetato de etilo/hexano (2×100 mL). Os

extractos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio anidro. A remoção do solvente sob pressão reduzida produziu o composto mencionado em título **(60)**, o qual foi usado no passo seguinte sem purificação adicional.

Passo B: Ácido 1-{[(α -benzoilbenziloxi)carbonil]amino-metil}-1-ciclo-hexano-acético (61)

A uma suspensão de gabapentina (1,70 g, 9,9 mmol) em CH_2Cl_2 a 0 °C foi adicionada trietilamina (2,76 mL, 19,8 mmol) e TMSCl (2,51 mL, 19,8 mmol). A reacção foi em seguida agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente. A esta mistura foi adicionado composto **(60)** (preparado acima no Passo A) em CH_2Cl_2 e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas. A mistura reaccional foi diluída com diclorometano, lavada com água salgada e a fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 . Após remoção do solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com metanol 5% em CH_2Cl_2 para dar 3,78 g (90% ao longo dos dois passos) do composto mencionado em título **(61)**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,48-1,35 (m, 10H), 2,30 (s, 2H), 3,24 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,58 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,50-7,33 (m, 8H), 7,93 (d, J = 7,2 Hz, 2H).

Passo C: Ácido 1-{[(α -benzoiloxibenziloxi)carbonil]amino-metil}-1-ciclo-hexano-acético (59)

A uma solução de 1-{[(α -benzoilbenziloxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano ácido acético **(61)** (1,89 g, 4,6 mmol) em 40 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado *m*CPBA 77%

(2,07 g, 9,2 mmol) e NaHCO_3 (0,78 g, 9,2 mmol), respectivamente, à temperatura ambiente e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reaccional foi acidificada com ácido cítrico 10% e extraída com CH_2Cl_2 . O extracto orgânico foi lavado com água salgada e seco sobre Na_2SO_4 . Após remoção do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é purificado por HPLC preparativa de inversão de fases (acetonitrilo-água, ácido fórmico 0,1%) para 960 mg (49%) do composto mencionado em título **(59)**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,58-1,35 (m, 10H), 2,34 (s, 2H), 3,26 (dd, $J = 6,8, 0,8$ Hz, 2H), 5,38 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,46-7,26 (m, 5H), 7,63-7,55 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz, 2H).

EXEMPLO 4 (COMPARATIVO)

Ácido 1-[(α -acetoxibenziloxi)carbonil]aminometil]- -1-ciclo-hexano-acético (62)

Seguindo o procedimento do Exemplo 3 e substituindo benzoína por 1-hidroxi-1-fenilpropan-2-ona, foram produzidos 300 mg do composto mencionado em título **(62)**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,41 (m, 10H), 2,19 (s, 3H), 2,33 (s, 2H), 3,27 (dd, $J = 6,6, 1,6$ Hz, 2H), 5,36 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,63 (s, 1H).

EXEMPLO 5

Ácido 1-[(α -benzoiloxietoxi)carbonil]aminometil]-1-ciclo- -hexano-acético (63)

Seguindo o procedimento do Exemplo 3 e substituindo benzoína por 2-hidroxi-1-fenil-1-propanona,

foram produzidos 5 mg do composto mencionado em título **(63)**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,44-1,36 (m, 10H), 1,62 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 2,34 (s, 2H), 3,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 5,28 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,06 (q, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 2H).

EXEMPLO 6 (COMPARATIVO)

**Ácido 1-{[(1-benzoiloxi-2-feniletoksi)carbonil]aminometil}-
-1-ciclo-hexano-acético (64)**

Passo A: 2-Fenil-[1,3]-ditiano (65)

A uma solução de benzaldeído (10,6 g, 100 mmol) e 1,3-propanoditíol em CH_2Cl_2 (150 mL) à temperatura ambiente foi adicionado gota a gota $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6,3 mL, 50 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reaccional foi em seguida diluída com CH_2Cl_2 , filtrada e o filtrado foi lavado com água salgada, NaHCO_3 saturado, água salgada e seco sobre Na_2SO_4 . O solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir um sólido branco, o qual foi recristalizado numa mistura 1:1 de éter e hexano para produzir 17,0 g (87%) do composto mencionado em título **(65)** na forma de agulhas cristalinas. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,91 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,46 (m, 2H).

Passo B: 2-Fenil-1-(2-fenil-[1,3]-ditian-2-il)-etanol (66)

A uma solução de 2-fenil-[1,3]-ditiano **(65)** (4,0 g, 20,4 mmol) em THF a -30 °C foi adicionada uma

solução 1,6 M de *n*-butil-lítio em THF (15,3 mL, 24,4 mmol). Após agitação durante 30 minutos a -30 °C, uma solução de fenilacetilaldeído (2,45 g, 20,4 mmol) em tetra-hidrofurano foi adicionada gota a gota a -30 °C. A mistura reaccional resultante foi agitada durante uma outra hora a 0 °C. A reacção foi extinta com solução saturada de NH₄Cl e extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução saturada de NH₄Cl, água salgada e seca sobre Na₂SO₄. Após filtração e concentração, o produto cru foi purificado por cromatografia flash sobre gel de sílica (acetato de etilo 25% em hexanos), para produzir 2,63 g (71%) do composto mencionado em título **(66)**. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,97 (m, 2H), 2,23 (dd, *J* = 4,0, 1,2 Hz, 1H), 2,43 (dd, *J* = 13,6, 10,2 Hz, 1H), 2,77 (m, 4H), 3,02 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 7,44-7,13 (m, 8H), 8,02 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 2H).

Passo C: 2-Hidroxi-1,3-difenil-propan-1-ona (67)

A uma solução de 2-fenil-1-(2-fenil-[1,3]-ditian-2-il)-etanol **(66)** (2,50 g, 7,9 mmol) em 100 mL de uma mistura 9:1 de acetonitrilo e água foi adicionado hidrato de perclorato mercúrico (4,1 g, 10,3 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos e a cromatografia em camada fina indicou que a reacção estava completa. A mistura foi diluída com acetato de etilo, filtrada através de uma almofada de Celite e o filtrado foi lavado com NaHCO₃ saturado, água salgada e seca sobre Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão

reduzida e o produto cru foi purificado por cromatografia flash sobre gel de sílica (acetato de etilo 20% em hexanos) para produzir 1,32 g (74%) do composto mencionado em título **(67)**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,90 (dd, $J = 14,4$, 7,0 Hz, 1H), 3,20 (dd, $J = 14,4$, 4,0 Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,35 (m, 1H), 7,28-7,11 (m, 5H), 7,53 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,93 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H).

Passo D: Ácido 1-{[(1-benzoiloxi-2-feniletoksi)carbonil]-aminometil}-1-ciclo-hexano-acético (64)

Seguindo o procedimento do Exemplo 3 e substituindo benzoína por 2-hidroxi-1,3-difenil-propan-1-ona, produziram-se 181 mg do composto mencionado em título **(64)**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,45-1,29 (m, 10H), 2,24 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,28 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,22 (m, 4H), 5,26 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 5H), 7,40 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 8,02 (m, 2H).

EXEMPLO 7 (COMPARATIVO)

Ácido 1-{[(1-(3-metilbutanoiloxi)-2-feniletoksi)-carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético (68)

Seguindo o procedimento do Exemplo 6 e substituindo benzaldeído por 3-metilbutiraldeído no Passo A, foram produzidos 95 mg do composto mencionado em título **(68)**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,88-0,90 (m, 6H), 1,16-1,29 (m, 10H), 2,06 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 3,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,19 (m, 2H), 5,22 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 5H).

EXEMPLO 8 (COMPARATIVO)**Ácido 1-{[(α -Benzoiloxibutoxi)carbonil]aminometil}-
-1-ciclo-hexano-acético (69)**

Seguindo o procedimento do Exemplo 6 e substituindo fenilacetaldeído por butiraldeído no Passo B, foram produzidos 240 mg do composto mencionado em título **(69)**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,99 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,52-1,38 (m, 12H), 1,89 (m, 2H), 2,31 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 5,34 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 6,70 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 8,04 (m, 2H).

EXEMPLO 9 (COMPARATIVO)**Ácido 1-{[(α -acetoxibutoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-
-hexano-acético (70)**

Seguindo o procedimento do Exemplo 6 e substituindo benzaldeído por acetaldeído no Passo A e substituindo fenilacetaldeído por butiraldeído no Passo B respectivamente, foram produzidos 42 mg do composto mencionado em título **(70)**. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 0,95 (m, 3H), 1,52-1,31 (m, 12H), 1,72 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,27 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 6,67 (t, J = 5,6 Hz, 1H).

EXEMPLO 10 (COMPARATIVO)**Ácido 1-{[(α -butanoiloxibutoxi)carbonil]aminometil}-
-1-ciclo-hexano-acético (71)**

Seguindo o procedimento do Exemplo 3 e substituindo benzoína por butiroína, foram produzidos 210 mg do composto mencionado em título **(71)**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,

400 MHz): δ 0,93 (m, 6H), 1,37-1,76 (m, 16H), 2,30 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 5,25 (triplete largo, 1H), 6,73 (m, 1H). MS(ES) m/z 356,45 (M-H)⁺.

EXEMPLO 11

Ácido 1-[[α -propanoiloxietoxi]carbonil]aminometil]- -1-ciclo-hexano-acético (72)

Passo A: Carbonato de 1-iodoetil-*p*-nitrofenilo (73)

Uma mistura de carbonato de 1-cloroetil-*p*-nitrofenilo (0,5 g, 2 mmol) e NaI (0,6 g, 4 mmol) em acetona seca foi agitada durante 3 horas a 40 °C. Após filtração, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 480 mg (72%) do composto mencionado em título **(73)**, o qual foi usado na próxima reacção sem purificação adicional.

