

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2004.07.29	(73) Titular(es): XENON PHARMACEUTICALS INC. 3650 GILMORE WAY BURNABY, BC V5G 4W8 CA
(30) Prioridade(s): 2003.07.30 US 491095 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2006.05.03	
(45) Data e BPI da concessão: 2011.11.09 030/2012	(72) Inventor(es): RAJENDER KAMBOJ CA VISHNUMURTHY KODUMURU CA SHAQYI SUN CA MELWYN ABREO US HEINZ W. GSCHWEND US
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE PIPERIZINA E SUA UTILIZAÇÃO COMO AGENTES TERAPÊUTICOS**

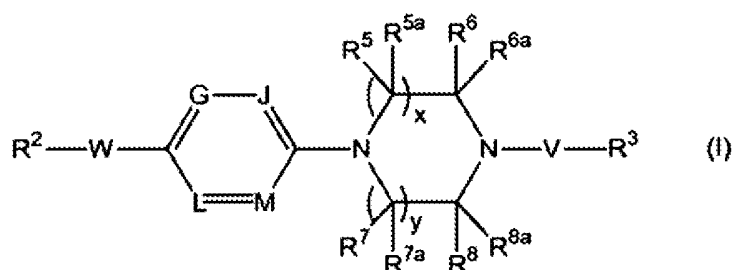
(57) Resumo:

DESCREVE-SE MÉTODOS PARA TRATAR UMA DOENÇA OU PATOLOGIA MEDIADA POR SDC, NUM MAMÍFERO DELES NECESSITADO, PREFERENCIALMENTE UM SER HUMANO, EM QUE OS MÉTODOS COMPREENDEM A ADMINISTRAÇÃO A UM MAMÍFERO DELE NECESSITADO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I): EM QUE GX, Y, W, V, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R8A, R9, R9A, R10, R10A, R11, R11A, SÃO AQUI DEFINIDOS. TAMBÉM SE DESCREVE AS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO OS COMPOSTOS DE FÓRMULA (I).

RESUMO

"DERIVADOS DE PIPERIZINA E SUA UTILIZAÇÃO COMO AGENTES
TERAPÊUTICOS"

Descreve-se métodos para tratar uma doença ou patologia mediada por SDC, num mamífero deles necessitado, preferencialmente um ser humano, em que os métodos compreendem a administração a um mamífero dele necessitado de um composto de fórmula (I): em que Gx, y, W, V, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^{8a}, R⁹, R^{9a}, R¹⁰, R^{10a}, R¹¹, R^{11a}, são aqui definidos. Também se descreve as composições farmacêuticas compreendendo os compostos de fórmula (I).



DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE PIPERIZINA E SUA UTILIZAÇÃO COMO AGENTES TERAPÊUTICOS"

ÁREA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se, de um modo geral, à área dos inibidores de estearoíl-CoA dessaturase, tais como os derivados de piperazina, e utilizações de tais compostos no tratamento e/ou prevenção de várias doenças humanas, incluindo as mediadas por enzimas estearoíl-CoA dessaturase (SCD), de um modo preferido SCD1, especialmente doenças relacionadas com níveis de lípidos elevados, doença cardiovascular, diabetes, obesidade, síndrome metabólica, e outras semelhantes.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As enzimas acil dessaturases catalisam a formação de ligações duplas em ácidos gordos derivados de fontes alimentares ou síntese *de novo* no fígado. Os mamíferos sintetizam pelo menos três dessaturases de ácidos gordos com especificidade de comprimentos da cadeia diferentes, que catalisam a adição de ligações duplas nas posições delta-9, delta-6 e delta-5. As estearoíl-CoA dessaturases (SCDs) introduzem uma ligação dupla na posição C9-C10

de ácidos gordos saturados. Os substratos preferidos são palmitoil-CoA (16:0) e estearoil-CoA (18:0), os quais são convertidos em palmitoleoil-CoA (16:1) e oleoil-CoA (18:1), respectivamente. Os ácidos gordos mono-insaturados resultantes são substratos para incorporação em fosfolípidos, triglicéridos e ésteres de colesterilo.

Vários genes SCD de mamífero foram clonados. Por exemplo, dois genes foram clonados a partir de rato (SCD1, SCD2) e quatro genes SCD foram isolados a partir de murganho (SCD1, 2, 3 e 4). Apesar do papel bioquímico fundamental da SCD ser conhecido em ratos e murganhos desde da década de 70 (Jeffcoat, R. *et al.*, Elsevier Science (1984), Vol. 4, pp. 85-112; de Antueno, RJ, *Lipids* (1993), vol. 28, Nº 4, pp. 285-290), apenas recentemente foi directamente associado a processos de doença humana.

Apenas um gene SCD, SCD1, foi caracterizado em seres humanos. O SCD1 está descrito em Brownlie *et al.*, pedido de patente PCT publicado, W001/62954, cuja descrição está aqui integralmente incorporada por citação. Uma segunda isoforma de SCD humana foi recentemente identificada, e como contém pouca homologia de sequência para alternar as isoformas de murganho ou rato, foi designada SCD5 humana ou hSCD5 (pedido de patente PCT publicado, W002/26944, aqui integralmente incorporado por citação).

Até ao presente, não são conhecidos nenhuns compostos de molécula pequena, do tipo fármaco, que inibam

ou modulem a actividade de SCD especificamente. Historicamente, têm sido utilizados determinados hidrocarbonetos de cadeia longa para estudar a actividade de SCD. Exemplos conhecidos incluem ácidos tia-gordos, ácidos gordos ciclopropenóides e determinados isómeros de ácido linoléico conjugado. Especificamente, crê-se que o ácido linoléico conjugado *cis*-12, *trans*-10 inibe a actividade da enzima SCD e reduz a abundância de mRNA de SCD1 enquanto que o ácido linoléico conjugado *cis*-9, *trans*-11 não. Os ácidos gordos ciclopropenóides, tais como os encontrados em sementes de esterculiácea e algodão, também são conhecidos por inibir a actividade de SCD. Por exemplo, o ácido estercúlico (ácido 8-(2-octilciclopropenil)octanóico) e ácido malvático (ácido 7-(2-octilciclopropenil)heptanóico) são derivados C18 e C16 de ácidos gordos de esterculoóilo e malvaloóilo, respectivamente, tendo anéis de ciclopropeno nas suas posições C9-C10. Crê-se que estes agentes inibem a actividade enzimática de SCD por interacção directa com a enzima, inibindo assim a dessaturação em delta-9. Outros agentes que podem inibir a actividade de SCD incluem ácidos tia-gordos, tal como o ácido 9-tiaesteárico (também designado ácido 8-noniltio-octanóico) e outros ácidos gordos com uma unidade sulfoxilo.

Estes moduladores de actividade de delta-9-dessaturase conhecidos não são úteis para tratar as doenças e disfunções relacionados com a actividade biológica de SCD1. Nenhum dos compostos inibidores de SCD conhecidos são selectivos para SCD ou delta-9-dessaturases, uma vez que

também inibem outras dessaturases e enzimas. Os ácidos tii-gordos, ácidos linoléicos conjugados e ácidos gordos de ciclopropeno (ácido malvático e ácido estercúlico) não são nem úteis a doses fisiológicas razoáveis, nem são inibidores específicos da actividade biológica de SCD1, ao contrário, demonstram inibição cruzada de outras dessaturases, em particular as delta-5 e delta-6-dessaturases, pelos ácidos gordos de ciclopropeno.

A ausência de inibidores da actividade de enzima SCD, de molécula pequena, é uma grande decepção científica e médica uma vez que existem evidências actuais que a actividade de SCD está directamente envolvida em processos de doença humana comuns: Ver, *e.g.*, Attie, A.D. *et al.*, "Relationship between stearyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia", J. Lipid Res. (2002), Vol. 43, Nº 11, pp. 1899-907; Cohen, P. *et al.*, "Role for stearyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss", Science (2002), Vol. 297, Nº 5579, pp. 240-3, Ntambi, J. M. *et al.*, "Loss of stearyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity", Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. (2002), Vol. 99, Nº 7, pp. 11482-6.

A presente invenção resolve este problema mediante a apresentação de novas classes de compostos que são úteis na modulação da actividade de SCD e regulação dos níveis de lípidos, especialmente níveis de lípidos no plasma, e os quais são úteis no tratamento de doenças mediadas por SCD, tais como doenças relacionadas com a

dislipidemia e disfunções do metabolismo lipídico, especialmente doenças relacionadas com níveis de lípidos elevados, doença cardiovascular, diabetes, obesidade, síndrome metabólica, e outras semelhantes.

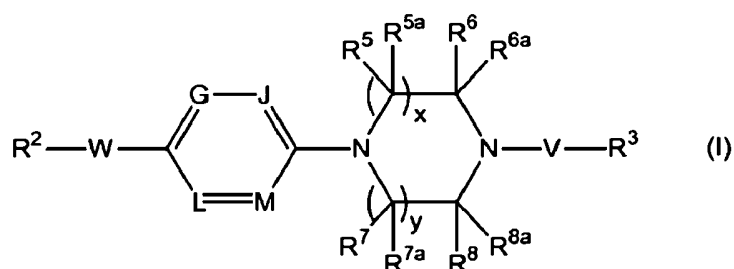
Literatura relacionada

Os pedidos de patente PCT publicados, W003/075929, W003/076400 e W003/076401, descrevem compostos tendo actividade enzimática inibidora de histona desacetilase.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona derivados de piperazina que modulam a actividade de estearoíl-CoA dessaturase. Também estão abrangidos os métodos de utilização de tais derivados para modular a actividade de estearoíl-CoA dessaturase e as composições farmacêuticas compreendendo tais derivados.

Em conformidade, num aspecto, a invenção proporciona métodos para inibir a actividade de estearoíl-CoA dessaturase humana (hSCD) compreendendo o contacto de uma fonte de hSCD com um composto de fórmula (1):



em que:

x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3;

W é $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)-N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (em que t é 0, 1 ou 2), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ ou $-N(R^1)C(O)O-$;

V é $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$ ou $-C(R^{10})H-$;

G, J, L e M são cada um independentemente seleccionados de $-N=$ ou $-C(R^4)=$; com a condição de que pelo menos dois de G, J, L e M sejam $-N=$, e com a condição de que quando G e J são ambos $-C(R^4)=$, L e M não podem ser ambos $-N=$, e quando L e M são ambos $-C(R^4)=$, G e J não podem ser ambos $-N=$;

cada R^1 é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C_1-C_{12} alquilo, C_2-C_{12} hidroxialquilo, C_4-C_{12} cicloalquilalquilo e C_7-C_{19} aralquilo;

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em C_2-C_{12} alcenilo, C_2-C_{12} hidroxialquilo, C_2-C_{12} hidroxialcenilo, C_2-C_{12} alcoxialquilo, C_3-C_{12} cicloalquilo, C_4-C_{12} cicloalquilalquilo, C_7-C_{19} aralquilo, C_3-C_{12} heterociclilo, C_3-C_{12} heterociclilalquilo e C_3-C_{12} heteroarilalquilo;

ou R^2 é uma estrutura em anel com 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente seleccionados do grupo que consiste em cicloalquilo, heterociclilo, arilo e heteroarilo e em que alguns ou todos os anéis podem estar condensados entre si,

R^3 é seleccionado do grupo que consiste em C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alcenilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_2 - C_{12} hidroxialcenilo, C_2 - C_{12} alcoxialquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo, arilo, C_7 - C_{19} aralquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo, C_3 - C_{12} heterociclilalquilo, C_1 - C_{12} heteroarilo e C_3 - C_{12} heteroarilalquilo;

ou R^3 é uma estrutura em anel com 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente seleccionados do grupo que consiste em cicloalquilo, heterociclilo, arilo e heteroarilo e em que alguns ou todos os anéis podem estar condensados entre si;

cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$;

cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

ou R^5 e R^{5a} em conjunto, ou R^6 e R^{6a} em conjunto, ou R^7 e R^{7a} em conjunto, ou R^8 e R^{8a} em conjunto são um grupo oxo, com a condição de que quando V é $-C(O)-$, R^6 e R^{6a}

em conjunto ou R^8 e R^{8a} em conjunto não formam um grupo oxo, enquanto os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

ou um de R^5 , R^{5a} , R^6 e R^{6a} em conjunto com um de R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} formam uma ponte alcileno, enquanto os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

R^{10} é hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo; e

cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo;

em que cada um de C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_1 - C_{12} alcóxido e C_2 - C_{12} alcóxidalquilo está não substituído ou substituído por um dos seguintes grupos: C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alcenilo, halogénio, C_2 - C_{12} halogénioalcenilo, ciano, nitró, C_6 - C_{19} arilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo, C_1 - C_{12} heteroarilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (em que t é 1 a 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (em que t é 1 a 2), $-S(O)_tR^{16}$ (em que t é 0 a 2) e $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (em que t é 1 a 2), em que cada R^{14} é independentemente hidrogénio, C_1 - C_{12} alquilo, C_1 - C_{12} halogénioalquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilal-

quilo, C₆-C₁₉arilo (não substituído ou substituído com um ou mais grupos halo), C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo; e cada R¹⁶ é C₁-C₁₂alquilo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo, e em que cada um dos substituintes acima está não substituído;

em que C₂-C₁₂alcenilo ou C₂-C₁₂hidroxialcenilo está não substituído ou substituído por um dos seguintes grupos: C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, halogéneo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₂-C₁₂halogenoalcenilo, ciano, nitro, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo, C₃-C₁₂heteroarilalquilo, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (em que t é de 1 a 2), -S(O)_tOR¹⁶ (em que t é de 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (em que t é de 0 a 2) e -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (em que t é de 1 a 2), em que cada R¹⁴ é independentemente hidrogénio, C₁-C₁₂alquilo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₁-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo; e cada R¹⁶ é C₁-C₁₂alquilo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo,

C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo, e em que cada um dos substituintes acima está não substituído;

em que cada um de C₃-C₁₂cicloalquilo e a parte cicloalquilo de C₄-C₁₂cicloalquilalquilo está não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, halogéneo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₂-C₁₂halogenoalcenilo, ciano, nitro, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo, C₃-C₁₂heteroarilalquilo, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (em que t é de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (em que t é de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (em que t é de 0 a 2) e -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (em que t é de 1 a 2), em que cada R¹⁴ é independentemente hidrogénio, C₁-C₁₂alquilo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo; cada R¹⁵ é independentemente uma ligação directa ou uma cadeia C₁-C₁₂alcileno ou C₂-C₁₂alcenileno linear ou ramificada; e cada R¹⁶ é C₁-C₁₂alquilo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo, e em que cada um dos substituintes acima está não substituído;

em que cada um de C₆-C₁₉arilo ou a parte arilo de C₇-C₁₉aralquilo está não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, halogéneo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₂-C₁₂halogenoalcenilo, ciano, nitro, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo, C₃-C₁₂heteroarilalquilo, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)-C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (em que t é de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (em que t é de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (em que t é de 0 a 2) e -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (em que t é de 1 a 2), em que cada R¹⁴ é independentemente hidrogénio, C₁-C₁₂alquilo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₁-C₁₂heteroarilalquilo; cada R¹⁵ é independentemente uma ligação directa ou uma cadeia C₁-C₁₂alcileno ou C₂-C₁₂alcenileno linear ou ramificada; e cada R¹⁶ é C₁-C₁₂alquilo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo, e em que cada dos substituintes acima está não substituído;

em que cada um de C₃-C₁₂heterociclilo ou a parte hete-

rociclilo de C₃-C₁₂heterociclilalquilo está não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, halogéneo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₂-C₁₂halogenoalcenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo, C₃-C₁₂heteroarilalquilo, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (em que t é de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (em que t é de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (em que t é de 0 a 2) e -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (em que t é de 1 a 2), em que cada R¹⁴ é independentemente hidrogénio, C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo; cada R¹⁵ é independentemente uma ligação directa ou uma cadeia C₁-C₁₂alcileno ou C₂-C₁₂alcenileno linear ou ramificada; e cada R¹⁶ é C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo, e em que cada um dos substituintes acima está não substituído;

em que cada um de C₁-C₁₂heteroarilo ou a parte hete-

roarilo de C₃-C₁₂heteroarilalquilo está não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, halogéneo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₂-C₁₂halogenoalcenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo, C₃-C₁₂heteroarilalquilo, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (em que t é de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (em que t é de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (em que t é de 0 a 2) e -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (em que t é de 1 a 2), em que cada R¹⁴ é independentemente hidrogénio, C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo; cada R¹⁵ é independentemente uma ligação directa ou uma cadeia C₁-C₁₂alcileno ou C₂-C₁₂alcenileno linear ou ramificada; e cada R¹⁶ é C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo, e em que cada um dos substituintes acima está não substituído; e

um seu estereoisómero, enantiómero ou tautómero, um seu sal farmaceuticamente aceitável ou uma sua

composição farmacêutica.

Noutro aspecto, a invenção proporciona métodos para tratar uma doença ou patologia mediada por estearoíl-CoA dessaturase (SCD) num mamífero, em que o método compreende administrar ao mamífero necessitado do mesmo, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I), como apresentado acima.

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (I):

em que:

x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3;

W é $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (em que t é 0, 1 ou 2), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ ou $-N(R^1)C(O)O-$;

V é $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$ ou $-C(R^{10})H-$;

G e L são cada um $-N=$;

J e M são cada um independentemente seleccionados de $-N=$ ou $-C(R^4)=$;

cada R^1 é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo e C_7 - C_{19} aralquilo;

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em C_2 - C_{12} alcenilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_2 - C_{12} hidroxialcenilo, C_2 - C_{12} alcoxialquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo, C_7 - C_{19} aralilo, C_3 - C_{12} heterociclilo, C_3 - C_{12} heterociclilalquilo e C_3 - C_{12} heteroarilalquilo;

ou R^2 é uma estrutura em anel com 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente seleccionados do grupo que consiste em cicloalquilo, heterociclilo, arilo e heteroarilo e em que alguns ou todos os anéis podem estar condensados entre si;

R^3 é seleccionado do grupo que consiste em C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alcenilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_2 - C_{12} hidroxialcenilo, C_2 - C_{12} alcoxialquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, cicloalquilalquilo, C_4 - C_{12} arilo, C_7 - C_{19} aralquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo, C_3 - C_{12} heterociclilalquilo, C_1 - C_{12} heteroarilo e C_3 - C_{12} heteroarilalquilo;

ou R^3 é uma estrutura em anel com 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente seleccionados do grupo que consiste em cicloalquilo, heterociclilo, arilo e heteroarilo e em que alguns ou todos os anéis podem estar condensados entre si;

cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$;

cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

ou R^5 e R^{5a} em conjunto, ou R^6 e R^{6a} em conjunto, ou R^7 e R^{7a} em conjunto, ou R^8 e R^{8a} em conjunto são um grupo oxo, com a condição de que quando V é $-C(O)-$, R^6 e R^{6a} em conjunto ou R^8 e R^{8a} em conjunto não formam um grupo oxo, enquanto que os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo; ou um de R^5 , R^{5a} , R^6 e R^{6a} em conjunto com um de R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} formam uma ponte alcileno, enquanto os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

R^{10} é hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo; e

cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo;

um seu estereoisómero, enantiómero ou tautómero, um seu sal farmaceuticamente aceitável ou uma sua composição farmacêutica.