Passo B: Carbonato de α -propanoiloxietil-*p*-nitrofenilo (74)

Uma mistura de carbonato de 1-iodoetil-*p*-nitrofenilo **(73)** (0,51 g, 1,5 mmol) e propionato de prata (0,54 g, 3 mmol) em tolueno (20 mL) foi agitada a 50 °C durante 24 horas. A mistura reaccional foi filtrada para remover sólidos e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. A cromatografia do resíduo resultante sobre gel de sílica (CH₂Cl₂ 20%/hexanos e em seguida CH₂Cl₂ 40%/hexanos) deu 0,39 g (92%) do composto mencionado em título **(74)**. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 2,41 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 6,84 (q, 1H, J = 5,6 Hz), 7,39 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 9,2 Hz, 2H).

Passo C: Ácido 1-{[(α -propanoiloxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético (72)

A uma mistura de gabapentina (160 mg, 2,76 mmol) e trietilamina (0,77 mL, 5,5 mmol) em diclorometano (30 mL) foi adicionado trimetilclorossilano (0,71 mL, 5,5 mmol) e a mistura resultante foi agitada até estar formada uma solução límpida. À solução anterior foi adicionada uma solução de carbonato de α -propanoiloxi-etil-*p*-nitrofenilo (74) (0,39 g, 1,4 mmol) em diclorometano (10 mL). Após agitação durante 30 minutos, a mistura reaccional foi lavada com ácido cítrico 10% (20 mL) e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com éter (3x10 mL) e os extractos orgânicos combinados foram secos sobre MgSO₄. Após remoção do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é purificado por HPLC preparativa de inversão de fases (acetonitrilo, água, ácido fórmico 1%) para produzir 190 mg (44%) do composto mencionado em título (72). ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,36-1,54 (m, 10H), 1,44 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 2,28 (s, 2H), 2,31 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,22 (s, 2H), 6,67 (q, J = 5,6 Hz, 1H).

EXEMPLO 12

Ácido 1-{[(α -butanoiloxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético (75)

Passo A: Carbonato de α -butanoiloxi-etil-*p*-nitrofenilo (76)

Uma mistura de carbonato de 1-iodoetil-*p*-nitrofenilo (73) (1,5 g, 4,5 mmol) e butirato de prata (1,3 g,

6,7 mmol) em tolueno (40 mL) foi agitada a 90 °C num banho de óleo durante 24 horas. A mistura reaccional foi filtrada para remover sólidos e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. A cromatografia do resíduo resultante sobre gel de sílica (CH₂Cl₂ 20%/hexanos e em seguida CH₂Cl₂ 40%/hexanos) deu 0,46 g (36%) do composto mencionado em título **(76)**. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,84 (q, 1H, *J* = 5,6 Hz), 7,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 8,28 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H). MS (ESI) *m/z* 298,28 (M+H)⁺.

Passo B: Ácido 1-{[(α -butanoiloxietoxi)carbonil]amino-metil}-1-ciclo-hexano-acético (75)

A uma mistura contendo gabapentina (530 mg, 3,1 mmol) e trietilamina (0,89 mL, 6,4 mmol) em diclorometano (30 mL) foi adicionado trimetilclorossilano (0,83 mL, 6,4 mmol) e a mistura resultante foi agitada até estar formada uma solução límpida. A esta solução foi adicionada uma solução de carbonato de α -butanoiloxietil-*p*-nitrofenilo **(76)** (0,46 g, 1,6 mmol) em diclorometano (10 mL) e a mistura resultante foi agitada durante 30 minutos. A mistura reaccional foi lavada com ácido cítrico 10% (20 mL) e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi ainda extraída com éter (3×10 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO₄, e em seguida concentradas em vácuo. O resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativa de inversão de fases (acetonitrilo, água, ácido fórmico 1%) para produzir 70 mg (21%) do composto mencionado em título **(75)**. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 0,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,42 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,24

(s, 2H), 2,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,24 (s, 2H), 6,74 (q, $J = 5,6$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 330,28 (M+H)⁺

A forma ácida foi quantitativamente convertida ao sal de sódio correspondente por dissolução em água (5 mL), adição de uma quantidade equimolar de NaHCO₃ 0,5 N, seguido por liofilização.

EXEMPLO 13

Ácido 1-{[(α -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}- -1-ciclo-hexano-acético (77)

Seguindo o procedimento do Exemplo 12, e substituindo butirato de prata e isobutirato de prata; 70 mg (21%) do composto mencionado em título **(77)**, foram proporcionados 70 mg (21%) do composto mencionado em título **(77)**. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1,12 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,44 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 2,28 (s, 2H), 2,56 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 6,73 (q, $J = 5,6$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 330,30 (M+H)⁺.

A forma ácido foi quantitativamente convertida ao correspondente sal de sódio por dissolução em água (5 mL), adição de uma quantidade equimolar de NaHCO₃ 0,5 N, seguido por liofilização.

EXEMPLO 14 (COMPARATIVO)

Ácido 1-{[(α -pivaloxietoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo- -hexano-acético (78)

Seguindo o procedimento do Exemplo 12 e substituindo butirato de prata por pivalato de prata, produziram-

-se 80 mg (36%) do composto mencionado em título **(78)**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,13 (s, 9H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 2,27 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 5,41 (t, 1H), 6,73 (q, $J = 5,6$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 344,20 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

A forma ácido foi quantitativamente convertida ao correspondente sal de sódio por dissolução em água (5 mL), adição de uma quantidade equimolar de NaHCO_3 0,5 N, seguido por liofilização.

EXEMPLO 15 (COMPARATIVO)

Ácido 1-{[(α -acetoxiisobutoxi)carbonil]aminometil}- -1-ciclo-hexano-acético (79)

Seguindo o procedimento do Exemplo 2 e substituindo cloroformato de 1-cloroetilo por cloroformato de 1-cloro-2-metilpropilo, produziram-se 212 mg (38%) do composto mencionado em título **(79)**. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): 0,99 (m, 6H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,88 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,38 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 6,52 (d, $J = 4,4$ Hz, H). MS (ESI) m/z 330,30 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

EXEMPLO 16 (COMPARATIVO)

Ácido 1-{[(α -propanoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil}- -1-ciclo-hexano-acético (80)

Seguindo o procedimento do Exemplo 11 e substituindo carbonato de 1-cloroetil-*p*-nitrofenilo por carbonato de 1-cloro-2-metilpropil-*p*-nitrofenilo, produziram-se

190 mg (44%) do composto mencionado em título **(80)**. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,98 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,83 (m, 1H), 2,18 (s, 2H), 2,28 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 6,52 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 344,34 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLO 17 (COMPARATIVO)

Ácido 1-[[$(\alpha$ -butanoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil]- -1-ciclo-hexano-acético (81)

Seguindo o procedimento do Exemplo 2 e substituindo cloroformato de 1-cloroetilo e acetato mercúrico por cloroformato de 1-cloro-2-metilpropilo e butirato mercúrico, respectivamente, produziram-se 95 mg (36%) do composto mencionado em título **(81)**. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): 1,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,87 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,42 (s, 2H), 2,46 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,44 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 358,30 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLO 18 (COMPARATIVO)

Ácido 1-[[$(\alpha$ -isobutanovioxiisobutoxi)carbonil]aminometil]- -1-ciclo-hexano-acético (82)

Seguindo o procedimento do Exemplo 2 e substituindo cloroformato de 1-cloroetilo e acetato mercúrico por cloroformato de 1-cloro-2-metilpropilo e isobutirato mercúrico, respectivamente, produziram-se 95 mg (36%) do composto mencionado em título **(82)**. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): 0,95

(d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,97 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,06 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,98 (m, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,45 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 6,42 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 358,27 (M+H)⁺.

EXEMPLO 19 (COMPARATIVO)

Ácido 1-[[$(\alpha$ -pivaloagrisobutoxi)carbonil]aminometil]- -1-ciclo-hexano-acético (83)

Seguindo o procedimento do Exemplo 12 e substituindo carbonato de 1-cloroetil-*p*-nitrofenilo e butirato de prata por carbonato de 1-cloro-2-metilpropil-*p*-nitrofenilo e pivalato de prata, respectivamente, produziram-se 10 mg (9%) do composto mencionado em título **(83)**. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 0,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,19 (s, 9H), 1,32-1,58 (m, 10H), 2,08 (m, 1H), 2,28 (s, 2H), 3,21 (m, 2H), 6,49 (d, 1H). MS (ESI) m/z 372,31 (M+H)⁺.

EXEMPLO 20 (COMPARATIVO)

Ácido 1-[[$(\alpha$ -benzoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil]- -1-ciclo-hexano-acético (84)

Seguindo o procedimento do Exemplo 11 e substituindo carbonato de 1-cloroetil-*p*-nitrofenilo e propionato de prata por carbonato de 1-cloro-2-metilpropil-*p*-nitrofenilo e benzoato de prata, respectivamente, produziram-se 109 mg (40%) do composto mencionado em título **(84)**. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 1,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,32-1,58 (m, 10H), 2,42 (m, 1H), 2,28 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 6,99 (d, J

= 4,8 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,26 (m, 2H). MS (ESI) m/z 392,22 (M+H)⁺.

EXEMPLO 21

Ácido 1-[[α -acetoxiisopropoxi]carbonil]aminometil]- -1-ciclo-hexano-acético (85)

Passo A: Carbonato de isopropenil-*p*-nitrofenilo (86)

A uma mistura de *p*-nitrofenol (5,76 g, 41,5 mmol) e cloroformato de isopropenilo (5 g, 41,5 mmol) em diclorometano (200 mL) a 0 °C foi adicionada uma solução de piridina (3,4 mL, 42 mmol) em diclorometano (50 mL). A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 30 minutos e em seguida à temperatura ambiente durante 1 hora. Após remoção do solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em éter e lavado com água, ácido cítrico 10% e água de novo. A camada de éter foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida para dar 8,7 g (94%) do composto mencionado em título **(86)** na forma de um sólido esbranquiçado. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 2,05 (s, 3H), 4,81 (m, 1H), 4,95 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 9,2 Hz, 2H).

Passo B: Carbonato de 2-cloroisopropil-*p*-nitrofenilo (87)

Carbonato de isopropenil-*p*-nitrofenilo **(86)** (8,7 g, 39 mmol) foi dissolvido em cloreto de hidrogénio 4 M/dioxano num recipiente vedado. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A remoção do solvente sob pressão reduzida deu 10 g (100%) do composto mencionado em título

(87), o qual foi usado na reacção seguinte sem purificação adicional. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 2,10 (s, 6H), 7,42 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 8,28 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H).

Passo C: Carbonato de α -acetoxiisopropil-*p*-nitrofenilo (88)

Uma mistura de carbonato de 2-cloroisopropil-*p*-nitrofenilo (87) (0,5 g, 1,93 mmol) e acetato mercúrico (1,0 g, 3,13 mmol) em diclorometano (20 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura reaccional foi filtrada para remover os sólidos e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. A cromatografia do resíduo resultante sobre gel de sílica (CH_2Cl_2 20%/hexanos e em seguida CH_2Cl_2 40%/hexanos), produziu 227 mg (50%) do composto mencionado em título (88). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,90 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 7,28 (d, 2H, $J = 9,2$ Hz), 8,28 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H).

Passo D: Ácido 1-{[(α -acetoxiisopropoxi)carbonil]amino-metil}-1-ciclo-hexano-acético (85)

A uma mistura contendo gabapentina (257 mg, 1,5 mmol) e trietilamina (0,46 mL, 3,3 mmol) em diclorometano (30 mL) foi adicionado trimetilclorossilano (0,38 mL, 3 mmol) e a mistura foi agitada até clarificar. Uma solução contendo carbonato de α -acetoxiisopropil-*p*-nitrofenilo (88) (0,23 g, 0,8 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionada e agitada durante 30 minutos. A mistura reaccional foi lavada com água salgada (10 mL) e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi ainda extraída com éter (3x10 mL) e os extractos orgânicos combinados foram secos sobre MgSO_4 e em

seguida concentrados em vácuo. A cromatografia do resíduo resultante sobre gel de sílica (hexano:acetato de etilo (4:1)) deu 40 mg (16%) do composto mencionado em título **(85)**. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): 1,32-1,58 (m, 10H), 1,80 (s, 6H), 2,02 (s, 3H), 2,27 (s, 2H), 3,30 (s, 2H). MS (ESI) m/z 316,21 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

EXEMPLO 22 (COMPARATIVO)

Ácido 1-[[$(\alpha$ -butanoiloxipropoxi)carbonil]aminometil]- -1-ciclo-hexano-acético (89)

Seguindo o procedimento do Exemplo 21 e substituindo acetato mercúrico por butirato mercúrico produziram-se 5 mg (5%) do composto mencionado em título **(89)**. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): 0,99 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,60 (m, 2H), 1,85 (s, 6H), 2,22 (t, $J = 7,6$, 2H), 2,27 (s, 2H), 3,20 (s, 2H). MS (ESI) m/z 344,24 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

EXEMPLO 23 (COMPARATIVO)

Ácido 1-[[$(\alpha$ -isobutanoiloxiisopropoxi)carbonil]amino- metil]-1-ciclo-hexano-acético (90)

Seguindo o procedimento do Exemplo 21 e substituindo acetato mercúrico por isobutirato mercúrico produziram-se 109 mg (43%) do composto mencionado em título **(90)**. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): 1,19 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,82 (s, 6H), 2,38 (s, 2H), 3,25 (s, 2H). MS (ESI) m/z 344,22 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 366,24 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

EXEMPLO 24 (COMPARATIVO)**Ácido 1-{[(α -benzoiloxiisopropoxi)carbonil]aminometil}-
-ciclo-hexano-acético (91)**

Seguindo o procedimento do Exemplo 21 e substituindo acetato mercúrico por benzoato mercúrico produziram-se 170 mg (58%) do composto mencionado em título **(91)**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,32-1,58 (m, 10H), 1,95 (s, 6H), 2,30 (s, 2H), 3,20 (d, $J = 6,8$, 2H), 5,41 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,98 (m, 2H). MS (ESI) m/z 400,29 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

EXEMPLO 25 (COMPARATIVO)**Ácido 1-{[(α -nicotinoiloxiisopropoxi)carbonil]aminometil}-
-1-ciclo-hexano-acético (92)****Passo A: Ácido 1-{[(α -cloroisobutoxi)carbonil]amino-
metil}-1-ciclo-hexano-acético (93)**

A uma mistura contendo gabapentina (1,71 g, 10 mmol) e trietilamina (3,06 mL, 22 mmol) em diclorometano (150 mL) foi adicionado trimetilclorossilano (1,4 mL, 11 mmol) e a mistura foi agitada até clarificar (cerca de 20 min). Uma solução contendo cloroformato de 1-cloro-2-metilpropilo (1,27 mL, 11 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionada a 0 °C e agitada à temperatura ambiente durante 60 min. A mistura reaccional foi lavada com ácido cítrico 10% (30 mL) e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi ainda extraída com éter (3x20 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 e em seguida concentradas em vácuo. A cromatografia do resíduo sobre gel de sílica, eluindo com hexano:acetato de etilo (4:1) deu 2,37 g (77%) do

composto mencionado em título. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,04 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,36-1,53 (m, 10H), 2,15 (m, 1H), 2,34 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 5,39 (t, 1H), 6,32 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 306,34 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Passo B: Ácido 1-[(α -nicotinoiloxiisobutoxi)carbonil]-aminometil}-1-ciclo-hexano-acético (92)

Uma mistura de **(93)** (268 mg, 0,88 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (158 μL ; 1,01 mmol) e ácido nicotínico (637 mg, 5,2 mmol) em acetona foi agitada à temperatura ambiente durante 48 h. Após filtração, o filtrado foi concentrado em vácuo e o resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativa de inversão de fases para produzir 50 mg (14%) do composto mencionado em título. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 2,19 (m, 1H), 2,26 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,39 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 9,10 (s, 1H). MS (ESI) m/z 393,42 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EXEMPLO 26 (COMPARATIVO)

Ácido 1-[(α -2,2-dietoxipropanoiloxiisobutoxi)carbonil]-aminometil}-1-ciclo-hexano-acético (94)

Passo A: 1-[(α -Cloroisobutoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acetato de benzilo (95)

A uma solução de **(93)** (1,02 g, 3,34 mmol) em diclorometano foi adicionada 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida

(758 mg, 3,67 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 30 min, álcool benzílico (380 μ L, 3,67 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (quantidade catalítica) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. Após filtração, o filtrado foi lavado com ácido cítrico 10%, seco sobre Na_2SO_4 e evaporado. A cromatografia do resíduo sobre gel de sílica, eluindo com acetato de etilo 10%/hexano deu 820 mg (62%) do composto mencionado em título. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,36-1,53 (m, 10H), 2,13 (m, 1H), 2,35 (s, 2H), 3,22 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,49 (t, 1H), 6,32 (d, $J = 4,8$ Hz), 1H), 7,34 (m, 5H). MS (ESI) m/z 396,24 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Passo B: 2,2-Dietoxipropionato de céσιο (96)

A uma solução agitada de 14 mL (0,2 mol) de ácido pirúvico e 80 mL de ortoformato de trietilo a 10 °C foi adicionado 1 mL de ácido sulfúrico concentrado. A mistura resultante foi agitada a 5-10 °C durante 1 h e em seguida diluída com 200 mL de diclorometano. A solução orgânica foi sucessivamente lavada com água (3x80 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (80 mL) e em seguida seca sobre sulfato de sódio anidro. A mistura foi filtrada e em seguida concentrada para dar um rendimento quantitativo de ácido 2,2-dietoxipropiónico na forma de um óleo. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,30 (t, 6H), 1,61 (s, 3H), 3,57 (q, 4H), 8,62 (s, 1H). A forma ácido foi quantitativamente convertida ao seu sal de céσιο por dissolução de ácido em água (25 mL)

seguido por tratamento com uma quantidade equimolar de carbonato de cézio e em seguida liofilização. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz): δ 0,98 (t, 6H), 1,28 (s, 3H), 3,22 (q, 2H), 3,47 (q, 2H).

Passo C: 1-[(α -2,2-Dietoxipropanoiloxiisobutoxi)carbonil]-aminometil}-1-ciclo-hexano-acetato de benzilo (97)

Uma mistura de (95) (200 mg; 0,51 mmol) e iodeto de sódio (114 mg; 0,76 mmol) em acetona foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. 2,2-Dietoxipropionato de cézio (96) (300 mg; 1,02 mmol) e DMF (20 mL) foram adicionados e a mistura resultante foi agitada a 40 °C durante 18 h. Após filtração, o filtrado foi concentrado e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash em coluna sobre gel de sílica, eluindo com acetato de etilo 10%/hexano para produzir 100 mg (37%) do composto mencionado em título. MS (ESI) m/z 522,34 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Passo D: Ácido 1-[(α -2,2-dietoxipropanoiloxiisobutoxi)-carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético (94)

Uma mistura de (97) (200 mg; 0,38 mmol) e Pd 5%/C (quantidade catalítica) foi agitada sob hidrogénio à temperatura ambiente durante 16 h. Após filtração, o filtrado foi concentrado e o resíduo resultante foi purificado por HPLC preparativa de inversão de fases para produzir 98 mg (60%) do composto mencionado em título. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,19 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,32-1,58

(m, 10H), 1,51 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,30 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 5,30 (t, 1H, NH), 6,59 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 432,24 ($M+H^+$).