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (I):

em que:

x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3;

W é $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$ ou $-OC(O)N(R^1)-$;

G e M são cada um $-G(R^4)=$;

J e L são cada um $-N=$;

cada R^1 é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C_1-C_{12} alquilo, C_2-C_{12} hidroxialquilo, C_4-C_{12} cicloalquilalquilo e C_7-C_{19} aralquilo;

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em C_2-C_{12} alce-
nilo, C_2-C_{12} hidroxialquilo, C_2-C_{12} hidroxialcenilo, C_3-C_{12} alcoxialquilo, C_3-C_{12} cicloalquilo, C_4-C_{12} cicloalquil-
alquilo, C_7-C_{19} aralquilo, C_3-C_{12} heterociclilo, C_3-C_{12} he-
terociclilalquilo e C_3-C_{12} heteroarilalquilo;

ou R^2 é uma estrutura em anel com 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente seleccionados do grupo que consiste em cicloalquilo, heterociclilo, arilo e heteroarilo e em que alguns ou todos os anéis podem estar condensados entre si;

R^3 é fenilo não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, ciano, nitro, hidroxilo, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 tri-halogenoalquilo, C_1 - C_6 tri-halogenoalcoxilo, C_1 - C_6 alquilsulfonilo, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo e heteroarilcicloalquilo, com a condição de que R^3 não seja fenilo substituído com tienilo não substituído ou substituído;

cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$;

cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

ou R^5 e R^{5a} em conjunto ou R^7 e R^{7a} em conjunto formam um grupo oxo, enquanto os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

ou um de R^5 , R^{5a} , R^6 e R^{6a} em conjunto com um de R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} formam uma ponte alcileno, enquanto que os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados a partir de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio

ou C₁-C₆alquilo; e

cada R¹² é independentemente seleccionado de hidrogénio, C₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, arilo ou aralquilo;

um seu estereoisómero, enantiómero ou tautómero, um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou uma sua composição farmacêutica.

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (I):

em que:

x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3;

W é -N(R¹)C(O)-, -C(O)N(R¹)- ou -OC(O)N(R¹)-;

G e L são cada um -C(R⁴)=;

J e M são cada um -N=;

cada R¹ é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂hidroxialquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo e C₇-C₁₉aralquilo;

R² é seleccionado do grupo que consiste em C₂-C₁₂alcenilo, C₂-C₁₂hidroxialquilo, C₂-C₁₂hidroxialcenilo, C₃-

C₁₂alcoxialquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo e C₃-C₁₂heteroarilalquilo;

ou R² é uma estrutura em anel com 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente seleccionados do grupo que consiste em cicloalquilo, heterociclilo, arilo e heteroarilo e em que alguns ou todos os anéis podem estar condensados entre si;

R³ é fenilo não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo consistindo em halogéneo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆tri-halogenoalquilo, C₁-C₆tri-halogenoalcoxilo, C₁-C₆alquilsulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo e heteroarilcicloalquilo, com a condição de que R³ não é fenilo substituído com tienilo não substituído ou substituído;

cada R⁴ é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou -N(R⁹)₂;

cada R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C₁-C₃alquilo;

ou R⁵ e R^{5a} em conjunto ou R⁷ e R^{7a} em conjunto formam um grupo oxo, enquanto os restantes R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a},

R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

ou um de R^5 , R^{5a} , R^6 e R^{6a} em conjunto com um de R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} formam uma ponte alcileno, enquanto os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo; e

cada R^{12} é independentemente seleccionado de hidrogénio, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, arilo ou aralquilo;

um seu estereoisómero, enantiómero ou tautómero, um seu sal farmaceuticamente aceitável ou uma sua composição farmacêutica.

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos de fórmula (I):

em que:

x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3;

W é $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (em que t é 0, 1 ou 2), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)O-$ ou

$-N(R^1)C(O)O-$;

V é $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_2-$ ou $-S(O)_2N(R^1)-$;

G, J, L e M são cada um independentemente seleccionados de $-N=$ ou $-C(R^4)=$; com a condição de que pelo menos dois de G, J, L e M sejam $-N=$, e com a condição de que quando G e J são ambos $-C(R^4)=$, L e M não podem ser ambos $-N=$, e quando L e M são ambos $-C(R^4)=$, G e J não podem ser ambos $-N=$;

cada R^1 é independentemente seleccionados do grupo que consiste em hidrogénio, C_1-C_{12} alquilo, C_2-C_{12} hidroxialquilo, C_4-C_{12} cicloalquilalquilo e C_7-C_{19} aralquilo;

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em C_2-C_{12} alcenilo, C_2-C_{12} hidroxialquilo, C_2-C_{12} hidroxialcenilo, C_2-C_{12} alcoxialquilo, C_3-C_{12} cicloalquilo, C_4-C_{12} cicloalquilalquilo, C_7-C_{19} aralquilo, C_3-C_{12} heterociclilo, C_3-C_{12} heterocicilalquilo e C_3-C_{12} heteroarilalquilo;

ou R^2 é uma estrutura em anel com 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente seleccionados do grupo que consiste em cicloalquilo, heterociclilo, arilo e heteroarilo e em que alguns ou todos os anéis podem estar condensados entre si;

R^3 é seleccionado do grupo que consiste em C_1-C_{12} al-

quilo, C₂-C₁₂alcenilo, C₂-C₁₂hidroxialquilo, C₂-C₁₂hidroxialcenilo, C₂-C₁₂alcoxialquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo e C₃-C₁₂heteroarilalquilo;

ou R³ é uma estrutura em anel com 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente seleccionados do grupo que consiste em cicloalquilo, heterociclilo, arilo e heteroarilo e em que alguns ou todos os anéis podem estar condensados entre si;

cada R⁴ é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou -N(R⁹)₂;

cada R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C₁-C₃alquilo;

ou R⁵ e R^{5a} em conjunto, ou R⁶ e R^{6a} em conjunto, ou R⁷ e R^{7a} em conjunto, ou R⁸ e R^{8a} em conjunto são um grupo oxo, com a condição de que quando V é -C(O)-, R⁶ e R^{6a} em conjunto ou R⁸ e R^{8a} em conjunto não formam um grupo oxo, enquanto os restantes R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C₁-C₃alquilo;

ou um de R⁵, R^{5a}, R⁶ e R^{6a} em conjunto com um de R⁷, R^{7a}, R⁸ e R^{8a} formam uma ponte alcileno, enquanto os

restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo; e

cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo;

um seu estereoisómero, enantiómero ou tautómero, um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou uma sua composição farmacêutica.

Noutro aspecto, a invenção proporciona métodos para tratar uma doença ou patologia mediada por SCD num mamífero, preferencialmente um ser humano em que os métodos compreendem administrar ao mamífero necessitado do mesmo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção como definido acima.

Noutro aspecto, a invenção proporciona compostos ou composições farmacêuticas úteis no tratamento, prevenção e/ou diagnóstico de uma doença ou patologia relacionada com a actividade biológica de SCD, tais como as doenças abrangidas por disfunções cardiovasculares e/ou síndrome metabólica (incluindo dislipidemia, resistência à insulina e obesidade).

Noutro aspecto, a invenção proporciona métodos para prevenir ou tratar uma doença ou patologia relacionada com níveis de lípidos elevados, tais como níveis de lípidos

no plasma, especialmente níveis de triglicéridos ou colesterol elevados, num doente que sofre de níveis tão elevados, compreendendo a administração, ao referido doente, de uma quantidade terapeuticamente ou profilacticamente eficaz de uma composição, como aqui descrita. A presente invenção também se refere a novos compostos tendo capacidade terapêutica para reduzir os níveis de lípidos num animal, especialmente níveis de triglicéridos e colesterol.

Noutro aspecto, a invenção proporciona composições farmacêuticas compreendendo os compostos da invenção como apresentados acima, e excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Numa forma de realização, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção num veículo farmaceuticamente aceitável e numa quantidade eficaz para modular o nível de triglicéridos, ou para tratar doenças relacionadas com a dislipidemia e disfunções do metabolismo lipídico, quando administrado a um animal, preferencialmente um mamífero, mais preferencialmente um doente humano. Numa forma de realização da referida composição, o doente tem um nível de lípidos elevado, tais como triglicéridos ou colesterol no plasma elevados, antes da administração do referido composto e o referido composto está presente numa quantidade eficaz para reduzir o referido nível de lípidos.

Noutro aspecto, a invenção proporciona métodos para tratar um doente com, ou proteger um doente de desenvolver, uma doença ou patologia mediada por esteroí-

CoA dessaturase (SCD), cujos métodos compreendem administrar a um doente que sofre da a referida doença ou patologia, ou em risco de desenvolver a referida doença ou patologia, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto que inibe a actividade de SCD num doente, quando administrado ao mesmo.

Noutro aspecto, a invenção proporciona métodos para tratar uma variedade de doenças que envolvem o metabolismo lipídico, utilizando compostos identificados pelos métodos aqui descritos. De acordo com o mesmo, é aqui descrita uma gama de compostos tendo a referida actividade, com base num ensaio de rastreio para identificar, a partir de uma biblioteca de compostos de teste, um agente terapêutico que modula a actividade biológica da referida SCD e é útil no tratamento de um disfunção ou patologia humano relacionado com níveis séricos de lípidos, tais como os triglicéridos, VLDL, HDL, LDL e/ou colesterol total.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Definições

Alguns grupos químicos aqui referidos são precedidos por uma notação abreviada indicando o número total de átomos de carbono que podem ser encontrados no grupo químico indicado. Por exemplo; C₇-C₁₂alquilo descreve um grupo alquilo, como definido a seguir, tendo um total de 7 a 12 átomos de carbono, e C₄-C₁₂cicloalquilalquilo descreve

um grupo cicloalquilalquilo, como definido a seguir, tendo um total de 4 a 12 átomos de carbono. O número total de carbonos na notação abreviada não inclui carbonos que possam existir em substituintes do grupo descrito.

Em conformidade, tal como utilizado na descrição e reivindicações em anexo, salvo indicação em contrário, os seguintes termos têm o significado indicado:

"Metoxi" refere-se ao radical $-\text{OCH}_3$.

"Ciano" refere-se ao radical $-\text{CN}$.

"Nitro" refere-se ao radical $-\text{NO}_2$.

"Trifluorometilo" refere-se ao radical $-\text{CF}_3$.

"Oxo" refere-se ao substituinte $=\text{O}$.

"Tioxo" refere-se ao substituinte $=\text{S}$.

"Alquilo" refere-se a um radical de cadeia hidrocarbonada linear ou ramificada que consiste apenas em átomos de carbono e hidrogénio, não contendo nenhuma insaturação, tendo de um a doze átomos de carbono, preferencialmente um a oito átomos de carbono ou um a seis átomos de carbono, e os quais estão ligados ao resto da molécula por uma ligação simples, e.g., metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo),

n-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), e outros semelhantes. Salvo indicação em contrário, principalmente na descrição, um grupo alquilo pode estar não substituído ou substituído por um dos seguintes grupos: alquilo, alcenilo, halogéneo, halogenoalcenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, $-OR^{14}-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $N-(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (em que *t* é de 1 a 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (em que *t* é de 1 a 2), $-S(O)_tR^{16}$ (em que *t* é de 0 a 2) e $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (em que *t* é de 1 a 2), em que cada R^{14} é independentemente hidrogénio, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (não substituído ou substituído com um ou mais grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo; e cada R^{16} é alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo, e em que cada um dos substituintes acima está não substituído, salvo indicação em contrário.

"C₁-C₃alquilo" refere-se a um radical alquilo, como definido acima, contendo um a três átomos de carbono. O radical C₁-C₃alquilo pode estar opcionalmente substituído, tal como definido para um grupo alquilo.

"C₁-C₆alquilo" refere-se a um radical alquilo, como definido acima, contendo um a seis átomos de carbono.

O radical C₁-C₆alquilo pode estar opcionalmente substituído, tal como definido para um grupo alquilo.

"C₁-C₁₂alquilo" refere-se a um radical alquilo, como definido acima, contendo um a doze átomos de carbono. O radical C₁-C₁₂alquilo pode estar opcionalmente substituído, tal como definido para um grupo alquilo.

"C₂-C₆alquilo" refere-se a um radical alquilo, como definido acima, contendo dois a seis átomos de carbono. O radical C₂-C₆alquilo pode estar opcionalmente substituído, tal como definido para um grupo alquilo.

"C₃-C₆alquilo" refere-se a um radical alquilo, como definido acima, contendo três a seis átomos de carbono. O radical C₃-C₆alquilo pode estar opcionalmente substituído, tal como definido para um grupo alquilo.

"AlquiloC₃-C₁₂" refere-se a um radical alquilo, como definido acima, contendo três a doze átomos de carbono. O radical C₃-C₁₂alquilo pode estar opcionalmente substituído, tal como definido para um grupo alquilo.

"C₆-C₁₂alquilo" refere-se a um radical alquilo, como definido acima, contendo seis a doze átomos de carbono. O radical C₆-C₁₂alquilo pode estar opcionalmente substituído, tal como definido para um grupo alquilo.

"C₇-C₁₂alquilo" refere-se a um radical alquilo, como

definido acima, contendo sete a doze átomos de carbono. O radical C₇-C₁₂alquilo pode estar opcionalmente substituído, tal como definido para um grupo alquilo.

"Alcenilo" refere-se a um grupo radical de cadeia hidrocarbonada linear ou ramificada que consiste apenas em átomos de carbono e hidrogénio, contendo pelo menos uma ligação dupla, tendo de dois a doze átomos de carbono, preferencialmente um a oito átomos de carbono e os quais estão ligados ao resto da molécula por uma ligação simples, e.g., etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, e outros semelhantes. Salvo indicação em contrário, principalmente na descrição, um grupo alcenilo pode estar não substituído substituído por um dos seguintes grupos: alquilo, alcenilo, halogéneo, halogenoalquilo, halogenoalcenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -OR¹⁴, -OC(O)-R¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁴, -C(O)N(R¹⁴)₂, -N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (em que t é de 1 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (em que t é de 0 a 2), -S(O)_tR¹⁶ (em que t é de 1 a 2) e -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (em que t é de 1 a 2), em que cada R¹⁴ é independentemente hidrogénio, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo; e cada R¹⁶ é alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo,

heterocicliclilalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo, e em que cada um dos substituintes acima está não substituído.

"C₃-C₁₂alcenilo" refere-se a um radical alcenilo, como definido acima, contendo três a 12 átomos de carbono. O radical C₃-C₁₂alcenilo pode estar não substituído ou substituído, tal como definido para um grupo alcenilo.

"C₂-C₁₂alcenilo" refere-se a um radical alcenilo, como definido acima, contendo dois a 12 átomos de carbono. O radical C₂-C₁₂alcenilo pode estar não substituído ou substituído, tal como definido para um grupo alcenilo.

"Alcilenos" e "cadeia alcileno" refere-se a uma cadeia hidrocarbonada divalente linear ou ramificada, que liga o resto da molécula a um grupo radical, que consiste apenas em carbono e hidrogénio, não contendo nenhuma insaturação e tendo de um a doze átomos de carbono, preferencialmente tendo de um a oito carbonos, e.g., metileno, etileno, propileno, n-butileno, e outros semelhantes. A cadeia alcileno pode estar ligada ao resto da molécula e ao grupo radical por um carbono da cadeia ou por quaisquer dois carbonos da cadeia.

"Alcenileno" e "cadeia alcenileno" refere-se a uma cadeia hidrocarbonada divalente linear ou ramificada que liga o resto da molécula a um grupo radical, que

consiste apenas em carbono e hidrogénio, contendo pelo menos uma ligação dupla e tendo de dois a doze átomos de carbono, e.g., etenileno, propenileno, n-butenileno, e outros semelhantes. A cadeia alcenileno está ligada ao resto da molécula por uma ligação simples e ao grupo radical por uma ligação dupla ou uma ligação simples. Os pontos de ligação da cadeia alcenileno ao resto da molécula e ao grupo radical podem ser através de um carbono ou quaisquer dois carbonos da cadeia.

"Ponte alcileno" refere-se a uma ponte hidrocarbonada divalente linear ou ramificada, que liga dois carbonos diferentes da mesma estrutura em anel, que consiste apenas em carbono e hidrogénio, não contendo nenhuma insaturação e tendo de um a doze átomos de carbono, preferencialmente tendo de um a oito carbonos, e.g., metileno, etileno, propileno, n-butileno, e outros semelhantes. A ponte alcileno pode ligar quaisquer dois carbonos da estrutura em anel.

"Alcoxi" refere-se a um radical da fórmula $-OR_a$, em que R_a é um radical alquilo como definido acima. A parte alquilo do radical alcóxido pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um radical alquilo.

"C₁-C₆alcóxido" refere-se a um radical alcóxido, como definido acima, contendo um a seis átomos de carbono. A parte alquilo do radical C₁-C₆alcóxido pode estar

não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"C₁-C₁₂alcoxilo" refere-se a um radical alcoxilo, como definido acima, contendo um a doze átomos de carbono. A parte alquilo do radical C₁-C₁₂alcoxilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"C₃-C₁₂alcoxilo" refere-se a um radical alcoxilo, como definido acima, contendo três a doze átomos de carbono. A parte alquilo do radical C₃-C₁₂alcoxilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"Alcoxialquilo" refere-se a um radical da fórmula -R_a-O-R_a, em que cada R_a é independentemente um radical alquilo, como definido acima. O átomo de oxigénio pode estar ligado a qualquer carbono em qualquer radical alquilo. Cada parte alquilo do radical alcoxialquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"C₂-C₁₂alcoxialquilo" refere-se a um radical alcoxialquilo, como definido acima, contendo dois a doze átomos de carbono. Cada parte alquilo do radical C₂-C₁₂alcoxialquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"AlcoxialquiloC₃" refere-se a um radical alcoxialquilo, como definido acima, contendo três átomos de carbono. Cada parte alquilo do radical alcoxialquiloC₃ pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"C₃-C₁₂alcoxialquilo" refere-se a um radical alcoxialquilo, como definido acima, contendo três a doze átomos de carbono. Cada parte alquilo do radical C₃-C₁₂alcoxialquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"Alquilsulfonilo" refere-se a um radical da fórmula -S(O)₂R_a, em que R_a é um grupo alquilo como definido acima. A parte alquilo do radical alquilsulfonilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"C₁-C₆alquilsulfonilo" refere-se a um radical alquilsulfonilo, como definido acima, tendo um a seis átomos de carbono. O grupo C₁-C₆alquilsulfonilo pode estar não substituído ou substituído como definido acima para um grupo alquilsulfonilo.