EXEMPLO 27 (COMPARATIVO)

Ácido 1-[[$(\alpha$ -2-amino-2-metilpropanoil)oxiisobutoxi]-carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético (98)

Seguindo o procedimento do Exemplo 26 e substituindo ácido 2,2-dietoxipropiônico por ácido 2-amino-2-metilpropiônico, proporcionou o composto mencionado em título. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 2,05 (m, 1H), 2,30 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 5,50 (t, 1H, NH), 6,58 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 373,48 ($M+H^+$).

EXEMPLO 28 (COMPARATIVO)

Ácido 1-[[$(\alpha$ -isobutanoiloxibutoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético (99)

Passo A: 2-Isopropil-1,3-ditiano (100)

A uma mistura de isobutiraldeído (9,1 mL; 100 mmol) e 1,3-propanoditíol (10 mL; 100 mmol) em dicloro-metano a 0 °C foi adicionado trifluoreto de boro eterato dietílico (6,4 mL; 50 mmol). A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 30 min e à temperatura ambiente durante 30 min. A mistura reaccional foi lavada com água salgada, NaHCO_3 5% e de novo água salgada. A fase orgânica foi separada e seca sobre Na_2SO_4 , em seguida concentrada

para dar 16 g (100%) do composto mencionado em título na forma de um líquido amarelo. Este foi levado ao passo seguinte sem purificação adicional. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,057 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,059 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,97-2,08 (m, 2H), 2,82 (m, 4H), 4,00 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H).

Passo B: 2-Isopropil-2-(α -hidroxibutil)-1,3-ditiano (101)

A uma solução de **(100)** (4 g; 24,7 mmol) em tetra-*h*-hidrofurano anidro (50 mL) a -20 °C foi adicionado gota a gota *n*-butil-lítio (1,6 M em hexano; 18,5 mL, 29,6 mmol). A mistura agitada foi deixada aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 4 h e em seguida arrefecida outra vez até -20 °C. A esta solução foi adicionada lentamente uma solução de *n*-butiraldeído (2,7 mL, 29,6 mmol) em tetra-*h*-hidrofurano anidro (10 mL). A mistura resultante foi agitada durante 16 h entre -20 °C e a temperatura ambiente. A reacção foi extinta com solução saturada de cloreto de amónio e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi separada e seca sobre Na_2SO_4 . Após remoção do solvente sob pressão reduzida, cromatografia flash em coluna do resíduo sobre gel de sílica, eluindo com acetato de etilo 5%/hexano foram produzidos 5 g (85%) do composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,62 (m, 4H), 2,94 (m, 2H), 4,03 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H).

Passo C: 4-Hidroxi-2-metil-heptan-3-ona (102)

A uma solução de **(101)** (5,0 g; 21,4 mmol) em acetonitrilo (270 mL) foi adicionada sob agitação vigorosa uma solução de $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ em metanol (30 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. Após filtração, o filtrado foi cuidadosamente concentrado sob pressão reduzida sem aquecimento. A purificação do resíduo usando cromatografia flash em coluna sobre gel de sílica (acetato de etilo 10%/hexano) produziu 2,8 g (91%) do composto mencionado em título na forma de um líquido incolor. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,35-1,46 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,45 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,29 (m, 1H) 0,99 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 7,42 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,25 (d, J = 6,8 Hz, 2H).

Passo D: Carbonato de 2-metil-heptan-3-ona-4-*p*-nitrofenilo (103)

A uma mistura de **(102)** (1,1 g; 7,6 mmol), cloroformato de *p*-nitrofenol (1,84 g; 9,2 mmol) em diclorometano anidro a 0 °C foi lentamente adicionada uma solução de 4-dimetilaminopiridina (1,12 g; 9,2 mmol) em diclorometano. Após agitação durante 1 h a 0 °C durante 4 h à temperatura ambiente, a reacção foi extinta com ácido cítrico 10%. A fase orgânica foi separada, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. A cromatografia flash em coluna do resíduo,

eluindo com diclorometano 30%/hexano, proporcionou 2 g (85%) do composto mencionado em título na forma de um sólido esbranquiçado. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,99 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 7,42 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 8,25 (d, J = 6,8 Hz, 2H).

Passo E: Ácido 1-[[$(\alpha$ -isobutanoilbutoxi)carbonil]amino-metil]-1-ciclo-hexano-acético (104)

A uma mistura contendo gabapentina (820 mg; 4,8 mmol) e trietilamina (1,35 mL; 9,6 mmol) em diclorometano (20 mL) foi adicionado trimetilclorossilano (1,22 mL; 9,6 mmol) e a mistura resultante foi agitada durante 20 min. A esta solução foi adicionado **(103)** (1 g; 3,2 mmol) em diclorometano (10 mL) e a mistura resultante foi agitada durante 60 min. A mistura reaccional foi lavada com ácido cítrico 10% (20 mL) e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi ainda extraída com éter (3×10 mL) e os extractos orgânicos combinados foram secos sobre MgSO_4 e em seguida concentrados em vácuo. A cromatografia do resíduo sobre gel de sílica, eluindo com hexano:acetato de etilo (4:1) para remover *p*-nitrofenol, em seguida eluindo ainda com hexano:acetato de etilo (1:4) deu 780 mg (72%) do composto mencionado em título. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,36-1,53 (m, 12H), 1,74 (m, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,78 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 5,48 (t, 1H, NH). MS (ESI) m/z 342,24 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Passo F: Ácido 1-[[α -isobutanoiloxibutoxi]carbonil]-aminometil]-1-ciclo-hexano-acético (99)

A uma solução de **(104)** (780 mg; 2,3 mmol) em diclorometano (20 mL) foi adicionado ácido *m*-cloroperoxibenzóico (1,03 g; 4,6 mmol) e NaHCO₃ (386 mg; 4,6 mmol). Após agitação durante 16 h à temperatura ambiente, um outro lote de ácido *m*-cloroperoxibenzóico (791 mg; 4,6 mmol) e NaHCO₃ (386 mg; 4,6 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada durante mais 8 h e em seguida tratada com ácido cítrico 10%. Após filtração, a camada orgânica foi separada, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa de inversão de fases para produzir 79 mg (11%) do composto mencionado em título. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,153 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,150 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 12H), 1,74 (m, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,56 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 5,27 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H, NH), 6,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 358,30 (M+H⁺).

A ácido anterior foi quantitativamente convertido ao sal de sódio correspondente por dissolução do ácido em água (5 mL) seguido por adição de uma quantidade equimolar de NaHCO₃ 0,5 N e liofilização.

EXEMPLO 29 (COMPARATIVO)

1-[[α -Isobutanoiloxiisobutoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano-acetato de metilo (105)

Passo A: 1-[[α -Cloroisobutoxi]carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano-acetato de metilo (106)

Uma mistura de **(93)** (1,0 g; 3,3 mmol), benzeno

(90 mL) e metanol (10 mL) foi arrefecida até 0 °C. Trimetilsilildiazometano foi lentamente adicionado a 0 °C até a cor amarela persistir. A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 min até a reacção estar completa (monitorizada por TLC). Após remoção do solvente sob pressão reduzida, a cromatografia do resíduo resultante sobre gel de sílica, eluindo com acetato de etilo 10%/hexano deu 760 mg (72%) do composto mencionado em título. MS (ESI) m/z 320,24 ($M+H^+$).

Passo B: 1-[(α -Isobutanoiloxiisobutoxi)carbonil]amino-metil)-1-ciclo-hexano-acetato de metilo (105)

Uma mistura de (106) (760 mg; 2,38 mmol), carbonato de prata (394 mg; 1,4 mmol) e ácido isobutírico (442 μ L; 4,76 mmol) em clorofórmio foi agitada à temperatura ambiente durante 24 h. Um outro lote de carbonato de prata (394 mg; 1,4 mmol) e ácido isobutírico (442 μ L; 4,76 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante outras 24 h. Após filtração, o filtrado foi concentrado e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia flash em coluna sobre gel de sílica, eluindo com acetato de etilo 10%/hexano, para produzir 560 mg (63%) do composto mencionado em título. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 2,01 (m, 1H), 2,19 (s, 2H), 2,55 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 5,33 (t, 1H), 6,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 372,38 ($M+H^+$).

EXEMPLO 30 (COMPARATIVO)**1-{[(α -Benzoiloxiisobutoxi) carbonil]aminometil}-1-ciclo-
-hexano-acetato de metilo (107)**

Uma mistura de ácido 1-{[(α -benzoiloxiisobutoxi)-carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético (**84**) (150 mg; 0,38 mmol), benzeno (18 mL) e metanol (2 mL) foi arrefecida até 0 °C. Trimetilsilildiazometano foi lentamente adicionado a 0 °C até a cor amarela persistir. A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 min até a reacção estar completa (monitorizada por TLC). Após remoção do solvente sob pressão reduzida, a cromatografia do resíduo sobre gel de sílica, eluindo com acetato de etilo 5%/hexano deu 98 mg (64%) do composto mencionado em título. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,02 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,32-1,52 (m, 10H), 2,14 (m, 1H), 2,27 (s, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 5,40 (t, 1H), 6,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 8,12 (m, 2H). MS (ESI) m/z 406,29 ($\text{M}+\text{H}^+$).

EXEMPLO 31 (COMPARATIVO)**Ácido 1-[N-[(α -isobutanoiloxietoxi) carbonil]-4-bromo-
fenilalaninil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético (108)****Passo A: 1-{(4-Bromofenilalaninil)aminometil}-
-1-ciclo-hexano-acetato (109)**

A um recipiente de 40 mL foram adicionados N-Boc-4-bromofenilalanina (1,72 g; 5 mmol), diciclo-hexilcarbodiimida (1,24 g; 6 mmol), N-hidroxissuccinimida (0,7 g;

6 mmol) e acetonitrilo (20 mL). A mistura reaccional foi agitada a 25 °C durante 4 h. A diciclo-hexilureia precipitada foi removida por filtração. Ao filtrado foi adicionada uma solução aquosa (30 mL) de hidrocloreto de gabapentina (1,04 g; 6 mmol) e hidróxido de sódio (0,4 g; 10 mmol). A reacção foi agitada a 22-25 °C durante 16 h. A mistura reaccional foi diluída com acetato de etilo (100 mL) e lavada com ácido cítrico aquoso 0,5 M (2×100 mL). A fase orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em ácido trifluoroacético (40 mL) e deixado em repouso a 22-25 °C durante 2 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água (4 mL) e filtrado através de um filtro de membrana de «nylon» de 0,25 µm antes da purificação por HPLC preparativa (Phenomenex 250×21,2 mm; coluna C18 LUNA 5 µm, água 100% durante 5 minutos, em seguida acetonitrilo 0-60% em água com TFA 0,05% ao longo de 20 minutos a 20 mL/min). As fracções puras foram combinadas e o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir 1,7 g (70%) do composto mencionado em título **(109)** na forma de um sólido branco. MS (ESI) *m/z* 397,02, 399,01 (M+H⁺).

Passo B: Ácido 1-{[N-[(α-isobutanoiloxietoxi)carbonil]-4-bromofenilalaninil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético (108)

A uma suspensão agitada de **(109)** (200 mg; 0,51 mmol) em diclorometano a 0 °C foram adicionados

triethylamina (141 μ L; 1,01 mmol) e trimetilclorossilano (129 mL; 1,01 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 15 min a 0 °C, em seguida uma solução de carbonato de α -isobutanoiloxietil-*p*-nitrofenilo (**(111)**) (144 mg; 0,51 mmol) em diclorometano foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 7 h (monitorizada por LC/MS) e em seguida a mistura reaccional foi diluída com diclorometano e acidificada com ácido cítrico. A camada orgânica foi separada, lavada com água salgada e seca sobre Na₂SO₄. Após filtração e concentração, o produto cru foi purificado por LC preparativa/MS para produzir 92 mg do composto mencionado em título. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1,10 (m, 6H), 1,46–1,25 (m, 13H), 2,20 (m, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 6,67 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,0, 8,0 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 2H).

EXEMPLO 32 (COMPARATIVO)

Ácido 3-{[(α -isobutanoiloxietoxi)carbonil]aminometil}- -5-metil-hexanóico (110)

Passo A: Carbonato de α -isobutanoiloxietil-*p*-nitrofenilo (111)

Uma solução de carbonato de cloroetil-*p*-nitrofenilo (**(57)**) (2,0 g, 8,14 mmol) e isobutirato de mercúrio (6,13 g, 16,29 mmol) em diclorometano (10 mL) foi agitada a 45 °C durante 24 horas. A reacção foi em seguida arrefecida até à temperatura ambiente e diluída com hexano para

precipitar sais de mercúrio. O precipitado foi filtrado através de uma almofada de Celite e o filtrado foi concentrado em vácuo para produzir 2,5 g de produto cru. A cromatografia do resíduo sobre gel de sílica, eluindo com um gradiente de diclorometano 10%/hexano até diclorometano 20%/hexano produziu 1,2 g (52%) do composto mencionado em título. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,21-1,99 (m, 6H), 1,62 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 2,61 (m, 1H), 6,84 (q, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,41 (dt, $J = 6,8, 2,4$ Hz, 2H), 8,29 (dt, $J = 6,8, 2,4$ Hz, 2H).

Passo B: Ácido 3-[(α -isobutanoiloxietoxi)carbonil]amino-metil}-5-metil-hexanóico (110)

A uma suspensão agitada de pregabalina (150 mg, 0,94 mmol) em diclorometano anidro (10 mL) a 0 °C foi adicionada trietilamina (0,26 mL, 1,88 mmol). Após agitação durante 15 min a 0 °C, uma solução de carbonato de α -isobutanoiloxietil-*p*-nitrofenilo (**111**) (267 mg; 0,94 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h. A mistura reaccional foi acidificada com ácido cítrico e extraída com diclorometano. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água salgada e secos sobre Na_2SO_4 . Após filtração e evaporação, o produto cru foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo primeiro com diclorometano para remover nitrofenol, em seguida acetato de etilo em diclorometano para produzir 130 mg (48%) do composto mencionado em título na forma de

uma mistura de dois diastereómeros. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,90 (m, 6H), 1,70 (m, 8H), 1,46 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 1,66 (1H, m), 2,15 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 5,08 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,79 (m, 1H).

EXEMPLO 33 (COMPARATIVO)

Ácido 3-[(α -isobutanoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil]- -5-metil-hexanóico (112)

Passo A: Carbonato de 1-cloro-2-metilpropil-*p*-nitrofenilo (113)

A uma mistura reaccional arrefecida em gelo contendo *p*-nitrofenol (4,06 g; 29 mmol) e cloroformato de 1-cloro-2-metilpropilo (5,0 g; 29 mmol) em diclorometano (200 mL) foi adicionada uma solução de piridina (2,78 mL; 32 mmol) em diclorometano (50 mL). A mistura foi agitada a 0 °C durante 30 min e em seguida à temperatura ambiente durante 1 h. Após evaporação do solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em éter e lavado com água, ácido cítrico 10% e outra vez água. A camada de éter foi separada, seca sobre Na_2SO_4 e evaporada sob pressão reduzida para dar 7,9 g (100%) do composto mencionado em título na forma de um sólido esbranquiçado. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 2,29 (m, 1H), 6,24 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 8,28 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H).

Passo B: Carbonato de α -isobutanoiloxiisobutil-*p*-nitrofenilo (114)

Seguindo o procedimento da preparação de (111) e substituindo (57) por (113), foi obtido o composto mencionado em título com rendimento de 15% com uma recuperação de 70% de materiais de partida. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz), 1,21 (m, 6H), 2,18 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 6,60 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 8,28 (m, 2H).

Passo C: Ácido 3-{[(α -isobutanoiloxiisobutoxi)carbonil]-aminometil}-5-metil-hexanóico (112)

Seguindo o procedimento da preparação de (110) e substituindo (111) por (114), foi obtido o composto mencionado em título na forma de uma mistura de dois diastereómeros com rendimento de 15%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,89 (m, 12H), 1,17 (m, 8H), 1,65 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 6,57-6,56 (m, 1H).

EXEMPLO 34 (COMPARATIVO)

Ácido 3-{[(α -benzoiloxiisobutoxi)carbonil]aminometil}-5-metil-hexanóico (115)

Passo A: Carbonato de α -benzoiloxiisobutil-*p*-nitrofenilo (116)

Seguindo o procedimento da preparação de (111) e substituindo (57) por (113) e isobutirato de mercúrio por

benzoato de mercúrio, foi obtido o composto mencionado em título com rendimento de 11% com uma recuperação de 50% de materiais de partida. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,15 (d, $J = 3,2$ Hz, 3H), 1,16 (d, $J = 3,2$ Hz, 3H), 2,30 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 2H), 7,48 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 2H), 8,27 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 2H).

Passo B: Ácido 3-[(α -benzoiloxiisobutoxi)carbonil]-aminometil}-5-metil-hexanóico (115)

Seguindo o procedimento da preparação de (110) e substituindo (111) por (116), foi obtido o composto mencionado em título na forma de uma mistura de dois diastereómeros com rendimento de 58%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,87(m, 6H), 1,05 (m, 6H), 1,16 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 5,01 (br s, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 8,05 (m, 2H).

EXEMPLO 35 (COMPARATIVO)

Ácido 1-[(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-4-il)-metoxi)carbonil]aminometil}-ciclo-hexano-acético (117)

Passo A: Ácido benzil-2-diazo-3-oxo-butírico (118)

A uma solução de acetoacetato de benzilo (5,0 g; 26,01 mmol) e azoteto de 4-acetamidobenzenossulfonilo (6,25 g; 26,01 mmol) em acetonitrilo (200 mL) a 0 °C foi adicionada gota a gota trietilamina (10,9 mL; 78,03 mmol). A mistura resultante foi agitada durante 30 min a 0 °C e

4 h à temperatura ambiente. Após concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi triturado com éter etílico/éter de petróleo 2:1 (3×100 mL). O extracto orgânico combinado foi filtrado através de uma almofada de Celite coberta com gel de sílica. A remoção do solvente sob pressão reduzida produziu 4,74 g do composto mencionado em título na forma de cristais esbranquiçados. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,49 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 7,38 (m, 5H).

Passo B: Ácido benzil-2-hidroxi-3-oxo-butírico (119)

Uma solução do diazocomposto **(118)** (4,74 g; 21,74 mmol) em THF (110 mL) e H_2O (50 mL) foi aquecida sob refluxo com $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2$ (77 mg; 0,17 mmol) durante 4 h e deixada arrefecer até à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi extraído com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água salgada, secos sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados em vácuo para proporcionarem 4,5 g do produto cru. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,28 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 5,26 (m, 2H), 7,37 (m, 5H).

Passo C: 4-Benziloxicarbonil-5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-eno (120)

A uma suspensão de carbonildiimidazole (6,88 g; 42,45 mmol) em THF (50 mL) a 0 °C foi adicionada uma solução de álcool **(119)** (4,50 g; 21,22 mmol) em THF seco (50 mL). A mistura resultante foi agitada durante 5 h a 0 °C, em seguida durante a noite à temperatura ambiente. A

mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi repartido entre água e acetato de etilo/hexano. A camada orgânica foi separada e lavada com NH_4Cl saturado, água salgada e seco sobre Na_2SO_4 . Após filtração e concentração, o produto cru foi purificado por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo com acetato de etilo 20% em hexano para produzir 2,6 g do composto mencionado em título. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,48 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 7,37 (br s, 5H).

Passo D: Ácido 5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-enil-4-carboxílico (121)

A uma solução do composto **(120)** (2,6 g; 10,92 mmol) em 50 mL de etanol foram adicionados 260 mg de Pd/C (5%) e a mistura resultante foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio durante 1 h. A filtração e remoção do solvente sob pressão reduzida produziu 1,62 g do composto mencionado em título. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 2,41 (s, 3H).