"Arilo" refere-se a um sistema em anel hidrocarbonado monocíclico ou multicíclico aromático que consiste apenas em hidrogénio e carbono e contendo de 6 a 19 átomos de carbono, preferencialmente 6 a 10 átomos de carbono, em que o sistema em anel pode estar parcial-

mente ou totalmente saturado. Grupos arilo incluem, mas não estão limitados a, grupos tais como fluorenilo, fenilo e naftilo. Salvo indicação em contrário, principalmente na descrição, o termo "arilo" ou o prefixo "ar-" (tal como em "aralquilo") significa que inclui radicais arilo não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, halogéneo, halogenoalquilo, halogenoalcenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}O-OR^{14}$, $-R^{15}OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}N(R^{14})_2$, $-R^{15}C(O)R^{14}$, $-R^{15}C(O)OR^{14}$, $-R^{15}C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (em que t é de 1 a 2), $-R^{15}S(O)_tOR^{16}$ (em que t é de 1 a 2), $-R^{15}S(O)_tR^{16}$ (em que t é de 0 a 2), e $-R^{15}S(O)_tN(R^{14})_2$ (em que t é de 1 a 2), em que cada R^{14} é independentemente hidrogénio, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo; cada R^{15} é independentemente uma ligação directa ou uma cadeia alcileno ou alcenileno linear ou ramificada; e cada R^{16} é alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo, e em que cada um dos substituintes acima está não substituído.

"Aralquilo" refere-se a um radical da fórmula $-R_aR_b$,

em que R_a é um radical alquilo, como definido acima, e R_b é um ou mais radicais arilo, como definido acima, e.g., benzilo, difenilmetilo, e outros semelhantes. A parte arilo do radical aralquilo pode estar não substituída ou substituída, como descrito acima para um grupo arilo. A parte alquilo do radical aralquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"C₇-C₁₂aralquilo" refere-se a um grupo aralquilo, como definido acima, contendo sete a doze átomos de carbono. A parte arilo do radical C₇-C₁₂aralquilo pode estar não substituída ou substituída, como descrito acima para um grupo arilo. A parte alquilo do radical C₇-C₁₂aralquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"C₇-C₁₉aralquilo" refere-se a um grupo aralquilo, como definido acima, contendo sete a dezanove átomos de carbono. A parte arilo do radical C₇-C₁₉aralquilo pode estar não substituída ou substituída, como descrito acima para um grupo arilo. A parte alquilo do radical C₇-C₁₉aralquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"C₁₃-C₁₉aralquilo" refere-se a um grupo aralquilo, como definido acima, contendo treze a dezanove átomos de carbono. A parte arilo do radical C₁₃-C₁₉aralquilo pode estar não substituída ou substituída, como descrito

acima para um grupo arilo. A parte alquilo do radical C_{13} - C_{19} aralquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"Aralcenilo" refere-se a um radical da fórmula $-R_cR_b$, em que R_c é um radical alcenilo, como definido acima, e R_b é um ou mais radicais arilo, como definido acima, os quais podem estar não substituídos ou substituídos, como descrito acima. A parte arilo do radical aralcenilo pode estar não substituída ou substituída, como descrito acima para um grupo arilo. A parte alcenilo do radical aralcenilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alcenilo.

"Ariloxilo" refere-se a um radical da fórmula $-OR_b$, em que R_b é um grupo arilo como definido acima. A parte arilo do radical ariloxilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima.

" C_1 - C_6 aril-alquilo" refere-se a um radical da fórmula $-R_h-R_l$, em que R_h é um radical alquilo não ramificado tendo um a seis carbonos e R_l é um grupo arilo ligado ao carbono terminal do radical alquilo.

"Cicloalquilo" refere-se a um radical hidrocarbonado monocíclico ou bicíclico não aromático estável que consiste apenas em átomos de carbono e hidrogénio, tendo de três a quinze átomos de carbono, preferen-

cialmente tendo de três a doze átomos de carbono, e que está saturado ou não saturado e ligado ao resto da molécula por uma ligação simples, e.g., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, decalinilo, e outros semelhantes. Salvo indicação em contrário, principalmente na descrição, o termo "cicloalquilo" significa que inclui radicais cicloalquilo, os quais estão não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, halogéneo, halogenoalquilo, halogenoalcenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (em que t é de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (em que t é de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (em que t é de 0 a 2) e $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (em que t é de 1 a 2), em que cada R^{14} é independentemente hidrogénio, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo; cada R^{15} é independentemente uma ligação directa ou uma cadeia alcileno ou alcenileno linear ou ramificada; e cada R^{16} é alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo, e em que cada um dos substituintes acima está não substituído.

"C₃-C₆cicloalquilo" refere-se a um radical cicloalquilo, como definido acima, tendo três a seis átomos de carbono. O radical C₃-C₆cicloalquilo pode estar não substituído ou substituído como definido acima para um grupo cicloalquilo.

"C₃-C₁₂cicloalquilo" refere-se a um radical cicloalquilo, como definido acima, tendo três a doze átomos de carbono. O radical C₃-C₁₂cicloalquilo pode estar não substituído ou substituído como definido acima para um grupo cicloalquilo.

"Cicloalquilalquilo" refere-se a um radical da fórmula -R_aR_d, em que R_a é um radical alquilo como definido acima e R_d é um radical cicloalquilo como definido acima. A parte cicloalquilo do radical cicloalquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um radical cicloalquilo. A parte alquilo do radical cicloalquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um radical alquilo.

"C₄-C₁₂cicloalquilalquilo" refere-se a um radical cicloalquilalquilo, como definido acima, tendo quatro a doze átomos de carbono. O radical C₄-C₁₂cicloalquilalquilo pode estar não substituído ou substituído como definido acima para um grupo cicloalquilalquilo.

"Halo" refere-se a bromo, cloro, flúor ou iodo.

"Halogenoalquilo" refere-se a um radical alquilo, como definido acima, que está substituído por um ou mais radicais halogéneo, como definido acima, e.g., trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo, e outros semelhantes. A parte alquilo do radical halogenoalquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"Halogenoalcenilo" refere-se a um radical alcenilo, como definido acima, que é substituído por um ou mais radicais halogéneo, como definido acima, e.g., 2-bromoetenilo, 3-bromoprop-1-enilo, e outros semelhantes. A parte alcenilo do radical halogenoalcenilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"Heterociclilo" refere-se a um radical em anel não aromático de 3 a 18 membros estável que consiste em átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em azoto, oxigénio e enxofre. Para os fins desta invenção, o radical heterociclilo pode ser um sistema de em anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, o qual pode incluir sistemas em anel condensados ou em ponte; e os átomos de azoto, carbono ou enxofre no

radical heterociclilo podem estar não substituídos ou oxidados; o átomo de azoto pode estar não substituído ou na forma quaternária; e o radical heterociclilo pode ser parcialmente ou totalmente saturado. Exemplos de tais radicais heterociclilo incluem, mas não limitado a, dioxolanilo, deca-hidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octa-hidroindolilo, octa-hidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, tiazolidinilo, tetra-hidrofurilo, tritianiilo, tetra-hidropiraniilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo e 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Salvo indicação em contrário, principalmente na descrição, o termo "heterociclilo" significa que inclui radicais heterociclilo, como definido acima, que estão não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, halogéneo, halogenoalquilo, halogenoalcenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (em que t é de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (em que t é de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (em que t é de 0 a 2) e $-R^{15}-S(O)_t(R^{14})_2$ (em que t é de 1 a 2), em que cada R^{14} é independente-

mente hidrogénio, alquilo, alcenilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo; cada R^{15} é independentemente uma ligação directa ou uma cadeia alcileno ou alcenileno linear ou ramificada; e cada R^{16} é alquilo, alcenilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo, e em que cada um dos substituintes acima está não substituído.

"C₃-C₁₂heterociclilo" refere-se a um radical heterociclilo, como definido acima, tendo três a doze carbonos. O C₃-C₁₂heterociclilo pode estar não substituído ou substituído como definido acima para um grupo heterociclilo.

"Heterociclilalquilo" refere-se a um radical da fórmula $-R_aR_e$, em que R_a é um radical alquilo, como definido acima, e R_e é um radical heterociclilo como definido acima, e se o heterociclilo é um heterociclilo contendo azoto, o heterociclilo pode estar ligado ao radical alquilo no átomo de azoto. A parte alquilo do radical heterociclilalquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo. A parte heterociclilo do radical heterociclilalquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo heterociclilo.

"C₃-C₁₂heterociclíalquilo" refere-se a um radical heterociclíalquilo, como definido acima, tendo três a doze carbonos. O radical C₃-C₁₂heterociclíalquilo pode estar não substituído ou substituído como definido acima para um grupo heterociclíalquilo.

"Heteroarilo" refere-se a um radical em anel aromático de 5 a 18 membros que consiste em átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos seleccionados do grupo que consiste em azoto, oxigénio e enxofre. Para os fins desta invenção, o radical heteroarilo pode ser um sistema em anel monocíclico, bicíclico, tricíclico ou tetracíclico, o qual pode incluir sistemas em anel condensados ou em ponte; e os átomos de azoto, carbono ou enxofre no radical heteroarilo podem estar não substituídos ou oxidados; o átomo de azoto pode estar não substituído ou na forma quaternária. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzotiadiazolilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, benzofuranilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizininilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxi-

ranilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo e tiofenilo. Salvo indicação em contrário, principalmente na descrição, o termo "heteroarilo" significa que inclui radicais heteroarilo, como definido acima, que estão não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em alquilo, alcenilo, halogéneo, halogenoalquilo, halogenoalcenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (em que t é de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (em que t é de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (em que t é de 0 a 2) e $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (em que t é de 1 a 2), em que cada R^{14} é independentemente hidrogénio, alquilo, alcenilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo; cada R^{15} é independentemente uma ligação directa ou uma cadeia alcileno ou alcenileno linear ou ramificada; e cada R^{16} é alquilo, alcenilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo ou

heteroarilalquilo, e em que cada um dos substituintes acima está não substituído.

"C₁-C₁₂heteroarilo" refere-se a um radical heteroarilo, como definido acima, tendo um a doze átomos de carbono. O grupo C₁-C₁₂heteroarilo pode estar não substituído ou substituído como definido acima para um grupo heteroarilo.

"C₅-C₁₂heteroarilo" refere-se a um radical heteroarilo, como definido acima, tendo cinco a doze átomos de carbono. O grupo C₅-C₁₂heteroarilo pode estar não substituído ou substituído como definido acima para um grupo heteroarilo.

"Heteroarilalquilo" refere-se a um radical da fórmula -R_aR_f, em que R_a é um radical alquilo como definido acima e R_f é um radical heteroarilo como definido acima. A parte heteroarilo do radical heteroarilalquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo heteroarilo. A parte alquilo do radical heteroarilalquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"C₃-C₁₂heteroarilalquilo" refere-se a um radical heteroarilalquilo, como definido acima, tendo três a doze átomos de carbono. O grupo C₃-C₁₂heteroarilalquilo pode estar não substituído ou substituído como definido acima para um grupo heteroarilalquilo.

"Heteroarilcicloalquilo" refere-se a um radical da fórmula $-R_dR_f$, em que R_d é um radical cicloalquilo como definido acima e R_f é um radical heteroarilo como definido acima. A parte cicloalquilo do radical heteroarilcicloalquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo cicloalquilo. A parte heteroarilo do radical heteroarilcicloalquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo heteroarilo.

"Heteroarilalcenilo" refere-se a um radical da fórmula $-R_bR_f$, em que R_b é um radical alcenilo como definido acima e R_f é um radical heteroarilo como definido acima. A parte heteroarilo do radical heteroarilalcenilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo heteroarilo. A parte alcenilo do radical heteroarilalcenilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alcenilo.

"Hidroxialquilo" refere-se a um radical da fórmula $-R_a-OH$, em que R_a é um radical alquilo como definido acima. O grupo hidroxilo pode estar ligado ao radical alquilo em qualquer carbono do radical alquilo. A parte alquilo do grupo hidroxialquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"C₂-C₁₂hidroxialquilo" refere-se a um radical hidroxialquilo, como definido acima, contendo dois a doze átomos de carbono. A parte alquilo do radical C₂-C₁₂hidroxialquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"C₃-C₁₂hidroxialquilo" refere-se a um radical hidroxialquilo, tal como definido acima, contendo três a doze átomos de carbono. A parte alquilo do radical C₃-C₁₂hidroxialquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"C₇-C₁₂hidroxialquilo" refere-se a um radical hidroxialquilo, tal como definido acima, contendo sete a doze átomos de carbono. A parte alquilo do radical C₇-C₁₂hidroxialquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"Hidroxialcenilo" refere-se a um radical da fórmula -R_c-OH, em que R_c é um radical alcenilo como definido acima. O grupo hidroxilo pode estar ligado ao radical alcenilo em qualquer carbono do radical alcenilo. A parte alcenilo do grupo hidroxialcenilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alcenilo.

"C₂-C₁₂hidroxialcenilo" refere-se a um radical hidroxialcenilo como definido acima contendo dois a doze átomos de carbono. A parte alcenilo do radical C₂-

C₁₂hidroxialcenilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alcenilo.

"C₃-C₁₂hidroxialcenilo" refere-se a um radical hidroxialcenilo como definido acima contendo três a doze átomos de carbono. A parte alcenilo do radical C₃-C₁₂hidroxialcenilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alcenilo.

"C₁-C₆hidroxilalquilo" refere-se a um radical da fórmula -R_h-OH, em que R_h é um radical alquilo não ramificado tendo de um a seis carbonos e o radical hidroxilo está ligado ao carbono terminal.

"Tri-halogenoalquilo" refere-se a um radical alquilo, como definido acima, que está substituído por três radicais halogéneo, como definido acima, *e.g.*, trifluorometilo. A parte alquilo do radical tri-halogenoalquilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo alquilo.

"C₁-C₆tri-halogenoalquilo" refere-se a um radical tri-halogenoalquilo, como definido acima, tendo um a seis átomos de carbono. O C₁-C₆tri-halogenoalquilo pode estar não substituído ou substituído como definido acima para um grupo tri-halogenoalquilo.

"Tri-halogenoalcoxi" refere-se a um radical da fórmula

-OR_g, em que R_g é um grupo tri-halogenoalquilo como definido acima. A parte tri-halogenoalquilo do grupo tri-halogenoalcoxilo pode estar não substituída ou substituída como definido acima para um grupo tri-halogenoalquilo.

"C₁-C₆tri-halogenoalcoxilo" refere-se a um radical tri-halogenoalcoxilo, como definido acima, tendo um a seis átomos de carbono. O grupo C₁-C₆tri-halogenoalcoxilo pode estar não substituído ou substituído como definido acima para um grupo tri-halogenoalcoxilo.

"Uma estrutura em anel" refere-se a um sistema em anel multicíclico compreendido por dois a quatro anéis, em que os anéis são independentemente seleccionados de cicloalquilo, arilo, heterociclilo ou heteroarilo como definido acima. Cada cicloalquilo pode estar não substituído ou substituído como definido acima para um grupo cicloalquilo. Cada arilo pode estar não substituído ou substituído como definido acima para um grupo arilo. Cada heterociclilo pode estar não substituído ou substituído como definido acima para um grupo heterociclilo. Cada heteroarilo pode estar não substituído ou substituído como definido acima para um grupo heteroarilo. Os anéis podem estar ligados a outros por ligações directas ou alguns ou todos os anéis podem estar condensados entre si. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, um radical cicloalquilo substituído por grupo arilo; um grupo

cicloalquilo substituído por um grupo arilo; o qual, por sua vez, está substituído por um outro grupo arilo; e assim sucessivamente.

"Pró-fármacos" pretende indicar um composto que pode ser convertido em condições fisiológicas ou por solvólise num composto biologicamente activo da invenção. Assim, o termo "pró-fármaco" refere-se a um precursor metabólico de um composto da invenção que é farmaceuticamente aceitável. Um pró-fármaco pode ser inactivo quando administrado a um sujeito que necessite do mesmo, mas é convertido *in vivo* num composto activo da invenção. Os pró-fármacos são normalmente rapidamente transformados *in vivo* para proporcionar o composto base da invenção, por exemplo, por hidrólise no sangue. O composto pró-fármaco oferece muitas vezes vantagens de solubilidade, compatibilidade tecidual ou libertação sustida num organismo de mamífero (ver, Bundgard, H., Design de Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

Uma discussão sobre pró-fármacos é proporcionada em Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, e em Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos os quais estão aqui integralmente incorporados por citação.

O termo "pró-fármaco" também pretende incluir quaisquer veículos ligados covalentemente que libertam o composto activo da invenção *in vivo* quando o referido pró-fármaco é administrado a um sujeito mamífero. Os pró-fármacos de um composto da invenção podem ser preparados por modificação dos grupos funcionais presentes no composto da invenção, de tal forma que as modificações são clivadas na manipulação de rotina ou *in vivo*, para o composto base da invenção. Os pró-fármacos incluem compostos da invenção em que um grupo hidroxilo, amino ou mercapto está ligado a qualquer grupo que, quando o pró-fármaco do composto da invenção é administrado a um sujeito mamífero, sofre clivagem para formar um grupo hidroxilo livre, amino livre ou mercapto livre, respectivamente. Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não estão limitados a, derivados de acetato, formato e benzoato de grupos funcionais de álcool ou amina nos compostos da invenção, e outros semelhantes.

"Composto estável" e "estrutura estável" pretende indicar um composto que é suficientemente robusto para resistir ao isolamento para um grau de pureza útil a partir de uma mistura reaccional, e formulação num agente terapêutico eficaz.

"Mamífero" inclui seres humanos e animais domésticos, tais como gatos, cães, porcos, gado, ovelhas, cabras, cavalos, coelhos, e outros semelhantes.

"Opcional" ou "opcionalmente" significa que o

acontecimento ou circunstâncias subsequentemente descritos podem ou não ocorrer, e que a descrição inclui casos em que o referido acontecimento ou circunstância ocorre e casos em que não ocorre. Por exemplo, "arilo opcionalmente substituído" significa que o radical arilo pode ou não estar substituído e que a descrição inclui ambos os radicais arilo substituídos e os radicais arilo tendo nenhuma substituição.