Passo E: 4-Hidroximetil-5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-eno (122)

A uma solução do ácido **(121)** (1,62 g; 11,10 mmol) e DMF anidra (112 μL) em diclorometano seco (50 mL) a 0 °C foi adicionado gota a gota cloreto de oxalilo (6,1 mL de solução 2 M; 12,2 mmol). Após agitação durante 30 min a 0 °C e 1 h à temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano

anidro (65 mL) e arrefecido até $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A esta solução foi adicionada gota a gota uma solução de Bu_4NBH_4 (3,14 g; 12,2 mmol; em 20 mL de diclorometano) ao longo de 10 min. Após agitação durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a mistura foi cuidadosamente extinta com HCl 0,1 N (30 mL) e deixada aquecer até à temperatura ambiente. A camada aquosa foi separada e foi extraída com EtOAc (3×50 mL) e os extractos orgânicos combinados foram lavados com água salgada e secos sobre Na_2SO_4 . Após remoção do solvente sob pressão reduzida, a cromatografia em coluna sobre gel de sílica eluindo com EtOAc 50% em diclorometano produziu 767 mg do composto mencionado em título. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 2,09 (s, 3H), 4,34 (s, 2H).

Passo F: 1-[[((5-Metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-4-il)metoxi)-carbonil]aminometil]-1-ciclo-hexano-acetato de benzilo (123)

Uma suspensão do álcool **(122)** (767 mg; 5,9 mmol) e 1-isocianatometil-1-ciclo-hexano-acetato de benzilo (5,9 mmol) em tolueno foi refluxado durante a noite. Após remoção do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é purificado por cromatografia em coluna, eluindo com EtOAc 30% em hexano para proporcionar 510 mg do composto mencionado em título. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,58-1,30 (m, 10H), 2,18 (s, 3H), 2,35 (s, 2H), 3,17 (d, $J = 6,8\text{ Hz}$, 2H), 4,80 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,44 (t, $J = 6,8\text{ Hz}$, 1H), 7,36 (m, 5H).

Passo G: Ácido 1-[[((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-4-il)-metoxi)carbonil]aminometil]-ciclo-hexano-acético (117)

A uma solução do composto **(123)** (510 mg; 1,41 mmol) em etanol (20 mL) foram adicionados 59 mg de Pd/C (5%) e a mistura resultante foi agitada sob uma atmosfera de hidrogénio durante 1 h. A filtração e remoção dos voláteis sob pressão reduzida produziu o produto cru, o qual foi purificado por LC preparativa/MS para produzir 105 mg do composto mencionado em título. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 1,52-1,36 (m, 10H), 2,16 (s, 3H), 2,27 (s, 2H), 3,22 (s, 2H), 4,86 (s, 2H).

EXEMPLO 36 (COMPARATIVO)

1-[(1-Metil-3-oxo-but-1-enil)aminometil]-1-ciclo-hexano-acetato de piperidínio (124)

2,4-Pentanodiona (103 μL ; 1 mmol), gabapentina (171 mg; 1 mmol) e piperidina (99 μL ; 1 mmol) foram misturados em metanol anidro (10 mL). A mistura resultante foi aquecida sob refluxo durante 4 h. A remoção do solvente sob pressão reduzida deu o composto mencionado em título com pureza superior a 90%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,34-1,62 (m, 12H), 1,71 (m, 4H), 1,94 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,26 (s, 2H), 2,98 (m, 4H), 3,38 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4,90 (s, 1H), 5,20 (s br, 2H), 8,64 (t, $J = 6$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 252,35 (M-H).

EXEMPLO 37 (COMPARATIVO)**1-{1-(2-Oxo-tetra-hidrofurano-3-ilideno)etilaminometil}-
-1-ciclo-hexano-acetato de piperidínio (125)**

2-Acetilbutirolactona (108 µL; 1 mmol), gabapentina (171 mg; 1 mmol) e piperidina (99 µL; 1 mmol) foram misturados em metanol anidro (10 mL). Após aquecimento em refluxo durante 6 h, o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o composto mencionado em título com pureza superior a 90%. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,34-1,62 (m, 12H), 1,71 (m, 4H), 1,94 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,81 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,99 (m, 4H), 3,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,17 (s, br, 2H), 8,64 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 280,34 (M-H⁻).

EXEMPLO 38 (COMPARATIVO)**1-{(2-Carbometoxi-ciclopent-1-enil)aminometil}-
-1-ciclo-hexano-acetato de piperidínio (126)**

2-Oxociclopentanocarboxilato de metilo (124 µL; 1 mmol), gabapentina (171 mg; 1 mmol) e piperidina (99 µL; 1 mmol) foram misturados em metanol anidro (10 mL). Após aquecimento em refluxo durante 16 h, o solvente foi removido sob pressão reduzida para produzir o composto mencionado com pureza superior a 90%. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,29-1,60 (m, 12H), 1,72 (m, 4H), 1,79 (m, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 2H), 2,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,99 (m, 4H), 3,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 5,06 (s, br, 2H), 7,93 (s, br, 1H). MS (ESI) *m/z* 294,36 (M-H).

EXEMPLO 39 (COMPARATIVO)**1-{(1-Metil-2-(etoxicarbonil)-3-etoxi-3-oxoprop-1-enil)-aminometil}-1-ciclo-hexano-acetato de piperidínio (127)**

Acetilmalonato de dietilo (202 mg; 1 mmol), gabapentina (171 mg; 1 mmol) e piperidina (99 µL; 1 mmol) foram misturados em metanol anidro (10 mL). Após aquecimento em refluxo durante 16 h, o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o composto mencionado com pureza superior a 90%. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 6H), 1,38-1,64 (m, 12H), 1,75 (m, 4H), 1,96 (s, 3H), 2,23 (s, 2H), 2,99 (m, 4H), 3,24 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,20 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 4,35 (s, br, 2H), 7,79 (t, J = 5,2 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 354,38 (M-H).

EXEMPLO 40 (COMPARATIVO)**Ácido 1-{[(α-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)carboxiisobutoxi)-carbonil]-aminometil}-1-ciclo-hexano-acético (128)****Passo A: Ácido 2-metil-1,3-dioxolano-2-carboxílico (129)**

A uma mistura agitada contendo piruvato de etilo (11,1 mL; 0,1 mol) e etilenoglicol (5,6 mL; 0,1 mol) em diclorometano anidro (100 mL) a 0 °C foi adicionado dieterato de trifluoreto de boro (6,4 mL; 0,05 mol) e quantidade catalítica de ácido acético. A mistura resultante foi agitada a 40 °C durante 16 h e em seguida diluída com 100 mL de diclorometano. A solução orgânica foi sucessivamente lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2×80 mL). A camada orgânica foi separada e os extractos orgânicos combinados foram concentrados. O resíduo foi tratado com hidróxido de sódio 1 N à

temperatura ambiente. Após agitação à temperatura ambiente durante 3 h (monitorizado por TLC), foi adicionado ácido cítrico para ajustar o pH a 4. O produto foi extraída com diclorometano, seco sobre Na₂SO₄ e concentrada para produzir 5,1 g (38%) do composto mencionado em título **(129)** na forma de um líquido límpido. Este material foi usado na reacção seguinte sem purificação adicional. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,55 (s, 3H), 4,03 (m, 4H).

Passo B: 1-[(α-(2-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il)carboxiisobutoxi)carbonil)-aminometil]-1-ciclo-hexano-acetato de benzilo (130)

Uma mistura contendo 1-[(α-cloroisobutoxi)carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano acetato de benzilo **(95)** (1 g; 2,53 mmol), **(129)** (673 mg; 5,1 mmol), carbonato de prata (557 mg; 2,53 mmol) e trietilamina (709 µL; 5,1 mmol) em clorofórmio foi agitada à temperatura ambiente durante 16 h. Após filtração, o filtrado foi concentrado. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com acetato de etilo 15%/hexano para produzir 510 mg (41%) do composto mencionado em título **(130)**. MS (ESI) *m/z* 492,40 (M+H⁺).

Passo C: Ácido 1-[(α-(2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)carboxiisobutoxi)carbonil)-aminometil]-1-ciclo-hexano-acético (128)

Uma mistura de **(130)** (470 mg; 0,96 mmol) e Pd 5%-C (quantidade catalítica) em etanol foi agitada sob hidrogénio à temperatura ambiente durante 16 h. A filtração

e concentração deu 383 mg (100%) do composto mencionado em título **(128)**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,96 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,32-1,58 (m, 10H), 1,59 (s, 3H), 2,06 (m, 1H), 2,32 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 4,08 (m, 4H), 5,29 (t, 1H, NH), 6,55 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 402,32 ($\text{M}+\text{H}^+$).

A forma ácido foi quantitativamente convertida ao seu correspondente sal de sódio por dissolução em água (5 mL), adição de uma quantidade equimolar de NaHCO_3 0,5 N, seguido por liofilização.