"Veículo, diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável" inclui sem limitação qualquer adjuvante, veículo, excipiente, lubrificante, edulcorante, diluente, conservante, colorante/corante, melhorador de sabor, tensioactivo, agente molhante, agente dispersante, agente de suspensão, estabilizante, agente isotónico, solvente ou emulsionante que foi aprovado pela United States Food and Drug Administration como sendo aceitável para utilização em seres humanos ou animais domésticos.

"Sal farmacêuticamente aceitável" inclui sais de adição de ácidos e bases.

"Sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável" refere-se aos sais que retêm a eficácia e propriedades biológicas das bases livres, os quais não são biologicamente ou de outra forma indesejáveis, e os quais são formados com ácidos inorgânicos tais como, mas sem limitação, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e outros semelhantes, e

ácidos orgânicos tais como, mas sem limitação, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, 4-acetamidobenzóico, ácido canfórico, ácido canforo-10-sulfônico, ácido cáprico, ácido caprótico, ácido caprílico, ácido carbônico, ácido cinâmico, ácido cítrico, ácido ciclâmico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido gluco-heptônico, ácido glucônico, ácido glicurônico, ácido glutâmico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiônico, ácido láurico, ácido maléico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido mícico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido 1-hidroxi-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido oléico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamóico, ácido propiônico, ácido piroglutâmico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tio-ciânico, ácido *p*-toluenossulfônico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, e outros semelhantes.

"Sal de adição de base farmacêuticamente aceitável" refere-se aos sais que retêm a eficácia e propriedades biológicas dos ácidos livres, os quais não são biologicamente ou de outra forma indesejáveis. Estes sais

são preparados a partir de adição de uma base inorgânica ou de uma base orgânica ao ácido livre. Os sais derivados de bases inorgânicas incluem, mas sem limitação, os sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio, e outros semelhantes. Os sais inorgânicos preferidos são os sais de amônio, sódio, potássio, cálcio e magnésio. Os sais derivados de bases orgânicas incluem, mas sem limitação, sais de amins primárias, secundárias e terciárias, amins substituídas incluindo amins substituídas de ocorrência natural, amins cíclicas e resinas de troca iônica básicas, tais como amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilenodiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina, e outros semelhantes. As bases orgânicas particularmente preferidas são isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina e cafeína.

Frequentemente as cristalizações produzem um solvato do composto da invenção. Como aqui utilizado, o termo "solvato" refere-se a um agregado compreendendo uma ou mais moléculas de um composto da invenção com uma ou mais moléculas de solvente. O solvente pode ser água, caso em que o solvato pode ser um hidrato. Em alternativa, o

solvente pode ser um solvente orgânico. Assim, os compostos da presente invenção podem existir como um hidrato, incluindo um mono-hidrato, di-hidrato, hemi-hidrato, sesqui-hidrato, tri-hidrato, tetra-hidrato, e outros semelhantes, bem como as formas solvatadas correspondentes. O composto da invenção pode ser solvato puro, enquanto que noutros casos, o composto da invenção pode conter apenas água accidental ou ser uma mistura de água com algum solvente accidental.

Uma "composição farmacêutica" refere-se a uma formulação de um composto da invenção e um meio geralmente aceite na técnica para a administração do composto biologicamente activo aos mamíferos, *e.g.*, seres humanos. Um tal meio inclui todos os seus veículos, diluentes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se à quantidade de um composto da invenção que, quando administrado a um mamífero, preferencialmente um ser humano, é suficiente para conseguir o tratamento, como definido a seguir, de uma doença ou patologia mediada por SCD no mamífero, preferencialmente um ser humano. A quantidade de um composto da invenção, a qual constitui uma "quantidade terapeuticamente eficaz" irá variar dependendo do composto, da patologia e da sua gravidade e da idade do mamífero a ser tratado, mas pode ser determinada rotineiramente por um perito na técnica tendo em conta o seu próprio conhecimento e a presente descrição.

"Tratar" ou "tratamento", como aqui utilizado, abrange o tratamento da doença ou patologia de interesse num mamífero, preferencialmente um ser humano tendo a doença ou disfunção de interesse, e inclui:

(i) prevenir a doença ou patologia de ocorrer num mamífero, em particular, quando o referido mamífero está predisposto à patologia mas ainda não foi diagnosticado como tendo a mesma;

(ii) inibir a doença ou patologia, *i.e.*, interrompendo o seu desenvolvimento; ou

(iii) aliviar a doença ou patologia, *i.e.*, provocando a regressão da doença ou patologia.

Como aqui utilizado, os termos "doença" e "patologia" podem ser utilizados alternadamente ou podem ser diferentes uma vez que a doença ou patologia em particular pode não ter um agente causal conhecido (de modo que a etiologia ainda não foi desenvolvida) e por isso ainda não é reconhecida como uma doença mas apenas como uma patologia ou síndrome indesejável, em que um conjunto mais ou menos específico de sintomas foram identificados pelos clínicos.

Os compostos da invenção, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, podem conter um ou mais

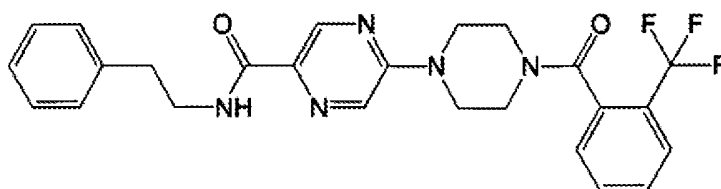
centros assimétricos e podem assim originar enantiómeros, diastereoisómeros e outras formas estereoisoméricas que podem ser definidas em termos de estereoquímica absoluta, tal como (R)- ou (S)- ou tal como (D) ou (L) para aminoácidos. A presente invenção pretende incluir todos os isómeros possíveis, bem como as suas formas racémicas e opticamente puras. Os isómeros opticamente activos (+) e (-), (R)- e (S)- ou (D)- e (L)- podem ser preparados utilizando síntões quirais ou reagentes quirais, ou resolvidos utilizando técnicas convencionais, tal como HPLC utilizando uma coluna quiral. Quando os compostos aqui descritos contêm ligações duplas olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica, e salvo indicação em contrário, entende-se que os compostos incluem ambos os isómeros geométricos E e Z. Do mesmo modo, todas as formas tautoméricas também pretendem estar incluídas.

Um "estereoisómero" refere-se a um composto constituído pelos mesmos átomos ligados pelas mesmas ligações mas tendo estruturas tridimensionais diferentes que não são intermutáveis. A presente invenção contempla vários estereoisómeros e suas misturas e inclui "enantiómeros", que se refere a dois estereoisómeros cujas moléculas são imagens no espelho uma da outra não sobreponíveis.

Um "tautómero" refere-se a uma troca de protão de um átomo de uma molécula para outro átomo da mesma molécula. A presente invenção inclui tautómeros de quaisquer dos referidos compostos.

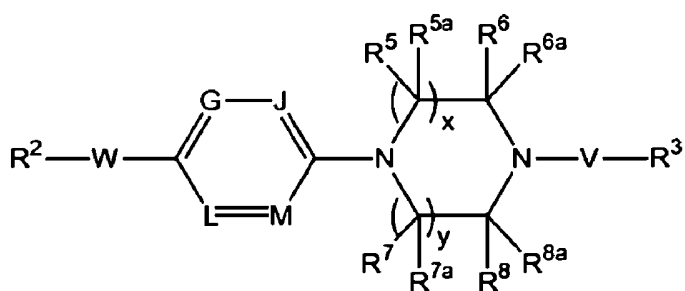
O protocolo da nomenclatura química e diagramas de estrutura aqui utilizados utilizam e baseiam-se as características de nomenclatura química como utilizado pela versão ChemDraw 7.0.1 (disponível da CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA). Para nomes químicos complexos aqui utilizados, um grupo substituinte é designado antes do grupo ao qual está ligado. Por exemplo, ciclopropiletilo compreende uma estrutura de etilo com substituinte ciclopropilo. Em diagramas de estrutura química, todas as ligações estão identificadas com exceção de alguns átomos de carbono que se assumem estarem ligados a átomos de hidrogénio suficientes para completar a valência.

Assim, por exemplo, um composto de fórmula (I), como definido acima no Sumário da invenção, em que x e y são cada um 1; W é -N(R¹)C(O)-; V é -C(O)-; J e L são ambos -N=; G e M são ambos -C(R⁴)=; R¹, R⁴, R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ e R^{8a} são cada um hidrogénio; R² é 2-feniletilo (fenetilo) e R³ é 2-trifluorometilfenilo, *i.e.*, um composto da seguinte fórmula:



é aqui designado como fenetilamida do ácido 4-(2-tri-fluormetil-benzoil)-2,3,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2]bipirazi-nil-5'-carboxílico.

Certos grupos radicais dos compostos da invenção são aqui descritos como ligações entre duas partes dos compostos da invenção. Por exemplo, na seguinte fórmula (I):



W é descrito, por exemplo, como sendo $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$ ou $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$; e V é descrito como $-C(O)-$, $-C(S)-$ ou $-C(R^{10})-$. Essa descrição pretende descrever um grupo W ligado ao grupo R^2 como se segue: $R^2-N(R^1)C(O)-$, $R^2-C(O)N(R^1)-$ ou $R^2-N(R^1)C(O)N(R^1)-$; e pretende descrever um grupo V ligado ao grupo R^3 como se segue: $-C(O)-R^3$, $-C(R^{10})-R^3$ ou $-C(S)-R^3$. Por outras palavras, a descrição dos grupos de ligação W e V pretendem ser lidos da esquerda para a direita relativamente à fórmula (I) como representado acima.

Formas de Realização da Invenção

Numa forma de realização da invenção, os compostos de fórmula (II), como definido acima no Sumário da Invenção, são dirigidos a compostos em que x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3; W é $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)-N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (em que t é 0, 1 ou 2), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$,

$-\text{OS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^1)-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ou $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{O}-$; V é $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^1)-$ ou $-\text{C}(\text{R}^{10})\text{H}-$; J e M são cada um $-\text{C}(\text{R}^4)=$; cada R^1 é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo e C_7 - C_{19} aralquilo; R^2 é seleccionado do grupo que consiste em C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alcenilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_2 - C_{12} hidroxialcenilo, C_2 - C_{12} alcoxialquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo, arilo, C_7 - C_{19} aralquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo C_3 - C_{12} heterociclilalquilo, C_1 - C_{12} heteroarilo e C_3 - C_{12} heteroarilalquilo; R^3 é seleccionado do grupo que consiste em C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alcenilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_2 - C_{12} hidroxialcenilo, C_2 - C_{12} alcoxialquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo, arilo, C_7 - C_{19} aralquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo, C_3 - C_{12} heterociclilalquilo, C_1 - C_{12} heteroarilo e C_3 - C_{12} heteroarilalquilo; cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-\text{N}(\text{R}^9)_2$; cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo; ou R^5 e R^{5a} em conjunto, ou R^6 e R^{6a} em conjunto, ou R^7 e R^{7a} em conjunto, ou R^8 e R^{8a} em conjunto são um grupo oxo, com a condição de que quando V é $-\text{C}(\text{O})-$, R^6 e R^{6a} em conjunto ou R^8 e R^{8a} em conjunto não formam um grupo oxo, enquanto os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo; enquanto os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo; e cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo.

Desta forma de realização, uma forma de realização são compostos em que x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3; W é $-N(R^1)C(O)-$; V é $-C(O)-$; J e M são cada um $-C(R^4)=$; R^1 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio ou C_1-C_{12} alquilo; cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$; cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1-C_3 alquilo; e cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1-C_6 alquilo.

Desta forma de realização, uma forma de realização são compostos em que x e y são cada um 1; cada R^4 é hidrogénio; e R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um hidrogénio.

Desta forma forma de realização, uma forma de realização são compostos em que R^3 é arilo opcionalmente substituída por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, ciano, nitro, hidroxilo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 tri-halogenoalquilo, C_1-C_6 tri-halogenoalcoxilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo e heteroarilcicloalquilo; e cada R^{12} é independentemente seleccionado de hidrogénio, C_1-C_6 alquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, arilo ou aralquilo.

Desta forma forma de realização, uma forma de

realização são compostos em que R^2 é C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alcenilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_2 - C_{12} hidroxialcenilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo, C_7 - C_{19} aralquilo, C_3 - C_{12} heterocicliclilalquilo ou C_3 - C_{12} heteroarilalquilo; e R^3 é fenilo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes seleccionados de halogéneo, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 tri-halogenoalquilo e tri-halogenoalcoxi C_1 - C_6 .

Desta forma forma de realização, uma forma de realização são compostos em que R^2 é C_7 - C_{12} aralquilo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes seleccionados de halogéneo ou C_1 - C_6 tri-halogenoalquilo.

Desta forma de realização, uma outra forma de realização em que são compostos em que R^2 é C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alcenilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo ou C_2 - C_{12} hidroxialcenilo.

Das principais formas de realização de compostos de fórmulas (II), como definido acima, uma outra forma de realização são compostos em que x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3; W é $-C(O)N(R^1)-$; V é $-C(O)-$; J e M são cada um $-C(R^4)=$; R^1 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio ou C_1 - C_{12} alquilo; cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$; cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo; e cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo.

Das principais formas de realização de composto de fórmula (II), uma outra forma de realização são compostos em que x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3; W é $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$; V é $-C(O)-$; J e M são cada um $-C(R^4)=$; R^1 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio ou C_1-C_{12} alquilo; cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$; cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1-C_3 alquilo; e cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1-C_6 alquilo.

Das principais formas de realização de composto de fórmula (II), uma outra forma de realização são compostos em que x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3; W é $-O-$, $-N(R^1)-$ ou $-S(O)_t-$ (em que t é 0, 1 ou 2); V é $-C(O)-$; J e M são cada um $-C(R^4)=$; R^1 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio ou C_1-C_{12} alquilo; cada R^4 é independentemente seleccionados de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$; cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^{8a} e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1-C_3 alquilo; e cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1-C_6 alquilo.

Das principais formas de realização de composto de fórmula (II), uma outra forma de realização são compostos em que x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3; W é $-N(R^1)S(O)_2-$ ou $-S(O)_2N(R^1)-$; V é $-C(O)-$; J e M são

cada um $-C(R^4)=$; R^1 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio ou C_1-C_{12} alquilo; cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$; cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1-C_3 alquilo; e cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1-C_6 alquilo.

Das principais formas de realização de composto de fórmula (II), uma outra forma de realização são compostos em que x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3; W é $-C(O)-$; V é $-C(O)-$; J e M são cada um $-C(R^4)=$; R^1 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio ou C_1-C_{12} alquilo; cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$; cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1-C_3 alquilo; e cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1-C_6 alquilo.

Das principais formas de realização de composto de fórmula (II), uma outra forma de realização são compostos em que x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3; W é $-C(O)O-$ ou $-N(R^1)C(O)O-$, V é $-C(O)-$; J e M são cada um $-C(R^4)=$; R^1 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio ou C_1-C_{12} alquilo; cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$; cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de

hidrogénio ou C₁-C₃alquilo; e cada R⁹ é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C₁-C₆alquilo.

Uma forma de realização das formas de realização anteriores são compostos em que x e y são cada um 1, cada R⁴ é hidrogénio; e R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ e R^{8a} são cada um hidrogénio.

Numa forma de realização da invenção, os compostos de fórmula (III), como definido acima no Sumário da invenção, são dirigidos a compostos em que W é -N(R¹)C(O)-.

Desta forma de realização, uma forma de realização são compostos em que x e y são cada um 1; R¹ é hidrogénio ou C₁-C₆alquilo; R² é seleccionado do grupo que consiste em C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, C₂-C₁₂hidroxialquilo, C₂-C₁₂hidroxialcenilo, C₃-C₁₂alcoxialquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo e C₃-C₁₂heteroarilalquilo; R³ é fenilo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆tri-halogenoalquilo, C₁-C₆tri-halogenoalcoxilo, C₁-C₆alquilsulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo e heteroarilcicloalquilo, com a condição de que R³ não é fenilo substituído com tienilo opcionalmente substituído; cada R⁴ é hidrogénio, cada um de R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a} e R⁸, R^{8a} é hidrogénio; e cada R¹² é independentemente seleccionado de

hidrogénio, C₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, arilo ou aralquilo.

Desta forma de realização, uma forma de realização são compostos em que R² é independentemente seleccionado de C₂-C₁₂alcenilo ou C₁-C₁₂alquilo opcionalmente substituído por -OR¹²; R³ é fenilo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em C₁-C₆halogenoalquilo, C₁-C₆tri-halogenoalquilo e C₁-C₆tri-halogenoalcoxilo; e R¹² é hidrogénio, C₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, arilo ou aralquilo.

Desta forma de realização, uma forma de realização são compostos em que R² é C₇-C₁₂aralquilo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, C₁-C₆alquilo e C₁-C₆tri-halogenoalquilo; e R³ é fenilo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆tri-halogenoalquilo e C₁-C₆tri-halogenoalcoxilo.

Numa forma de realização da invenção, os compostos de fórmula (IV), como definidos acima no Sumário da invenção, são dirigidos a compostos em que W é -N(R¹)C(O)-.

Desta forma de realização, uma forma de realização são compostos em que x e y são cada um 1; R¹ é hidrogénio ou C₁-C₆alquilo; R² é seleccionado do grupo que consiste em C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, C₂-C₁₂hidroxial-

quilo, C₂-C₁₂hidroxialcenilo, C₃-C₁₂alcoxialquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterocicilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo e C₃-C₁₂heteroarilalquilo; R³ é fenilo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆tri-halogenoalquilo, C₁-C₆tri-halogenoalcoxilo, C₁-C₆alquilsulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo e heteroarilcicloalquilo, com a condição de que R³ não é fenilo substituído com tienilo opcionalmente substituído; cada R⁴ é hidrogénio; cada R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ e R^{8a} é hidrogénio; e cada R¹² é independentemente seleccionado de hidrogénio, C₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, arilo ou aralquilo.

Desta forma de realização, uma forma de realização são compostos em que R² é independentemente seleccionado de C₂-C₁₂alcenilo ou C₁-C₁₂alquilo; R³ é fenilo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em C₁-C₆halogenoalquilo, C₁-C₆tri-halogenoalquilo e C₁-C₆tri-halogenoalcoxilo; e R¹² é hidrogénio, C₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, arilo ou aralquilo.

Desta forma de realização, uma outra forma de realização são compostos em que R² é C₇-C₁₂aralquilo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, C₁-C₆alquilo e

C₁-C₆tri-halogenoalquilo; e R³ é fenilo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆tri-halogenoalquilo e C₁-C₆tri-halogenoalcoxilo.

Numa forma de realização da invenção, os compostos de fórmula (Ia), como definidos acima no Sumário da invenção, são dirigidos a compostos em que W é -N(R¹)C-(O)N(R¹)- e V é -C(O)-.

Desta forma de realização, uma forma de realização são compostos em que x e y são cada um 1, cada R¹ é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio ou C₁-C₆alquilo; R² é seleccionado do grupo que consiste em C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, C₂-C₁₂hidroxialquilo, C₂-C₁₂hidroxialcenilo, C₂-C₁₂alcoxialquilo, C₃-C₁₂Cicloalquilo, C₄-C₁₂Cicloalquilalquilo, arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo e C₃-C₁₂heteroarilalquilo; R³ é seleccionado do grupo que consiste em C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, C₂-C₁₂hidroxialquilo, C₂-C₁₂hidroxialcenilo, C₂-C₁₂alcoxialquilo, C₃-C₁₂Cicloalquilo, C₄-C₁₂Cicloalquilalquilo, arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo e C₃-C₁₂heteroarilalquilo; cada R⁴ é hidrogénio; e cada R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ e R^{8a} é hidrogénio.

Desta forma de realização, uma forma de realização são compostos em que R² é seleccionado do grupo que

consiste em C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo e C₃-C₁₂heteroarilalquilo; R³ é fenilo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆tri-halogenoalquilo, C₁-C₆tri-halogenoalcoxilo, C₁-C₆alquilsulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo e heteroarilcicloalquilo; e cada R¹² é independentemente seleccionado de hidrogénio, C₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, arilo ou aralquilo.

Formas de realização específicas dos compostos da invenção são aqui descritas nos seguintes Esquemas Reacionais e Exemplos.

Noutra forma de realização, a invenção é dirigida a métodos para tratar uma doença ou patologia mediada por estearoíl-CoA dessaturase (SCD) num mamífero, em que o método compreende administrar a um mamífero, necessitado do mesmo, uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmulas (II), (III), (IV) ou (Ia), como descrito acima.

Noutra forma de realização, a invenção é dirigida a composições farmacêuticas compreendendo um excipiente farmacêuticamente aceitável e uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmulas (II), (III), (IV) ou (Ia), como descrito acima.

Noutra forma de realização, os métodos da invenção são direccionados para o tratamento e/ou a prevenção de doenças mediadas por estearoíl-CoA dessaturase (SCD), especialmente SCD humana (hSCD), preferencialmente doenças relacionadas com dislipidemia e disfunções do metabolismo lipídico, e especialmente uma doença relacionada com os níveis de lípidos no plasma elevados, doença cardiovascular, diabetes, obesidade, síndrome metabólica, e outras semelhantes, por administração de uma quantidade eficaz de um composto da invenção.

A presente invenção refere-se também a composição farmacêutica contendo os compostos da invenção. Numa forma de realização, a invenção refere-se a uma composição compreendendo compostos da invenção num veículo farmacêuticamente aceitável e numa quantidade eficaz para modular o nível de triglicéridos ou para tratar doenças relacionadas com dislipidemia e disfunções do metabolismo lipídico, quando administrada a um animal, preferencialmente um mamífero, mais preferencialmente um doente humano. Numa forma de realização da referida composição, o doente tem um nível lipídico elevado, tal como triglicéridos ou colesterol elevados, antes da administração do referido composto da invenção e o composto da invenção está presente numa quantidade eficaz para reduzir o referido nível lipídico.

Utilidade e Ensaio dos Compostos da Invenção

A presente invenção refere-se a compostos, composições farmacêuticas e métodos para utilização dos

compostos e composições farmacêuticas para o tratamento e/ou prevenção de doenças mediadas por estearoíl-CoA dessaturase (SCD), especialmente SCD humana (hSCD), preferencialmente doenças relacionadas com dislipidemia e disfunções do metabolismo lipídico, e especialmente uma doença relacionada com níveis de lípidos no plasma elevados, especialmente doença cardiovascular, diabetes, obesidade, síndrome metabólica e outras semelhantes, por administração a um doente, necessitado do referido tratamento, de uma quantidade eficaz de um modulador de SCD, especialmente agente inibidor.

Em geral, a presente invenção proporciona um método para tratar um doente de, ou proteger um doente de desenvolver, uma doença relacionada com dislipidemia e/ou uma disfunção do metabolismo lipídico, em que os níveis lipídicos num animal, especialmente um ser humano, estão fora do intervalo normal (*i.e.*, nível lipídico anormal, tal como níveis de lípidos no plasma elevados), especialmente níveis superiores aos normais, preferencialmente quando o referido lípido é um ácido gordo, tais como um ácido gordo livre ou complexado, triglicéridos, fosfolípidos ou colesterol, tal como quando os níveis de colesterol LDL são elevados ou de colesterol HDL são reduzidos, ou qualquer combinação destes, em que a referida patologia ou doença relacionada com lípidos é uma doença ou patologia mediada por SCD, compreendendo a administração a um animal, tal como um mamífero, especialmente um doente humano, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da

invenção ou de uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção em que o composto modula a actividade de SCD, preferencialmente SCD1 humana.

Os compostos da invenção modulam, preferencialmente inibem a actividade das enzimas SCD humanas, especialmente SCD1 humana.

O valor geral dos compostos da invenção na modulação, especialmente na inibição da actividade da SCD pode ser determinado utilizando o ensaio descrito a seguir no Exemplo 5. Em alternativa, o valor geral dos compostos no tratamento de disfunções e doenças pode ser estabelecido em modelos animais padrões da indústria para demonstrar a eficácia dos compostos no tratamento de obesidade, diabetes ou níveis elevados de triglicéridos ou colesterol ou para melhorar a tolerância à glucose. Tais modelos incluem ratos *fa/fa* obesos Zucker (disponível da Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana)), ou o rato gordo diabético Zucker (ZDF/GmiCrl-*fa/fa*) (disponível da Charles River Laboratories (Montréal, Quebec)).

Os compostos da presente invenção são inibidores de delta-9-dessaturases e são úteis para tratar doenças e disfunções em seres humanos e outros organismos, incluindo todas as doenças e disfunções humanas que resultam da actividade biológica aberrante de delta-9-dessaturase ou que pode melhorar por modulação da actividade biológica de delta-9-dessaturase.

Como aqui definido, uma doença ou patologia mediada por SCD inclui, mas não está limitada a, uma doença ou patologia que é, ou está relacionada com, doença cardiovascular, dislipidemias (incluindo mas não limitado a disfunções dos níveis séricos de triglicéridos, hipertrigliceridemia, VLDL, HDL, LDL, Índice de Dessaturação de ácido gordo (e.g., a razão de ácidos gordos 18:1/18:0, ou outros ácidos gordos, como definido aqui em qualquer outra parte), colesterol e colesterol total, hipercolesterolemia, bem como disfunções de colesterol (incluindo disfunções caracterizadas por transporte reverso de colesterol anormal), hiperlipidemia combinada familiar, doença arterial coronariana, aterosclerose, doença cardíaca, doença cerebrovascular (incluindo mas não limitado a acidente vascular cerebral, acidente vascular cerebral isquêmico e acidente isquêmico transitório (TIA)), doença vascular periférica e retinopatia isquêmica. Numa forma de realização preferida, os compostos da invenção irão, num doente, aumentar os níveis de HDL e/ou reduzir os níveis de triglicéridos e/ou reduzir os níveis de colesterol LDL ou não HDL.

Uma doença ou patologia mediada por SCD também inclui síndrome metabólica (incluindo mas não limitado a dislipidemia, obesidade e resistência à insulina, hipertensão, microalbuminemia, hiperuricemia e hipercoagulabilidade), Síndrome X, diabetes, resistência à insulina, diminuição da tolerância à glucose, diabetes *mellitus* não-

insulino-dependentes, diabetes do Tipo II, diabetes do Tipo I, complicações diabéticas, disfunções de peso corporal (incluindo mas não limitado a obesidade, sobrepeso, caquexia e anorexia), perda de peso, índice de massa corporal e doenças relacionadas com leptina. Numa forma de realização preferida, os compostos da invenção serão utilizados para tratar diabetes *mellitus* e obesidade.

Como aqui utilizado, o termo "síndrome metabólica" é um termo clínico utilizado para descrever uma patologia compreendendo combinações de diabetes do Tipo II, tolerância à glucose comprometida, resistência à insulina, hipertensão, obesidade, aumento do perímetro abdominal, hipertrigliceridemia, HDL baixo, hiperuricemia, hipercoagulabilidade e/ou microalbuminemia.

Uma doença ou patologia mediada por SCD também inclui fígado gorduroso, esteatose hepática, hepatite, hepatite não alcoólica, esteato-hepatite não alcoólica (NASH), hepatite alcoólica, fígado gorduroso agudo, fígado gorduroso da gravidez, hepatite induzida por drogas, protoporfiria eritropoiética, disfunções de excesso de ferro, hemocromatose hereditária, fibrose hepática, cirrose hepática, hepatoma e patologias relacionadas com as mesmas.

Uma doença ou patologia mediada por SCD também inclui mas não está limitado a uma doença ou patologia que é, ou que está relacionada com, hipertrigliceridemia primária ou hipertrigliceridemia secundária a outra disfun-

ção ou doença, tais como hiperlipoproteinemias, reticulose histiocítica familiar, deficiência de lipoproteína lipase, deficiência de apolipoproteína (tal como deficiência de ApoCII ou deficiência de ApoE), e outras semelhantes, ou hipertrigliceridemia de etiologia desconhecida ou não especificada.

Uma doença ou patologia mediada por SCD também inclui uma disfunção de ácidos gordos poli-insaturados (PUFA), ou uma disfunção de pele, incluindo mas não limitado a eczema, acne, psoríase, formação ou prevenção de cicatriz quelóide, doenças relacionadas com a produção ou secreções de membranas mucosas, tais como ácidos gordos mono-insaturados, ésteres cerosos, e outros semelhantes.

Uma doença ou patologia mediada por SCD também inclui inflamação, sinusite, asma, pancreatite, osteoartrite, artrite reumatóide, fibrose cística e síndrome pré-menstrual.

Uma doença ou patologia mediada por SCD também inclui mas não está limitado a uma doença ou patologia que é, ou que está relacionada com, cancro, neoplasia, malignidade, metástases, tumores (benignos ou malignos), carcinogénese, hepatomas, e outras semelhantes.

Uma doença ou patologia mediada por SCD também inclui uma patologia em que o aumento de massa corporal magra ou massa muscular magra é desejado, tal como é

desejável um aumento de desempenho através de crescimento muscular. Miopatias e miopatias lipídicas tal como deficiência de carnitina-palmitoil transferase (CPT I ou CPT II) também estão aqui incluídas. Tais tratamentos são úteis em seres humanos e animais de criação, incluindo para administração a animais bovinos, suínos ou aves domésticas ou quaisquer outros animais para reduzir a produção de triglicéridos e/ou fornecer produtos de carne mais magra e/ou animais mais saudáveis.

Uma doença ou patologia mediada por SCD também inclui uma doença ou patologia que é, ou está relacionada com, doenças neurológicas, perturbações psiquiátricas, esclerose múltipla, doenças oculares e disfunções imunológicas.

Uma doença ou patologia mediada por SCD também inclui uma doença ou patologia que é, ou está relacionada com, doenças ou infecções virais incluindo, mas sem limitação, todas as vírus de RNA estirpe positiva, coronavírus, vírus SARS, coronavírus associados a SARS, Togavírus, Picomavírus, Vírus de Cocksackie, Vírus da febre amarela, Flavivírus, ALPHAVÍRUS (TOGAVIRIDAE) incluindo Vírus da rubéola, Vírus das encefalites equina do Leste, Vírus das encefalites equina do Oeste, Vírus das encefalites equina Venezuelana, Vírus Sindbis, Vírus da floresta de Semliki, Vírus Chikungunya, Vírus O'nyong'nyong, Vírus Ross River, Vírus Mayaro, Alfavírus; ASTROVIRIDAE incluindo Astrovírus, Astrovírus humanos; CALICIVIRIDAE incluindo Vírus da

exantema vesicular de suínos, vírus Norwalk, Calicivírus, Calicivírus bovino, Calicivírus suíno, Hepatite E; CORONAVIRIDAE incluindo Coronavírus, Vírus da SARS, Vírus da bronquite infecciosa aviária, Coronavírus bovino, Coronavírus canino, Vírus da peritonite infecciosa felina, Coronavírus Humano 299E, Coronavírus Humano OC43, Vírus da hepatite murina, Vírus da diarreia epidémica dos suínos, Vírus da encefalomielite hemaglutinante dos suínos, Vírus da gastroenterite transmissível dos suínos, Coronavírus do rato, Coronavírus de Turquia, Coronavírus do coelho, Vírus Berne, Vírus Breda; FLAVIRIDAE, incluindo Vírus da hepatite C, Vírus do Nilo Ocidental, Vírus da febre amarela, Vírus da encefalite de St. Louis, Grupo de Dengue, Vírus da hepatite G, Vírus da encefalite japonesa B, Vírus da encefalite de Murray Valley, Vírus da encefalite por carraça da Europa Central da carraça, Vírus da encefalite por carraça do Extremo Oriente, Vírus da doença da floresta de Kyasanur, Vírus da encefalomielite ovina, Vírus Powassan, Vírus da febre hemorrágica de Omsk, Vírus Kumilinge, Hypr do vírus Absetarov anzalova, Vírus Ilhéus, Vírus da encefalite Rocio, Vírus Langat, Pestivírus, Diarréia viral bovina, Vírus da cólera canina, Grupo de Rio Bravo, Grupo de Tyuleny, Grupo de Ntaya, Grupo de Uganda S, Grupo de Modoc; PICORNAVIRIDAE incluindo Vírus Cocksackie da grupo A, Rinovírus, Vírus da hepatite A, Vírus da encefalomiocardite, Mengovírus, Vírus ME, Polivírus humano 1, Cocksackie B; POTYVIRIDAE incluindo Potyvírus, Rymovírus, Bymovirus. Além disso, também pode ser uma doença ou infecção provocada por vírus ou relacionada com Vírus da

hepatite, Vírus da hepatite B, Vírus da hepatite C, Vírus da imunodeficiência humana (HIV), e outros semelhantes. As infecções virais tratáveis incluem aquelas em que o vírus utiliza um intermediário RNA como parte do ciclo replicativo (hepatite ou HIV); além disso pode ser uma doença ou infecção provocada por ou relacionada com vírus de estirpe negativa de RNA, tais como vírus influenza e parainfluenza.

Os compostos identificados na presente descrição inibem a dessaturação de vários ácidos gordos (tal como a dessaturação C9-C10 de estearoíl-CoA), que é realizada por delta-9-dessaturases, tal como estearoíl-CoA dessaturase 1 (SCD1). Como tal, estes compostos inibem a formação de vários ácidos gordos e seus metabólitos a jusante. Isso pode levar a uma acumulação de estearoíl-CoA ou palmitoil-CoA e outros precursores a montante de vários ácidos gordos; os quais podem resultar possivelmente num circuito de realimentação negativo provocando uma alteração global no metabolismo de ácidos gordos. Quaisquer destas consequências podem ser responsáveis em última análise pelo benefício terapêutico global proporcionado por estes compostos.

Tipicamente, um agente terapêutico inibidor de SCD bem sucedido irá reunir alguns ou todos os seguintes critérios. A disponibilidade oral deve ser igual ou superior a 20%. A eficácia do modelo animal é inferior a cerca de 2 mg/kg, 1 mg/kg ou 0,5 mg/kg e a dose alvo de humano é entre 50 e 250 mg/70 kg, embora doses fora deste intervalo poderem ser aceitáveis. ("mg/kg" significa

miligramas do composto por quilograma de peso corporal do sujeito a quem está a ser administrada). O índice terapêutico (ou razão de dose tóxica para dose terapêutica) deve ser superior a 100. A potência (como expressa pelo valor IC_{50}) deve ser inferior a 10 μM , preferencialmente inferior a 1 μM e mais preferencialmente inferior a 50 nM. A IC_{50} ("Concentração Inibidora - 50%") é uma medida da quantidade de composto necessária para conseguir 50% de inibição de actividade SCD, durante um período de tempo específico, num ensaio de actividade biológica de SCD. Qualquer processo para determinar a actividade de enzimas SCD, preferencialmente enzimas SCD de murganho ou de ser humano, pode ser utilizado para ensaiar a actividade dos compostos úteis nos métodos da invenção em inibir a referida actividade SCD. Os compostos da invenção demonstram uma IC_{50} num ensaio microsomal de 15 minutos preferencialmente de menos de 10 μM , menos de 5 μM , menos de 2,5 μM , menos de 1 μM , menos de 750 μM , menos de 500 μM , menos de 250 μM , menos de 100 nM, menos de 50 nM, e mais preferencialmente menos de 20 nM. O composto da invenção pode mostrar inibição reversível (*i.e.*, inibição competitiva) e, preferencialmente não inibe outras proteínas de ligação de ferro. A dosagem necessária deve ser preferencialmente não mais do que uma ou duas vezes por dia ou na hora das refeições.

A identificação de compostos da invenção como inibidores de SCD foi prontamente realizada utilizando a enzima SCD e procedimento de ensaio microsomal descrito em

Brownlie *et al*, *supra*. Quando testados neste ensaio, os compostos da invenção tinham menos de 50% de actividade SCD remanescente na concentração de 10 μM do composto de teste, preferencialmente menos de 40% de actividade SCD remanescente na concentração de 10 μM do composto de teste, mais preferencialmente menos de 30% de actividade SCD remanescente na concentração de 10 μM do composto de teste, e de um modo ainda mais preferido menos de 20% de actividade SCD remanescente na concentração de 10 μM do composto de teste, demonstrando assim que os compostos da invenção são potentes inibidores da actividade SCD.

Estes resultados proporcionam a base para a análise da relação estrutura-actividade (SAR) entre os compostos de teste e SCD. Determinados grupos R tendem a proporcionar compostos inibidores mais potentes. A análise SAR é uma das ferramentas que os peritos na técnica podem agora utilizar para identificar formas de realização preferidas dos compostos da invenção para utilização como agentes terapêuticos.

Outros métodos para testar os compostos aqui descritos também estão prontamente disponíveis para os peritos na técnica. Assim, além disso, o referido contacto pode ser realizado *in vivo*. Numa tal forma de realização, o referido contacto no passo (a) é realizado por administração do referido agente químico a um animal afectado por uma disfunção relacionada com triglicéridos (TG) ou com uma lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e, subse-

quentemente, detecção de uma alteração no nível de triglicéridos no plasma dos referidos animais, identificando assim um agente terapêutico útil no tratamento de uma disfunção relacionada com triglicéridos (TG) ou com lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). Na referida forma de realização, o animal pode ser um ser humano, tal como um doente humano afectado com a referida disfunção e necessitado de tratamento da referida disfunção.