EXEMPLO 41

Determinação *In Vitro* da Permeabilidade Celular de Caco-2 de Pró-fármacos

A permeabilidade passiva dos pró-fármacos da corrente invenção pode ser avaliada *in vitro* usando métodos padrão bem conhecidos na técnica (ver, e.g., Stewart et al., *Pharm. Res.*, **12** (1995) 693). Por exemplo, a permeabilidade passiva pode ser avaliada examinando o fluxo de um pró-fármaco através de uma monocamada celular polarizada cultivada (e.g., células Caco-2). Células Caco-2 obtidas de cultura contínua (passagem menor que 28) foram semeadas em alta densidade em filtros de polycarbonato Transwell. As células foram mantidas com DMEM / soro bovino fetal 10% + aminoácidos não essenciais 0,1 mM + L-Gln 2 mM, CO_2 5% / O_2 95%, 37 °C até ao dia do experimento. Os estudos de permeabilidade foram conduzidos a pH 6,5 apicalmente (em tampão MES 50 mM contendo CaCl_2 1 mM, MgCl_2 1 mM, NaCl 150 mM,

KCl 3 mM, NaH_2PO_4 1 mM, glucose 5 mM) e pH 7,4 basolateralmente (em solução salina equilibrada de Hank contendo HEPES 10 mM) na presença de inibidores de bomba de efluxo (MK-571 250 μM , Verapamil 250 μM , Ofloxacina 1 mM). As inserções foram colocadas em placas de 12 ou 24 cavidades contendo tampão e incubadas durante 30 min a 37 °C. O pró-fármaco (200 μL) foi adicionado ao compartimento apical ou basolateral (doador) e as concentrações de pró-fármaco e/ou fármaco progenitor libertado no compartimento oposto (recebedor) foram determinadas em intervalos ao longo de 1 hora usando LC/MS/MS. Os valores da permeabilidade aparente (P_{app} ou P_{ap}) foram calculados usando a equação:

$$P_{\text{app}} = V_r (dC/dt) // (AC_0)$$

Aqui, V_r é o volume do compartimento recebedor em mL; dC/dt é o fluxo total de pró-fármaco e fármaco progenitor ($\mu\text{M/s}$), determinado a partir do declive do gráfico de concentração no compartimento recebedor versus tempo; C_0 é a concentração inicial de pró-fármaco em μM ; A é a área da superfície da membrana em cm^2 . Preferivelmente, os pró-fármacos com permeabilidade transcelular significativa demonstram um valor de $P_{\text{app}} \geq 1 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ e, mais preferivelmente, um valor de $P_{\text{app}} \geq 1 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$ e, ainda mais preferivelmente, um valor de $P_{\text{app}} \geq 5 \times 10^{-5} \text{ cm/s}$. Os valores típicos de P_{app} obtidos para pró-fármacos de análogos de GABA são mostrados na tabela seguinte:

Composto	P_{app} (apical para basolateral) (cm/s)	P_{app} (basolateral para apical) (cm/s)	Razão A-B/B-A
(51)	$1,06 \times 10^{-4}$	$1,25 \times 10^{-5}$	8,5
(56)	$3,1 \times 10^{-5}$	$2,0 \times 10^{-6}$	15,5
(62)	$2,10 \times 10^{-5}$	$6,40 \times 10^{-6}$	3,3
(68)	$8,43 \times 10^{-5}$	$2,26 \times 10^{-5}$	3,7
(69)	$1,84 \times 10^{-4}$	$5,22 \times 10^{-6}$	35,2
(70)	$1,78 \times 10^{-5}$	$1,68 \times 10^{-6}$	10,6
(71)	$8,10 \times 10^{-5}$	$1,99 \times 10^{-5}$	4,1
(72)	$2,51 \times 10^{-5}$	$1,26 \times 10^{-6}$	2,0
(77)	$7,41 \times 10^{-5}$	$1,43 \times 10^{-5}$	5,2
(78)	$1,37 \times 10^{-4}$	$2,46 \times 10^{-5}$	5,6
(80)	$6,62 \times 10^{-5}$	$8,75 \times 10^{-6}$	7,6
(81)	$8,65 \times 10^{-5}$	$1,27 \times 10^{-5}$	6,8
(82)	$1,25 \times 10^{-4}$	$1,82 \times 10^{-5}$	6,9
(83)	$1,29 \times 10^{-5}$	$4,48 \times 10^{-5}$	0,3
(84)	$1,26 \times 10^{-4}$	$1,57 \times 10^{-5}$	8,1
(89)	$5,85 \times 10^{-5}$	$2,34 \times 10^{-6}$	25,0
(90)	$9,22 \times 10^{-5}$	$5,75 \times 10^{-6}$	16,0

Os dados nesta tabela mostram que os pró-fármacos aqui revelados têm alta permeabilidade celular e deverão ser bem absorvidas a partir do intestino. Com exceção do composto **(83)**, as permeabilidades apical-para-basolateral destes pró-fármacos excedem as suas permeabilidades basolateral-para-apical. Isto sugere que estes compostos podem ser substratos para mecanismos de transporte activos presentes na membrana apical de células Caco (ainda que algum componente desta permeabilidade transcelular também possa ser mediado por difusão passiva). A maior permeabilidade basolateral-para-apical de **(83)** sugere que este

composto pode ser sujeito a efluxo através da membrana basolateral, apesar da presença dos inibidores de bomba de efluxo MK-571, verapamil e ofloxacina,

EXEMPLO 42

Captação de Gabapentina a Seguir à Administração de Gabapentina ou Pró-fármacos de Gabapentina Intracolonicamente em Ratazanas

As formas de dosagem de libertação sustentada, as quais libertam lentamente o fármaco ao longo de períodos de 6-24 horas, geralmente libertam uma proporção significativa da dose no interior do cólon. Os fármacos adequados para uso em tais formas de dosagem preferivelmente exibem absorção colónica boa. Este experimento foi conduzido para avaliar a adequabilidade de pró-fármacos de gabapentina para uso numa forma de dosagem de libertação sustentada.

Passo A: Protocolo da Administração

Foram obtidas ratazanas comercialmente e foram pré-canuladas no cólon ascendente e na veia jugular. Os animais estavam conscientes no momento do experimento. Todos os animais jejuaram durante a noite e até 4 horas pós-dosagem. Gabapentina ou pró-fármacos de gabapentina (59), (63), (69), (72), (77), (79), (85), (117) e (126) foram administradas na forma de uma solução (em água ou PEG 400) directamente no cólon via cânula num equivalente de dose a 25 mg de gabapentina por kg. Amostras de sangue (0,5 mL) foram obtidas da cânula jugular em intervalos ao

longo de 8 horas e foram extintas imediatamente por adição de acetonitrilo/metanol para prevenir posterior conversão da fármaco. As amostras de sangue foram analisadas conforme descrito abaixo.

Passo B: Preparação da amostra para fármaco colónico absorvido

1. Em tubos Eppendorf de 1,5 mL (branco), foram adicionados 300 µL de acetonitrilo/metanol 50/50 e 20 µL de *p*-clorofenilalanina como padrão interno.
2. Sangue de ratazana foi recolhido em momentos diferentes e imediatamente foram adicionados 100 µL de sangue ao tubo de Eppendorf que foi turbilhonado para misturar.
3. 10 µL de solução padrão de gabapentina (0,04, 0,2, 1, 5, 25, 100 µg/mL) foram adicionados a 90 µL de sangue de ratazana branco para fazer um padrão de calibração final (0,04, 0,02, 0,1, 0,5, 2,5, 10 µg/mL). Em seguida, 300 µL de acetonitrilo/metanol 50/50 foram adicionados a cada um dos tubos seguido por 20 µL de *p*-clorofenilalanina.
4. As amostras foram turbilhonadas e centrifugadas a 14 000 rpm durante 10 min.
5. O sobrenadante foi tomado para análise LC/MS/MS.

Passo C: Análise LC/MS/MS

Um espectrómetro de LC/MS/MS API 2000 equipado com bombas binárias Shidmadzu 10ADVp e um auto-amostrador

CTH HTS-PAL foram usados na análise. Uma coluna de 4,6x150 mm Zorbax XDC C8 foi aquecida a 45 °C durante a análise. A fase móvel foi de ácido fórmico 0,1% (A) e acetonitrilo com ácido fórmico 0,1% (B). A condição do gradiente foi: 5% de B durante 1 min, em seguida até 98% de B em 3 min, em seguida mantido a 98% de B durante 2,5 min. A fase móvel foi devolvida para 5% de B durante 2 min. Uma fonte TurbolonSpray foi usada no API 2000. A análise foi feita em modo de íão positivo e uma transição MRM de 172/137 foi usada na análise de gabapentina (foram usadas transições MRM 426/198 para (59), 364/198 para (63), 392/198 para (69), 316/198 para (72), 330/198 para (77), 330/198 para (79), 316/198 para (85) e 327,7/153,8 para (117)). Foram injectados 20 µL das amostras. Os picos foram integrados usando programas informáticos («software») de quantificação Analyst 1.1. A seguir à administração colónica de cada um destes fármacos, as concentrações máximas no plasma de gabapentina ($C_{máx}$), bem como a área sob as curvas concentração no plasma de gabapentina vs. tempo (AUC) foram significativamente maiores (> 2 vezes) do que as produzidas a partir da administração colónica da própria gabapentina. Por exemplo, o pró-fármaco (77) proporcionou ambos os valores de $C_{máx}$ e AUC maiores do que 10 vezes mais altos do que os da própria gabapentina. Estes dados demonstram que os compostos da invenção podem ser formulados na forma de composições adequadas para absorção e/ou libertação sustentada eficaz aumentadas de análogos de GABA para minimizar a frequência de dosagem devida a «clearance» ou depuração sistémica rápida destes análogos de GABA.

EXEMPLO 43**Libertação sustentada de Gabapentina a Seguir à
Administração da Pró-fármaco Usando Dispositivos de Mini-
Bomba em Cães Bigles**

Gabapentina ou os pró-fármacos de gabapentina (77) e (82) (a uma dose equivalente a 10 mg de gabapentina por kg) foram dissolvidos num solvente adequado (e.g., água, PEG 400, etc.) e enchidos nos dispositivos de mini-bomba osmótica Alzet® (Modelo 2001D) Durect Corp., Cupertino, CA). Os Alzets cheios foram pré-equilibrados por embebibimento em salina isotónica a 37 °C durante 3 horas e guardados em recipientes vedados a 4 °C durante a noite. Os Alzets foram em seguida administrados oralmente a quatro cães bigles machos em jejum (aprox. 6,5 kg). Os animais foram alimentados às 4 h após cada dose. Amostras de sangue (1,0 mL) foram drenadas em intervalos ao longo de 48 horas e processadas imediatamente quanto ao plasma. As amostras de plasma foram congeladas e guardadas a -80 °C até serem analisadas usando o método descrito acima. Ambas os pró-fármacos produziram concentrações de gabapentina no plasma às 12 horas pós-dosagem que eram 2 vezes superiores à concentração de gabapentina vista a seguir à administração da própria gabapentina no dispositivo Alzet. Estes dados reforçam a confirmação de que os compostos da invenção podem ser formulados na forma de composições adequadas para a libertação sustentada efectiva de análogos de GABA.