Em formas de realização específicas de tais processos *in vivo*, a referida alteração na actividade de SCD1 no referido animal é uma diminuição na actividade, de preferência quando o referido agente de modulação de SCD1 não inibe substancialmente a actividade biológica de uma delta-5-dessaturase, delta-6-dessaturase ou sintetase de ácidos gordos.

Os sistemas modelo úteis para a avaliação de composto podem incluir, mas não estão limitados a, a utilização de microsomos hepáticos, tais como de murganhos que foram mantidos numa dieta rica em carbo-hidratos, ou de doadores humanos incluindo pessoas que sofrem de obesidade. Também podem ser utilizadas linhas celulares imortalizadas, tais como HepG2 (de fígado humano), MCF-7 (de cancro de mama humano) e 3T3-L1 (de adipócitos de murganho). As linhas celulares primárias, tais como de hepatócitos primários de murganho, também são úteis para testar os compostos da invenção. Quando são utilizados animais inteiros, também podem ser utilizados murganhos como uma

fonte de células de hepatócitos primários em que os murganhos foram mantidos numa dieta rica em carbo-hidratos para aumentar a actividade de SCD em mirossomas e/ou para aumentar os níveis de triglicéridos no plasma (ou seja, a razão 18:1/18:0), em alternativa podem ser utilizados murganhos numa dieta normal ou murganhos com níveis de triglicéridos normais. Também estão disponíveis modelos de murganho utilizando murganhos transgénicos tal como é o modelo de murganho utilizando murganhos transgénicos projectados para hipertrigliceridemia. Os coelhos e hamsters também são úteis como modelos animais, especialmente os que expressam CETP (proteína de transferência de éster de colesterol).

Outro método adequado para determinar a eficácia *in vivo* dos compostos da invenção é o de determinar indirectamente o seu impacto na inibição da enzima SCD por determinação do Índice de Dessaturação de um indivíduo após a administração do composto. O "Índice de Dessaturação" como utilizado nesta descrição, significa a razão do produto sobre o substrato para a enzima SCD, como determinado a partir de uma determinada amostra de tecido. Este pode ser calculado utilizando três equações diferentes 18:1n-9/18:0 (ácido oléico sobre ácido esteárico); 16:1 n-7/16:0 (ácido palmitoléico sobre ácido palmítico), e/ou 16:1n-7 + 18:1 n-7/16:0 (determinação de todos os produtos da reacção de dessaturação 16:0 sobre substrato 16:0). O índice de dessaturação é determinado primeiramente no fígado ou triglicéridos do plasma, mas também pode ser

determinado em outras fracções de lipído seleccionadas de uma variedade de tecidos. O índice de dessaturação, em geral, é uma ferramenta para perfil de lípidos no plasma.

Várias doenças e disfunções humanas são o resultado de actividade biológica de SCD1 aberrante e podem ser amenizadas por modulação da actividade biológica de SCD1 utilizando os agentes terapêuticos da invenção.

A inibição da expressão de SCD também pode afectar a composição de ácidos gordos de fosfolipídios de membrana, bem como a produção ou níveis de triglicéridos e ésteres de colesterol. A composição de ácidos gordos de fosfolipídios determina, em última instância, a fluidez da membrana, enquanto que os efeitos sobre a composição de triglicéridos e ésteres de colesterol podem afectar o metabolismo de lipoproteínas e adiposidade.

Na realização dos procedimentos da presente invenção, entender-se-á com certeza que a referência a tampões, meios, reagentes, células, condições de cultura e outros semelhantes em particular não pretendem ser limitativos, mas devem ser considerados como querendo incluir todos os materiais relacionados que um perito na técnica comum reconheceria como sendo de interesse ou valor no contexto em particular em que essa discussão é apresentada. Por exemplo, muitas vezes é possível substituir um sistema de tampão ou meio de cultura com outro e ainda conseguir resultados semelhantes, se não idênticos.

Os peritos na técnica terão conhecimento suficiente de tais sistemas e metodologias de modo a serem capazes, sem experimentação indevida, de realizar as referidas substituições, como irá servir os seus propósitos de forma óptima na utilização dos métodos e procedimentos aqui descritos.

Composições Farmacêuticas da Invenção e Administração

A presente invenção também se refere a composição farmacêutica contendo os compostos da invenção aqui descritos. Numa forma de realização, a presente invenção refere-se a uma composição compreendendo compostos da invenção num veículo farmaceuticamente aceitável e numa quantidade eficaz para modular o nível de triglicéridos, ou para tratar doenças relacionadas com dislipidemia e disfunções do metabolismo lipídico, quando administrada a um animal, de preferência um mamífero, mais de preferência um doente humano. Numa forma de realização da referida composição, o doente tem um nível de lípidos elevado, tais como níveis de triglicerídeos ou colesterol elevados, antes da administração do referido composto da invenção e o composto da invenção está presente numa quantidade eficaz para reduzir o referido nível de lípidos.

As composições farmacêuticas úteis no presente também contêm um veículo farmaceuticamente aceitável, incluindo qualquer diluente ou excipiente adequado, o que inclui qualquer agente farmacêutico que não induz ele

próprio a produção de anticorpos prejudiciais para o indivíduo que recebe a composição, e que pode ser administrado sem toxicidade indevida. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, líquidos, tais como água, soro fisiológico, glicerol e etanol, e outros semelhantes. Uma discussão exaustiva de veículos, diluentes e outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis, é apresentada em REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack. Pub Co., edição N.J. actual).

Os peritos na técnica sabem determinar as doses adequadas dos compostos para utilização no tratamento de doenças e disfunções aqui contempladas. As doses terapêuticas são geralmente identificadas através de um estudo de variação de dose em seres humanos com base em evidências preliminares derivadas de estudos com animais. As doses devem ser suficientes para resultar num benefício terapêutico desejado sem provocar efeitos secundários não desejados para o doente. A gama de dosagem preferida para um animal é de 0,001 mg/kg a 10000 mg/kg, incluindo 0,5 mg/kg, 1,0 mg/kg e 2,0 mg/kg, embora possam ser aceitáveis doses fora desta gama. O plano de administração pode ser uma ou duas vezes por dia, embora possa ser satisfatório mais frequentemente ou menos frequentemente.

Os peritos na técnica também estão familiarizados com a determinação dos métodos de administração (oral, intravenosa, inalação, sub-cutânea, etc.), formas de dosagem, excipientes farmacêuticos adequados e outros

assuntos relevantes para a administração dos compostos a um sujeito necessitado do mesmo.

Numa utilização alternativa da invenção, os compostos da invenção podem ser utilizados em estudos *in vitro* ou *in vivo*, como agentes exemplo para propósitos comparativos para encontrar outros compostos também úteis no tratamento das, ou protecção das, várias doenças aqui descritas.

Preparação dos Compostos da Invenção

Entender-se-á que na seguinte descrição, as combinações de substituintes e/ou variáveis das fórmulas descritas são permitidas apenas se essas contribuições resultarem em compostos estáveis.

Também será apreciado pelos peritos na técnica que no processo descrito a seguir os grupos funcionais de compostos intermediários podem necessitar de serem protegidos por grupos protectores adequados. Tais grupos funcionais incluem hidroxilo, amino, mercapto e ácido carboxílico. Os grupos protectores adequados para hidroxilo incluem trialkylsililo ou dialkylalkylsililo (e.g., *t*-butyldimethylsililo, *t*-butyldiphenylsililo ou trimethylsililo), tetra-hidropiraniilo, benzilo, e outros semelhantes. Os grupos protectores adequados para amino, amidino e guanidino incluem *t*-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, e outros semelhantes. Os grupos protectores adequados para

mercapto incluem $-C(O)-R''$ (em que R'' é alquilo, arilo ou arilalquilo), *p*-metoxibenzilo, tritilo, e outros semelhantes. Os grupos protectores adequados para ácido carboxílico incluem ésteres de alquilo, arilo ou arilalquilo.

Os grupos protectores podem ser adicionados ou removidos de acordo com técnicas padrão, as quais são bem conhecidas pelos peritos na técnica e como aqui descrito.

A utilização de grupos protectores está descrita em pormenor em Green, T.W. e P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3^a Ed., Wiley. O grupo protector também pode ser uma resina polimérica, tal como uma resina de Wang ou uma resina de cloreto de 2-clorotritilo.

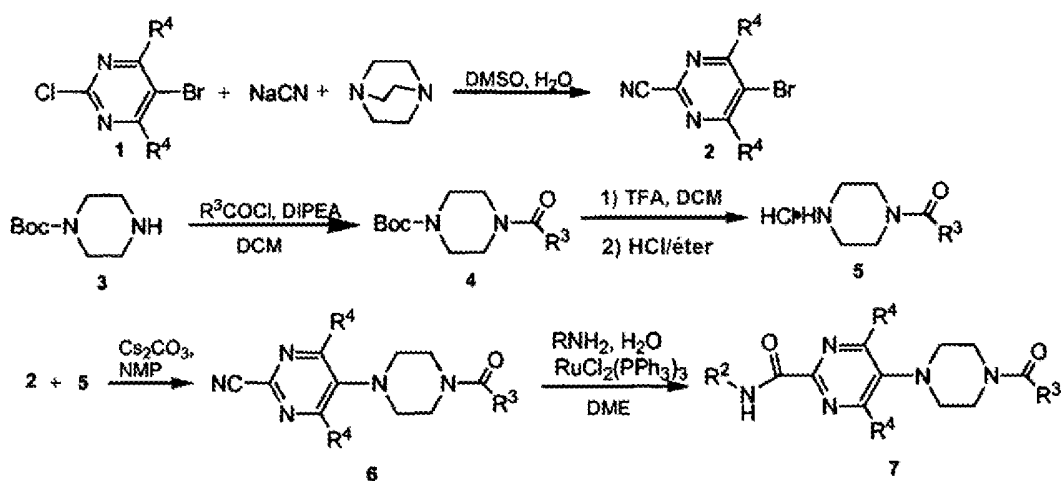
Também será apreciado pelos peritos na técnica, embora tais derivados protegidos de compostos desta invenção poderem não possuir actividade farmacológica como tal, podem ser administrados a um mamífero e posteriormente metabolizados no corpo para formar compostos da invenção que são farmacologicamente activos. Tais derivados podem assim ser descritos como "pró-fármacos". Todos os pró-fármacos dos compostos desta invenção estão incluídos no âmbito da invenção.

Os seguintes Esquemas Reaccionais ilustram métodos para preparar os compostos desta invenção. Entender-se-á que um perito na técnica seria capaz de fazer estes compostos por métodos semelhantes ou por métodos conhecidos

por um perito na técnica. Em geral, os componentes de partida podem ser obtidos a partir de fontes tais como a Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI e Fluorochem USA, etc. ou sintetizados de acordo com fontes conhecidas pelos peritos na técnica (ver, e.g., Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5^a edição (Wiley, Dezembro de 2000)) ou preparados como descrito nesta invenção.

Em geral, os compostos de fórmula (I) desta invenção em que W é -NHC(O)-, V é -C(O)-, G é -N=, L é -N=, J é -C(R⁴)= e M é -C(R⁴)= podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral como descrito no Esquema Reaccional 1.

ESQUEMA REACCIONAL 1



Os materiais de partida para o esquema reaccional acima estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos por um perito na técnica ou por métodos aqui descritos. Em geral, os

compostos da invenção são preparados no esquema reaccional acima como se segue:

Composto 2. Uma mistura de 5-bromo-2-cloropirimidina **(1)**, cianeto de sódio, 1,4-diazabicciclo[2,2,2]octano (quantidade catalítica) em DMSO e água é agitada à temperatura ambiente. A reacção é desactivada com água e extraída com diclorometano para dar o composto **2**.

Composto 5. A uma solução com agitação de 1-Boc-piperazina **(3)** em diclorometano, adiciona-se cloreto de ácido adequado como uma solução de diclorometano em presença de *N*-diisopropiletilamina. A mistura resultante é agitada à TA e em seguida desactivada com água. A fase orgânica é lavada com H₂O, NaCl saturado, seca sobre MgSO₄ e então concentrada em vácuo para dar o produto **4**. Sem outra purificação, o composto **4** é dissolvido em excesso de ácido clorídrico em solução de éter, concentrado para dar um composto sólido incolor **5**.

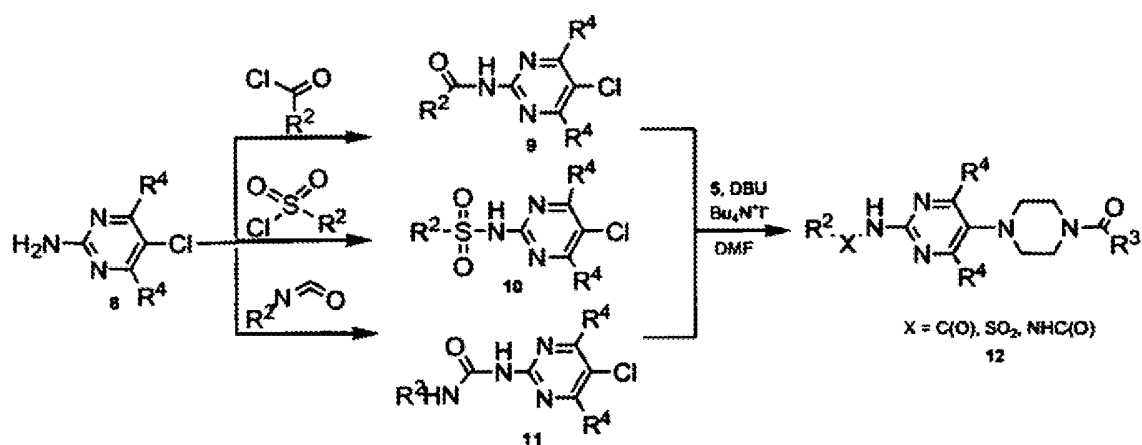
Composto 6. Aquece-se uma mistura do composto **2**, **5** e carbonato de cézio em NMP. A mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente, concentrada em vácuo, adicionada água, extraída com diclorometano para dar o composto **6**.

Composto 7. Aquece-se uma mistura de composto **6**, amina adequada e cloreto de ruténio trifenílfosfina (quanti-

dade catalítica) em DME e água. A mistura reaccional é arrefecida até à temperatura ambiente, o solvente é removido em vácuo, adicionada água, extraída com éter etílico. A camada orgânica é lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, concentrada para dar o composto 7.

Em alternativa, os compostos de fórmula (I) desta invenção em que W é $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$ e $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, V é $-\text{C}(\text{O})-$, G é $-\text{N}=\text{}$, L é $-\text{N}=\text{}$, J é $-\text{C}(\text{R}^4)=$ e M é $-\text{C}(\text{R}^4)=$ podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral como descrito no Esquema Reaccional 2.

ESQUEMA REACCIONAL 2



Os materiais de partida para o esquema reaccional acima estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos por um perito na técnica ou por métodos aqui descritos. Em geral, os compostos da invenção são preparados no esquema reaccional acima como se segue:

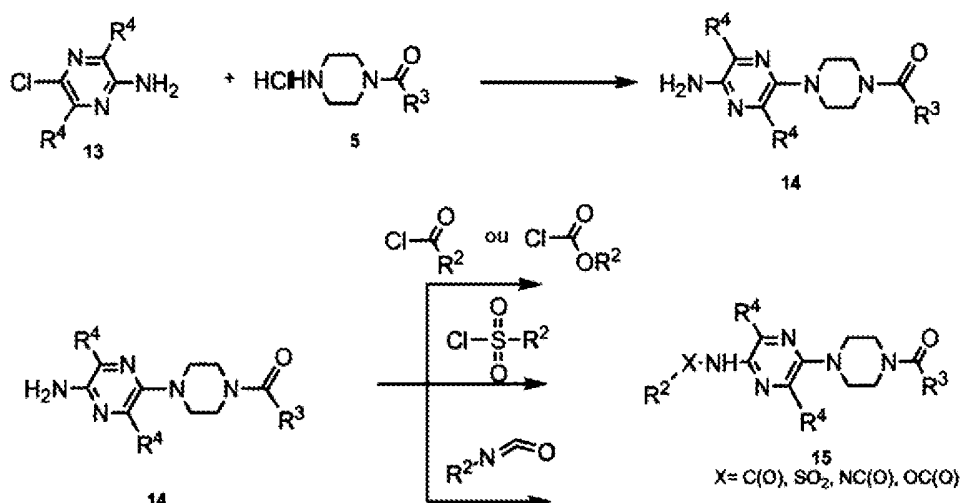
Compostos 9, 10. A uma solução com agitação de 2-amino-5-cloropirimidina **(8)** em diclorometano, adiciona-se ácido adequado ou cloreto de sulfonilo como uma solução de diclorometano na presença de trietilamina. A mistura resultante é agitada à TA e em seguida desactivada com água. A fase orgânica é lavada com H₂O, NaCl saturado, seca sobre MgSO₄ e então concentrada em vácuo para dar o produto **9** ou **10**.

Composto 11. A uma solução com agitação de 2-amino-5-cloropirimidina **(8)** em etanol anidro, adiciona-se isocianato adequado na presença de trietilamina. A mistura resultante é concentrada em vácuo. A cristalização do resíduo de éter/hexano deu o produto **11**.

Composto 12. Uma solução de composto **9, 10** ou **11** em DMF é tratada com o composto **5**. A mistura é diluída com EtOAc. A fase orgânica é lavada com H₂O, NaCl saturado e, em seguida, seca sobre MgSO₄. A fase orgânica é concentrada em vácuo para dar o produto **12**.

Em alternativa, os compostos de fórmula (I) desta invenção W é -C(O)NH-, -SO₂NH- e -NHC(O)NH-, V é C(O), G é C(R⁴), L é N, J é N e M é C(R⁴) podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral como descrito no Esquema Reaccional 3.

ESQUEMA REACCIONAL 3



Os materiais de partida para o esquema reaccional acima estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos por um perito na técnica ou por métodos aqui descritos. Em geral, os compostos da invenção são preparados no esquema reaccional acima como se segue:

Composto 14. Aquece-se a mistura de 2-amino-5-bromo-pirazina (13) e composto 5. À mistura reaccional, após arrefecimento até à temperatura ambiente, adiciona-se NaOH a 1 N e diclorometano, e a camada aquosa é extraída com diclorometano. A fase orgânica combinada é seca sobre Na₂SO₄, evaporada até à secura. O composto em bruto foi purificado por cromatografia flash para dar o produto desejado 14.

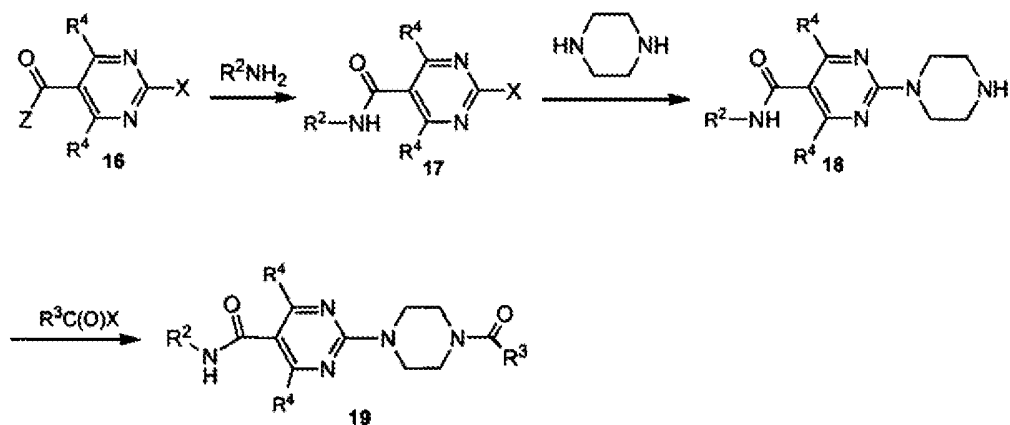
Composto 15. A uma solução com agitação de composto 14

em DMF anidro, adiciona-se isocianato adequado, e a mistura é aquecida. A mistura é concentrada em vácuo. O produto em bruto é purificado por cromatografia flash para dar o produto desejado **15**.

A uma solução com agitação de composto **14** em DCM, adiciona-se cloreto carboxílico adequado, cloroformato ou cloreto de sulfonilo na presença de trietilamina. A mistura resultante é agitada e em seguida desactivada com água. A fase orgânica é lavada com H₂O, NaCl saturado, seca sobre MgSO₄ e então concentrada em vácuo para dar o produto desejado **15**.

Em alternativa, os compostos de fórmula (I) desta invenção W é -NHC(O)-, V é C(O), G é C(R⁴), L é C(R⁴), J é N e M é N podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral descrito no Esquema Reaccional 4.

ESQUEMA REACCIONAL 4



O composto **16** pode ser utilizado como material de

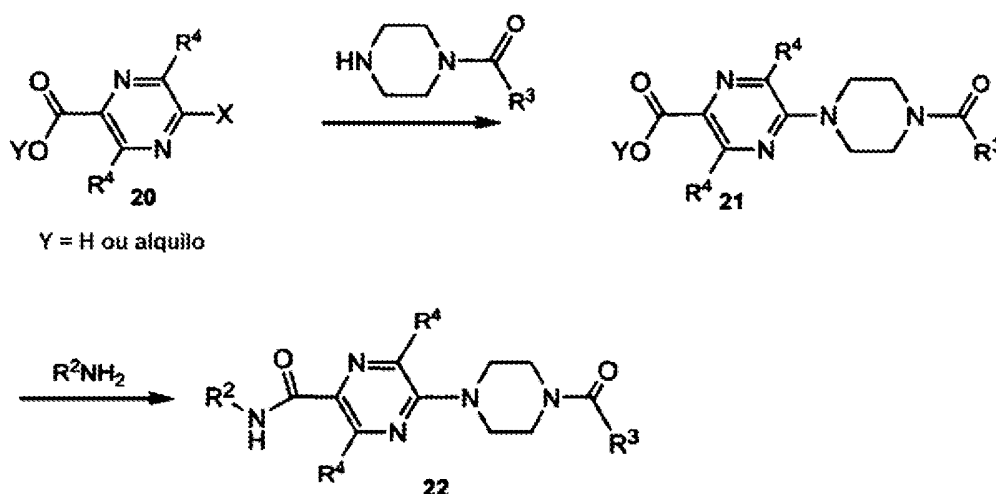
partida. No composto **16**, X é um grupo abandonante, tais como grupos cloro ou sulfonilo. O composto sulfonilo pode ser preparado partindo com X = SME por oxidação utilizando um oxidante tal como, mas não limitado a, ácido *m*-cloroperoxibenzóico. Z pode ser hidroxilo (ácido), alcóxilo (éster) ou halogéneo (haletos de acilo). Em geral, o ácido pode ser obtido por tratamento do éster correspondente por utilização de uma base tal como, mas não limitado a, hidróxido de lítio. O haletos de acilo tal como cloreto de acilo pode ser formado por reacção do ácido com cloreto de tionilo. Partindo do composto **16**, o composto **18** pode ser sintetizado ou por formação da ligação amida por reacção em primeiro com uma amina adequada R²NH₂ seguido por introdução da unidade piperazina ou *vice versa* (partindo de um éster). Partindo de um ácido, podem ser utilizadas as condições de acoplamento tal como, mas não limitado a, hidroxibenzotriazole/1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida/diisopropiletilamina/diclorometano para formar a amida por reacção com a amina R²NH₂. Em alternativa, partindo de um éster, a amida pode ser produzida por mistura do éster com a amina R²NH₂ e aquecimento em microondas, ou na presença de cianeto de sódio. Em alternativa, partindo de um haletos de acilo tal como cloreto de acilo, a amida pode ser obtida por reacção com a amina R²NH₂ na presença de uma base tal como, mas não limitado a, trietilamina num solvente tal como, mas não limitado a, diclorometano. A unidade piperazina pode ser introduzida por utilização de piperazina ou piperazina protegida, por exemplo, *tert*-butiloxicarbonilpiperazina. Se a piperazina protegida é

utilizada, um passo de desprotecção pode ser realizado por tratamento com um ácido tal como, mas não limitado a, ácido trifluoroacético ou ácido clorídrico.

A reacção de **18** com um cloreto de acilo adequado na presença de uma base tal como, mas não limitado a, diisopropiletilamina num solvente tal como, mas não limitado a, diclorometano dá o produto desejado **19**.

Em alternativa, os compostos de fórmula (I) desta invenção W é -NHC(O)-, V é -C(O)-, G é -N=, L é -C(R⁴)=, J é -C(R⁴)= e M é -N= podem ser sintetizados seguindo o procedimento geral descrito no Esquema Reaccional 5.

ESQUEMA REACCIONAL 5



O composto **20** pode ser utilizado como material de partida. No composto **20**, X é um grupo abandonante tal como grupo cloro. A reacção do composto **20** com a base livre de 5 na presença de uma base tal como, mas não limitado a,

carbonato de potássio e iodeto de tetrabutílamónio num solvente tal como, mas não limitado a, dimetoxietano proporciona a formação do composto **21**. No composto **21**, Y pode ser hidroxilo (ácido) ou alcóxido (éster). Em geral, o ácido pode ser obtido por tratamento do éster correspondente por utilização de uma base tal como, mas não limitado a, hidróxido de lítio. Partindo de um ácido, podem ser utilizadas as condições de acoplamento tal como, mas não limitado a, hidroxibenzotriazole/1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida/diisopropiletilamina/diclorometano para formar a amida **22** por reacção com uma amina adequada R^2NH_2 . Em alternativa, partindo de um éster, a amida **22** pode ser produzida por mistura do éster com a amina R^2NH_2 e aquecimento em microondas, ou na presença de cianeto de sódio.

PREPARAÇÃO 1

SÍNTESE DE PIPERAZIN-1-IL-(2-TRIFLUOROMETILFENIL)METANONA

A. A uma solução com agitação de 1-Boc-piperazina (1,96 g, 10,5 mmol) em diclorometano (50 mL), adicionou-se cloreto de 2-trifluorometilbenzoílo (2,09 g, 10,0 mmol) como uma solução de diclorometano na presença de trietilamina (3 mL) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas e em seguida desactivada com água (25 mL). A fase orgânica foi lavada com água, NaCl saturado, seca sobre $MgSO_4$ e então concentrada em vácuo para dar o produto desejado como um sólido amarelo claro utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

B. Uma solução do composto obtido acima (10 mmol) em 50 mL de uma mistura 1:4 de ácido trifluoroacético e diclorometano foi agitada à temperatura ambiente durante 5 h. Após concentração em vácuo o resíduo foi dissolvido em diclorometano (100 mL) e lavado sequencialmente com NaOH a 1 N (10 mL), água, NaCl saturado, e em seguida seco sobre MgSO₄, filtrado e concentrado em vácuo para dar piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)metanona como um óleo amarelo claro. Este óleo foi convertido em sal de HCl pela adição de 10 mL de HCl a 2 N em éter e 100 mL de éter anidro à solução do composto em 10 mL de diclorometano. O sólido branco formado foi filtrado e seco para dar o sal de HCl.

EXEMPLO 1

SÍNTESE DE (3-METILBUTIL)AMIDA DO ÁCIDO 4-TRIFLUOROMETIL-2-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIMIDINA-5-CARBOXÍLICO

A. Adicionou-se a um balão de fundo redondo de 20 mL resina de troca iônica Amberlyst A-21 (0,836 g, 0,011 mmol), 3-metilbutilamina (0,340 g, 4,0 mmol) e acetato de etilo (42 mL). Adicionou-se uma solução de cloreto de 2-cloro-4-trifluormetil-pirimidina-5-carbonilo (1,00 g, 4,0 mmol) em 2,5 mL de acetato de etilo. A mistura foi agitada durante 20 minutos. Adicionou-se água (0,2 mL) à mistura e a agitação foi mantida por mais 5 minutos. Secou-se a solução após filtração foi

seca sobre sulfato de sódio, concentrada em vácuo. O produto obtido foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação (0,846 g, rendimento de 70%).

B. Aqueceu-se uma mistura de (3-metilbutil)amida do ácido 2-cloro-4-trifluorometilpirimidina-5-carboxílico (0,320 g, 1,10 mmol) obtida acima e piperizina (0,280 g, 3,20 mmol) em acetonitrilo (25 mL) foi aquecida a refluxo durante 2 h. A mistura reaccional foi arrefecida, lavada com água e em seguida concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano, lavado com água, seco sobre MgSO_4 anidro e em seguida concentrado em vácuo. O produto obtido foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação (0,323 g, rendimento de 86%).

C. A uma solução arrefecida em gelo de (3-metilbutil)amida do ácido 2-piperazin-1-il-4-trifluormetilpirimidina-5-carboxílico (0,323 g, 0,935 mmol) em diclorometano (20 mL) foi adicionada diisopropiletilamina (0,242 mL, 1,40 mmol). A mistura foi agitada durante 10 minutos antes de ter sido adicionado cloreto de 2-trifluorometilbenzoílo (0,175 g, 0,842 mmol) em 5 mL de diclorometano. A agitação foi mantida por mais 15 minutos. A reacção foi desactivada pela adição de solução saturada de bicarbonato de sódio, seguida de água. A mistura foi extraída com diclorometano, e a camada orgânica foi separada, seca sobre MgSO_4 anidro e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por

cromatografia em coluna para dar o composto em epígrafe com 76% de rendimento (0,225 g, 0,435 mmol). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,59, 7,73-7,71, 7,64-7,51, 7,35-7,33, 5,76, 4,09-3,74, 3,44-3,37, 3,26-3,22, 1,68-1,59, 1,48-1,41, 0,09. MS (ES+) m/z 518,2 (M+1).

EXEMPLO 1.1

O seguinte composto foi sintetizado pelo procedimento sintético como descrito no Exemplo 1:

(3-Metilbutilamida) do ácido 2-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]pirimidina-5-carboxílico. MS (ES+) m/z 450 (M+1). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,68, 7,74, 7,71-7,54 (m, 2H), 7,34, 6, 3,97-3,80, 3,46-3,39, 3,25-3,23, 1,65-1,46, 1,45-1,43, 0,93.

EXEMPLO 2

SÍNTESE DE PENTILAMIDA DO ÁCIDO 4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)-3,4,5,6-TETRA-HIDRO-2H-[1,2]BIPIRAZINIL-5'-CARBOXÍLICO

Adicionou-se *terc*-butóxido de potássio (0,112 g, 1,00 mmol) a uma mistura pré-misturada de amilamina (2,5 mL) e éster metílico do ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico (0,258 g, 0,65 mmol) num reactor de 5 mL para forno de microondas. A mistura reaccional foi irradiada com agitação

durante 10 minutos a 120 °C. Uma vez a reacção completa, a mistura foi diluída com água e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com solução de HCl a 10%, água e solução de hidróxido de sódio, em seguida separada e seca com Na₂SO₄. A remoção do solvente deu o composto em epígrafe com 68% de rendimento (0,200 g). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,85, 7,97, 7,74, 7,63, 7,56, 7,49, 7,36, 4,05-4,00, 3,89-3,82, 3,78-3,73, 3,70-3,61, 3,44-3,40, 3,33-3,31, 2,16, 1,63-1,58, 1,37-1,34.

EXEMPLO 2.1

Os seguintes compostos foram sintetizados pelo processo sintético como descrito no Exemplo 2:

Fenetilamida do ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil)-3,4,5,6-tetra-hidro-2*H*-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,84, 7,93, 7,67, 7,62-7,53, 7,36-7,21, 4,00, 3,88-3,63, 3,32, 2,92; MS *m/z* 484,3 (M+1);

(3-Fenilpropil)amida do ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil)-3,4,5,6-tetra-hidro-2*H*-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,65, 8,21, 3,81, 7,73-7,65, 7,49, 7,25-7,12, 3,90, 3,72, 3,42-3,28, 2,69-2,64, 1,93-1,88; MS *m/z* 498,4 (M+1);

(3-Metilbutil)amida do ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil)-3,4,5,6-tetra-hidro-2*H*-[1,2']bipirazinil-5'-

carboxílico; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,84, 7,95, 7,73, 7,62-7,55, 7,44, 7,35, 4,02-3,99, 3,90-3,63, 3,49-3,42, 3,34-3,30, 1,71-1,47, 0,95; MS m/z 450,1 (M+1);

[2-(4-Fluorofenil)etil]amida do ácido 4-(2-trifluorometilbenzoil)-3,4,5,6-tetra-hidro-2*H*-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,83, 7,93, 7,73, 7,62-7,52, 7,35, 7,24-7,15, 6,97-6,94, 4,01-3,99, 3,89-3,63, 3,32, 2,89; MS m/z 502,3 (M+1).

EXEMPLO 3

SÍNTESE DE (3-FENILPROPIL)AMIDA DO ÁCIDO 5-[4-(2-TRIFLUOROMETILBENZOIL)PIPERAZIN-1-IL]-PIRIMIDINA-2-CARBOXÍLICO

A. A um frasco contendo cianeto de sódio (0,27 g, 5,43 mmol) e DABCO (0,087 g, 0,80 mmol) em 3 mL de água, foi adicionado DMSO (3 mL), em atmosfera de azoto, seguido pela adição de 5-bromo-2-cloropirimidina (1,00 g, 5,17 mmol) em DMSO (3 mL). A mistura reaccional tornou-se gradualmente castanha em 2 h. Foi diluída com acetato de etilo (75 mL), lavada sequencialmente com água, HCl a 1 N, solução saturada de NaHCO_3 e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada em vácuo para dar o produto como um sólido amarelo (0,843 g, rendimento de 89%). MS m/z 183,9 (M+1).

B. Uma mistura de 5 bromopirimidina-2-carbonitrilo (0,86 g, 4,6 mmol) obtida acima, CsCO_3 (6,0 g, 18 mmol) e piperazin-1-il-(2-trifluorometilfenil)-metanona (1,35 g, 4,6 mmol) em 20 mL de NMP anidro foi aquecida a 80 °C durante a noite. Após remoção do solvente, o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (150 mL), o qual foi lavado com HCl a 1 N, solução saturada de NaHCO_3 , solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e em seguida seca sobre MgSO_4 anidro. O resíduo obtido após remoção do solvente foi purificado por cromatografia em coluna. O produto, 5-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo, foi obtido com rendimento de 38% (0,63 g). MS m/z 362,2 (M+1).

C. Uma mistura de 5-[4-(2-trifluorometilbenzoil)piperazin-1-il]-pirimidina-2-carbonitrilo (0,050 g, 0,14 mmol) obtida acima, 3-fenilpropilamina (0,040 mg, 0,28 mmol), água (5 μL , 0,28 mmol) e diclorotris(trifenilfosfina)rutênio (II) (4 mg, 0,004 mmol) em 1,2 dimetoxietano (0,2 mL) foi aquecida a 160 °C durante três dias. A mistura reaccional foi diluída com diclorometano e em seguida carregada numa placa de cromatografia preparativa em camada fina, a qual foi eluída utilizando acetato de etilo:hexanos = 4:1 para dar o composto em bruto. O composto puro foi obtido após recristalização de álcool isopropílico com rendimento

de 5% (3,2 mg). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,39, 7,80, 7,75, 7,68-7,53, 7,38-7,15, 4,15-3,90, 3,59-3,38, 3,25, 2,70, 1,99. MS m/z 497,6 (M).

EXEMPLO 3.1

Os seguintes compostos foram sintetizados pelos processos sintéticos como descrito no Exemplo 3:

Fenetilamida do ácido 5-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]pirimidina-2-carboxílico. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,83-7,31 (m, 4H), 7,29-7,21 (m, 7H), 4,06-3,93 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,48-3,25 (m, 6H), 2,96-2,91 (m, 2H). MS (ES+) m/z 484 (M+1).

Hexilamida do ácido 5-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]pirimidina-2-carboxílico. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,39, 7,81-7,72, 7,69-7,52, 7,39-7,36, 4,16-3,88, 3,71-3,21, 1,65-1,58, 1,42-1,22, 0,95-0,91. MS (ES+) m/z 464 (M+1).

Benzilamida do ácido 5-[4-(2-trifluorometilbenzoil)-piperazin-1-il]pirimidina-2-carboxílico. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,39, 8,15, 7,68, 7,45-7,62, 7,29-7,21, 4,65-4,62, 4,18-3,95, 3,46-3,21 MS (ES+) m/z 470 (M+1).

EXEMPLO 4

Os seguintes compostos são sintetizados pelos processos sintéticos como descrito acima:

(2-Fenoxi-etil)-amida do ácido 4-(2-trifluorometil-benzoil)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico;

[3-(4-Fluoro-fenil)-propil]-amida do ácido 4-(2-trifluormetil-benzoil)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico.

EXEMPLO 5

DETERMINAÇÃO DA ACTIVIDADE DE INIBIÇÃO DE ESTEAROIL-COA DESSATURASE DE UM COMPOSTO DE TESTE UTILIZANDO MICROSSOMAS DE FÍGADO DE MURGANHO.

A identificação dos compostos da invenção como inibidores SCD foi prontamente conseguida utilizando as enzimas SCD e procedimento de ensaio microssomal descrito em Brownlie *et al*, pedido de patente PCT publicado, documento WO 01/62954.