EXEMPLO 44

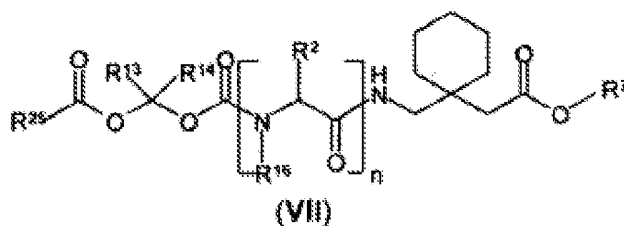
**Captação de Pregabalina a Seguir à Administração de
Pregabalina ou Pró-fármacos de Pregabalina
Intracolonicamente em Ratazanas**

O protocolo do Exemplo 41 foi repetido com pregabalina e os pró-fármacos de pregabalina **(110)** e **(112)**. A seguir à administração colónica de cada um destes pró-fármacos, as concentrações máximas no plasma de pregabalina ($C_{\text{máx}}$), assim como a área sob as curvas concentração no plasma de pregabalina vs. tempo (AUC) foram significativamente maiores (> 2 vezes) do que as produzidas a partir da administração colónica da própria pregabalina.

Lisboa, 25 de Fevereiro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto seleccionado de entre os compostos de Fórmula (VII) e seus sais, hidratos e solvatos farmacêuticamente aceitáveis:



em que:

n é 0;

R^{13} é metilo,

R^7 e R^{14} são hidrogénio, e

R^{25} é seleccionado de entre:

metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, sec-pentilo, neopentilo, 1,1-dimetoxietilo, 1,1-dietoxietilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-etilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-etilo, 1,1-dimetoxipropilo, 1,1-dietoxipropilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-propilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-propilo, 1,1-dimetoxibutilo, 1,1-dietoxibutilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-butilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-butilo, 1,1-dimetoxibenzilo, 1,1-dietoxibenzilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-benzilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-benzilo, 1,1-dimetoxi-2-fenetilo, 1,1-dietoxi-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxolan-2-il)-2-fenetilo, 1-(1,3-dioxan-2-il)-2-fenetilo, acetilo, propionilo, butirilo, benzoílo, fenacetilo, fenilo, 4-meto-

xifenilo, benzilo, fenetilo, estirilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e 3-piridilo.

2. Um composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

R^{13} é metilo,
 R^7 e R^{14} são hidrogénio, e
 R^{25} é metilo, etilo ou propilo.

3. Um composto de acordo com a reivindicação 1, em que:

R^{13} é metilo,
 R^7 e R^{14} são hidrogénio, e
 R^{25} é etilo.

4. Um composto de acordo com a reivindicação 1, seleccionado de entre ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{-carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclo-hexano-acético e seus sais, hidratos e solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

5. Um composto de acordo com a reivindicação 1, seleccionado de entre ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{-carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclo-hexano-acético e o seu sal de sódio.

6. Um composto de acordo com a reivindicação 1, que é ácido 1- $\{[(\alpha\text{-isobutanoiloxietoxi})\text{carbonil}]\text{aminometil}\}$ -1-ciclo-hexano-acético.

7. Um composto de acordo com a reivindicação 1, que é o sal de sódio do ácido 1-{[(α -isobutanoiloxietoxi)-carbonil]aminometil}-1-ciclo-hexano-acético.

8. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

9. Uma composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção de epilepsia, depressão, ansiedade, psicose, ataques de debilidade, hipocinesia, perturbações cranianas, perturbações neurodegenerativas, pânico, dor, doença inflamatória, insônia, perturbações gastrointestinais ou síndrome da desabituação do etanol num paciente, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

10. Uma composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção de dor neuropática, dor muscular ou dor esquelética num paciente, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 e um veículo farmaceuticamente aceitável.

11. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para uso num método de tratamento de corpo humano ou animal por terapia.

12. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para uso num método de tratamento ou prevenção de epilepsia, depressão, ansiedade, psicose, ataques de debilidade, hipocinesia, perturbações cranianas, perturbações neurodegenerativas, pânico, dor, doença inflamatória, insónia, perturbações gastrointestinais ou síndrome da desabituação do etanol num paciente.

13. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 para uso num método de tratamento ou prevenção de dor neuropática, dor muscular ou dor esquelética num paciente.

14. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 no fabrico de um medicamento para o tratamento ou prevenção de epilepsia, depressão, ansiedade, psicose, ataques de debilidade, hipocinesia, perturbações cranianas, perturbações neurodegenerativas, pânico, dor, doença inflamatória, insónia, perturbações gastrointestinais ou síndrome da desabituação do etanol num paciente.

15. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 no fabrico de um medicamento para o tratamento ou prevenção de dor neuropática, dor muscular ou dor esquelética num paciente.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

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

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 4024175 A, Satzinger
- US 5563175 A, Silverman
- US 6020370 A, Horwell
- US 6026214 A, Silverman
- US 6103932 A, Horwell
- US 6117906 A, Silverman
- WO 9209560 A, Silverman
- WO 9323363 A, Silverman
- WO 9729101 A, Horwell
- WO 9733858 A, Horwell
- WO 9733859 A, Horwell
- WO 9817627 A, Bryans
- WO 9908671 A, Guglietta
- WO 9921824 A, Bryans
- WO 9931057 A, Bryans
- WO 9931074 A, Belliotti
- WO 9931075 A, Bryans
- WO 9961424 A, Bryans
- WO 0015611 A, Bryans
- WO 0031020 A, Bryans
- WO 0050027 A
- WO 0200209 A, Bryans
- US 6054482 A, Auguri
- EP 1178034 A1
- WO 0198052 A1
- WO 93123383 A, Silverman
- US 4760057 A, Alexander
- US 4916230 A, Alexander
- US 5466611 A, Alexander
- US 5584018 A, Alexander
- US 4036629 A, Farnes
- US 6927036 B, Gallop
- US 4087544 A, Satzinger
- US 5084169 A, Woodruff
- US 6001876 A, Singh
- WO 9937296 A, Magnus-Miller
- WO 0023067 A, Pande
- US 3845770 A, Theeuwes
- US 3916899 A, Theeuwes
- US 5698155 A, Grosswald
- US 5112588 A, Biesalski
- US 5556611 A, Biesalski

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- **MAGNUS**, *Epilepsia*, 1999, vol. 40, 866-872
- **BRYANS et al.**, *Med. Res. Rev.*, 1999, vol. 19, 149-177
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Philadelphia College of Pharmacy and Science, 1985
- **VERMA et al.**, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, vol. 26, 695-708 [0009]
- **JEZYK et al.**, *Pharm. Res.*, 1999, vol. 16, 519-526
- **PETO et al.**, *Environmental Health Perspectives*, 1984, vol. 58, 1-8
- **GREEN et al.**, *Protective Groups in Organic Chemistry*. Wiley, 1991
- **HARRISON et al.**, *Compendium of Synthetic Organic Methods*. John Wiley and Sons, 1971, vol. 1-8
- *Beilstein Handbook of Organic Chemistry*. Beilstein Institute of Organic Chemistry
- **FEISER et al.**, *Reagents for Organic Synthesis*. Wiley Interscience, vol. 1-17
- **TROST et al.**, *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon Press, 1991
- *Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry*. Karger, 1991, vol. 1-45
- **MARCH**, *Advanced Organic Chemistry*. Wiley Interscience, 1991
- **LAROCK**, *Comprehensive Organic Transformations*. VCH Publishers, 1989
- **PAQUETTE**, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, 1995
- **BODANZSKY**, *Principles of Peptide Synthesis*. Springer Verlag, 1984
- **BODANZSKY**, *Practice of Peptide Synthesis*. Springer Verlag, 1984
- **BUTCHER**, *Synlett*, 1994, 825-6
- **ANGNEW**, *Chem. Int. Ed.*, 1998, vol. 37, 1198
- **RENZ et al.**, *Eur. J. Org. Chem.*, 1999, 737
- **BELLER et al.**, *Transition Metals in Organic Synthesis*. Wiley VCH
- **STEWART**, *Current Organic Chemistry*, 1998, vol. 2, 195
- **KAYSER et al.**, *Synlett*, 1999, vol. 1, 153
- **SEFTON**, *CRC Crit Ref Biomed Eng.*, 1987, vol. 14, 201
- **SAUDEK et al.**, *N. Engl. J Med.*, 1989, vol. 321, 574
- *Medical Applications of Controlled Release*. CRC Press, 1974

- Drug Product Design and Performance. Controlled Drug Bioavailability. Wiley, 1984
- RANGER ; PEPPAS. *J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem.*, 1983, vol. 23, 61
- LEVY et al. *Science*, 1985, vol. 228, 190
- DURING et al. *Ann. Neurol.*, 1985, vol. 25, 351
- HOWARD et al. *J. Neurosurg.*, 1989, vol. 71, 105
- ALDERMAN. *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.*, 1984, vol. 5 (3), 1-9
- BAMBA et al. *Int. J. Pharm.*, 1979, vol. 2, 367
- GOODSON. *Medical Applications of Controlled Release*, 1984, vol. 2, 115-138
- LANGER. *Science*, 1990, vol. 249, 1527-1533
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Philadelphia College of Pharmacy and Science, 1985