Preparação de Microssomas de Fígado de Murganho:

Murganhos ICR machos, numa dieta pobre em gordura e rica em hidratos de carbono, sob anestesia de halotano

leve (15% em óleo mineral) são sacrificados por sangramento durante períodos de elevada actividade enzimática. Os fígados são imediatamente lavados com solução de NaCl a 0,9% fria, pesados e picados com uma tesoura. Todos os procedimentos são realizados a 4 °C salvo indicação em contrário. Os fígados são homogeneizados numa solução (1:3 p/v) contendo sacarose a 0,25 M, tampão fosfato de potássio a 62 mM (pH 7,0), KCl a 0,15 M, *N*-acetileisteína a 1,5 mM, MgCl₂ a 5 mM e EDTA a 0,1 mM utilizando 4 tempos de um homogeneizador de tecidos Potter-Elvehjem. O homogeneizado é centrifugado a 10400 x g durante 20 min para eliminar os restos de mitocôndria e celulares. O sobrenadante é filtrado através de uma gaze de 3 camadas e centrifugado a 105000 x g durante 60 min. O sedimento microssomal é cuidadosamente ressuspensão na mesma solução de homogeneização com um homogeneizador vidro/teflon pequeno e armazenado a -70 °C. A ausência de contaminação mitocondrial é avaliada enzimaticamente. A concentração de proteína é determinada utilizando albumina de soro bovino como padrão.

Incubação de Microssomas de Fígado de Murganho com Compostos de Testes:

As reacções são iniciadas por adição de 2 mg de proteína microssomal a tubos pré-incubados contendo 0,20 µCi do substrato ácido gordo (1-¹⁴C ácido palmítico) a uma concentração final de 33,3 µM em 1,5 mL de solução de homogeneização, contendo NaF a 42 mM, niacinamida a 0,33 mM, ATP a 1,6 mM, NADH a 1,0 mM, coenzima A a 0,1 mM e

uma concentração de 10 μM do composto de teste. Os tubos são vigorosamente agitados e a seguir incubação de 15 min num banho com agitação (37 °C), as reacções são desactivadas e os ácidos gordos são analisados.

Os ácidos gordos são analisados como se segue: A mistura reaccional é saponificada com KOH a 10% para obter ácidos gordos livres que são ainda metilados utilizando BF_3 em metanol. Os ésteres metílicos de ácido gordo são analisados por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), utilizando um cromatógrafo Hewlett Packard 1090, Série II, equipado com um detector de arranjo de diodos regulado para 205 nm, um detector de radio-isótopo (Modelo 171, Beckman, CA) com um cartucho de cintilação sólida (97% de eficiência para detecção de ^{14}C) e uma coluna Beckman ODS (C-18) de fase reversa (250 mm x 4,6 mm i.d.; tamanho de partícula de 5 μm) ligada a uma pré-coluna com uma inserção $\mu\text{Bondapak C-18}$ (Beckman). Os ésteres metílicos de ácidos gordos são separados isocraticamente com acetonitrilo/água (95:5 v:v) a uma velocidade de fluxo de 1 mL/min e são identificados por comparação com padrões autênticos. Em alternativa, os ésteres metílicos de ácidos gordos podem ser analisados por cromatografia gasosa (GC) em coluna capilar ou Cromatografia em Camada Fina (TLC).

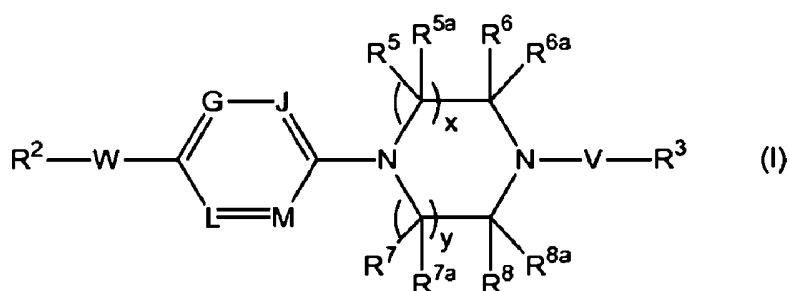
Os peritos na técnica estão conscientes de uma variedade de modificações para este ensaio, que podem ser úteis para determinar a inibição da actividade de estea-roil-CoA dessaturase em microssomas por compostos de teste.

Os compostos representativos da invenção apresentaram actividade como inibidores de SCD, quando testados neste ensaio. A actividade foi definida em termos de % de actividade da enzima SCD remanescente, à concentração desejada do composto de teste.

Lisboa, 1 de Fevereiro de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (1):



em que:

x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3;

W é -N(R¹)C(O)-, -C(O)N(R¹)-, -OC(O)N(R¹)-, -N(R¹)C(O)N(R¹)-, -O-, -N(R¹)-, -S(O)_t- (em que t é 0, 1 ou 2), -N(R¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹)-, -C(O)-, -OS(O)₂N(R¹)-, -OC(O)-, -C(O)O- ou -N(R¹)C(O)O-;

V é -C(O)-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(O)N(R¹)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹)- ou -C(R¹⁰)H-;

G, J, L e M são cada um independentemente seleccionados de -N= ou -C(R⁴)=; com a condição de que pelo menos dois de G, J, L e M sejam -N=, e com a condição de que quando G e J são ambos -C(R⁴)=, L e M não podem ser ambos -N=, e quando L e M são ambos -C(R⁴)=, G e J não podem ser ambos -N=;

cada R^1 é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo e C_7 - C_{19} aralquilo;

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em C_2 - C_{12} alcenilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_2 - C_{12} hidroxialcenilo, C_2 - C_{12} alcoxialquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo, C_7 - C_{19} aralquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo, C_3 - C_{12} heterociclilalquilo e C_3 - C_{12} heteroarilalquilo;

R^3 é seleccionado do grupo que consiste em C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alcenilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_2 - C_{12} hidroxialcenilo, C_2 - C_{12} alcoxialquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo, C_6 - C_{19} arilo, C_7 - C_{19} aralquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo, C_3 - C_{12} heterociclilalquilo, C_1 - C_{12} heteroarilo e C_3 - C_{12} heteroarilalquilo;

ou R^3 é uma estrutura em anel com 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente seleccionados do grupo que consiste em C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo, C_6 - C_{19} arilo e C_1 - C_{12} heteroarilo e em que alguns ou todos os anéis podem estar condensados entre si;

cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$;

cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

ou R^5 e R^{5a} em conjunto, ou R^6 e R^{6a} em conjunto, ou R^7 e R^{7a} em conjunto, ou R^8 e R^{8a} em conjunto são um grupo oxo, com a condição de que quando V é $-C(O)-$, R^6 e R^{6a} em conjunto ou R^8 e R^{8a} em conjunto não formam um grupo oxo, enquanto os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

ou um de R^5 , R^{5a} , R^6 e R^{6a} em conjunto com um de R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} formam uma ponte alcileno, enquanto os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

R^{10} é hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo; e

cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo;

em que cada um de C_1 - C_3 alquilo, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_1 - C_{12} alcoxilo e C_2 - C_{12} alcoxilalquilo está não substituído ou substituído por um dos seguintes grupos: C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alcenilo, halogéneo, C_2 - C_{12} halogenoalcenilo, ciano, nitro, C_6 - C_{19} arilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo, C_1 - C_{12} heteroarilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (em que t é 1 a 2),

$-S(O)_tOR^{16}$ (em que t é 1 a 2), $-S(O)_tR^{16}$ (em que t é 0 a 2) e $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (em que t é 1 a 2), em que cada R^{14} é independentemente hidrogénio, C_1-C_{12} alquilo, C_1-C_{12} halogenoalquilo, C_3-C_{12} cicloalquilo, C_4-C_{12} cicloalquilalquilo, C_6-C_{19} arilo (não substituído ou substituído com um ou mais grupos halo), C_1-C_{19} aralquilo, C_3-C_{12} heterociclilo, C_3-C_{12} heterociclilalquilo, C_1-C_{12} heteroarilo ou C_3-C_{12} heteroarilalquilo; e cada R^{16} é C_1-C_{12} alquilo, C_1-C_{12} halogenoalquilo, C_3-C_{12} cicloalquilo, C_4-C_{12} cicloalquilalquilo, C_6-C_{19} arilo, C_7-C_{19} aralquilo, C_3-C_{12} heterociclilo, C_3-C_{12} heterociclilalquilo, C_1-C_{12} heteroarilo ou C_3-C_{12} heteroarilalquilo, e em que cada um dos substituintes acima está não substituído;

em que C_2-C_{12} alcenilo ou C_2-C_{12} hidroxialcenilo está não substituído ou substituído por um dos seguintes grupos: C_1-C_{12} alquilo, C_2-C_{12} alcenilo, halogéneo, C_1-C_{12} halogenoalquilo, C_2-C_{12} halogenoalcenilo, ciano, nitro, C_6-C_{19} arilo, C_7-C_{19} aralquilo, C_3-C_{12} cicloalquilo, C_4-C_{12} cicloalquilalquilo, C_3-C_{12} heterociclilo, C_3-C_{12} heterociclilalquilo, C_1-C_{12} heteroarilo, C_3-C_{12} heteroarilalquilo, $-OR^{14}$, $-OC(O)-R^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)-OR^{14}$, $-C(O)N(R^{14})_2$, $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (em que t é de 1 a 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (em que t é de 1 a 2), $-S(O)_tR^{16}$ (em que t é de 0 a 2) e $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (em que t é de 1 a 2), em que cada R^{14} é independentemente hidrogénio, C_1-C_{12} alquilo, C_1-C_{12} halogenoalquilo, C_3-C_{12} cicloalquilo, C_4-C_{12} cicloalquilalquilo, C_6-C_{19} arilo, C_7-C_{19} aralquilo, C_3-C_{12} heterociclilo,

C₃-C₁₂heterocicliclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo; e cada R¹⁶ é C₁-C₁₂alquilo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterocicliclilo, C₃-C₁₂heterocicliclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo, e em que cada um dos substituintes acima está não substituído;

em que cada um de C₃-C₁₂cicloalquilo e a parte cicloalquilo de C₄-C₁₂cicloalquilalquilo está não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, halogéneo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₂-C₁₂halogenoalcenilo, ciano, nitro, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₃-C₁₂heterocicliclilo, C₃-C₁₂heterocicliclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo, C₃-C₁₂heteroarilalquilo, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (em que t é de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (em que t é de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (em que t é de 0 a 2) e -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (em que t é de 1 a 2), em que cada R¹⁴ é independentemente hidrogénio, C₁-C₁₂alquilo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterocicliclilo, C₃-C₁₂heterocicliclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo; cada R¹⁵ é independentemente uma ligação directa ou uma cadeia C₁-C₁₂alcileno ou C₂-C₁₂alcenileno linear ou ramificada;

e cada R^{16} é C_1 - C_{12} alquilo, C_1 - C_{12} halogenoalquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo, C_6 - C_{19} arilo, C_7 - C_{19} aralquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo, C_3 - C_{12} heterociclilalquilo, C_1 - C_{12} heteroarilo ou C_3 - C_{12} heteroarilalquilo, e em que cada um dos substituintes acima está não substituído;

em que cada um de C_6 - C_{19} arilo ou a parte arilo de C_7 - C_{19} aralquilo está não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alcenilo, halogéneo, C_1 - C_{12} halogenoalquilo, C_2 - C_{12} halogenoalcenilo, ciano, nitro, C_6 - C_{19} arilo, C_7 - C_{19} aralquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo, C_3 - C_{12} heterociclilalquilo, C_1 - C_{12} heteroarilo, C_3 - C_{12} heteroarilalquilo, $-R^{15}-OR^{14}$, $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$, $-R^{15}-N(R^{14})_2$, $-R^{15}-C(O)R^{14}$, $-R^{15}-C(O)OR^{14}$, $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (em que t é de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (em que t é de 1 a 2), $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (em que t é de 0 a 2) e $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (em que t é de 1 a 2), em que cada R^{14} é independentemente hidrogénio, C_1 - C_{12} alquilo, C_1 - C_{12} halogenoalquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo, C_6 - C_{19} arilo, C_7 - C_{19} aralquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo, C_3 - C_{12} heterociclilalquilo, C_1 - C_{12} heteroarilo ou C_1 - C_{12} heteroarilalquilo; cada R^{15} é independentemente uma ligação directa ou uma cadeia C_1 - C_{12} alcileno ou C_2 - C_{12} alcenileno linear ou ramificada; e cada R^{16} é C_1 - C_{12} alquilo, C_1 - C_{12} halogenoalquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloal-

quilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo, e em que cada um dos substituintes acima está não substituído;

em que cada um de C₃-C₁₂heterociclilo ou a parte heterociclilo de C₃-C₁₂heterociclilalquilo está não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, halogéneo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₂-C₁₂halogenoalcenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo, C₃-C₁₂heteroarilalquilo, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (em que t é de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (em que t é de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (em que t é de 0 a 2) e -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (em que t é de 1 a 2), em que cada R¹⁴ é independentemente hidrogénio, C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo; cada R¹⁵ é independentemente uma ligação directa ou uma cadeia C₁-C₁₂alcileno ou C₂-C₁₂alcenileno linear ou ramificada; e cada R¹⁶ é C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo,

C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo, e em que cada um dos substituintes acima está não substituído;

em que cada um de C₁-C₁₂heteroarilo ou a parte heteroarilo de C₃-C₁₂heteroarilalquilo está não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, halogéneo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₂-C₁₂halogenoalcenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo, C₃-C₁₂heteroarilalquilo, -R¹⁵-OR¹⁴, -R¹⁵-OC(O)-R¹⁴, -R¹⁵-N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-C(O)R¹⁴, -R¹⁵-C(O)OR¹⁴, -R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶, -R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (em que t é de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶ (em que t é de 1 a 2), -R¹⁵-S(O)_tR¹⁶ (em que t é de 0 a 2) e -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (em que t é de 1 a 2), em que cada R¹⁴ é independentemente hidrogénio, C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo; cada R¹⁵ é independentemente uma ligação directa ou uma cadeia C₁-C₁₂alcileno ou C₂-C₁₂alcenileno linear ou ramificada; e cada R¹⁶ é C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, C₁-C₁₂halogenoalquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂he-

teroarilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo, e em que cada um dos substituintes acima está não substituído; e

um seu estereoisómero, enantiómero ou tautómero, um seu sal farmaceuticamente aceitável ou uma sua composição farmacêutica.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1:

em que:

x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3;

W é -N(R¹)C(O)-, -C(O)N(R¹)-, -OC(O)N(R¹)-, -N(R¹)C(O)N(R¹)-, -O-, -N(R¹)-, -S(O)_t- (em que t é 0, 1 ou 2), -N(R¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹)-, -C(O)-, -OS(O)₂N(R¹)-, -OC(O)-, -C(O)O- ou -N(R¹)C(O)O-;

V é -C(O), -C(O)O-, -C(S)-, -C(O)N(R¹)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹)- ou -C(R¹⁰)H-;

G e L são cada um -N=;

J e M são cada um independentemente seleccionados de -N= ou -C(R⁴)=;

cada R¹ é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂hidroxialquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo e C₇-C₁₉aralquilo;

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em C_2 - C_{12} alcenilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_2 - C_{12} hidroxialcenilo, C_2 - C_{12} alcoxialquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo, C_7 - C_{19} aralquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo, e C_3 - C_{12} heteroarilalquilo;

R^3 é seleccionado do grupo que consiste em C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alcenilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_2 - C_{12} hidroxialcenilo, C_2 - C_{12} alcoxialquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo, C_6 - C_{19} arilo, C_7 - C_{19} aralquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo, C_3 - C_{12} heterociclilalquilo, C_1 - C_{12} heteroarilo e C_3 - C_{12} heteroarilalquilo;

ou R^3 é uma estrutura em anel com 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente seleccionados do grupo que consiste em C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo, C_6 - C_{19} arilo e C_1 - C_{12} heteroarilo e em que alguns ou todos os anéis podem estar condensados entre si;

cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$;

cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

ou R^5 e R^{5a} em conjunto, ou R^6 e R^{6a} em conjunto, ou R^7 e R^{7a} em conjunto, ou R^8 e R^{8a} em conjunto são um grupo

oxo, com a condição de que quando V é $-C(O)-$, R^6 e R^{6a} em conjunto ou R^8 e R^{8a} em conjunto não formam um grupo oxo, enquanto os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

ou um de R^5 , R^{5a} , R^6 e R^{6a} em conjunto com um de R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} formam uma ponte alcileno, enquanto os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

R^{10} é hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo; e

cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo; e

um seu estereoisómero, enantiómero ou tautómero, um seu sal farmaceuticamente aceitável ou uma sua composição farmacêutica.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2 em que:

x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3;

W é $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (em que t é 0, 1 ou 2), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$,

$-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ou $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{O}-$;

V é $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^1)-$ ou $-\text{C}(\text{R}^{10})\text{H}-$;

J e M são cada um $-\text{C}(\text{R}^4)=$;

cada R^1 é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo e C_7 - C_{19} aralquilo;

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em C_2 - C_{12} alcenilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_2 - C_{12} hidroxialcenilo, C_2 - C_{12} alcoxialquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo, C_7 - C_{19} aralquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo, e C_3 - C_{12} heteroarilalquilo;

R^3 é seleccionado do grupo que consiste em C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alcenilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_2 - C_{12} hidroxialcenilo, C_2 - C_{12} alcoxialquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo, C_6 - C_{19} arilo, C_7 - C_{19} aralquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo, C_3 - C_{12} heterociclilalquilo, C_1 - C_{12} heteroarilo e C_3 - C_{12} heteroarilalquilo;

cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-\text{N}(\text{R}^9)_2$;

cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

ou R^5 e R^{5a} em conjunto, ou R^6 e R^{6a} em conjunto, ou R^7 e R^{7a} em conjunto, ou R^8 e R^{8a} em conjunto são um grupo oxo, com a condição de que quando V é $-C(O)-$, R^6 e R^{6a} em conjunto ou R^8 e R^{8a} em conjunto não formam um grupo oxo, enquanto os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

ou um de R^5 , R^{5a} , R^6 e R^{6a} em conjunto com um de R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} formam uma ponte alcileno, enquanto os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo; e

cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3 em que:

x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3;

W é $-N(R^1)C(O)-$;

V é $-C(O)$;

J e M são cada um $-C(R^4)=$;

R^1 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio ou C_1 - C_{12} alquilo;

cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$;

cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo; e

cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4 em que:

x e y são cada um 1;

cada R^4 é hidrogénio; e

R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um hidrogénio.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5 em que:

R^3 é C_6 - C_{19} arilo não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, ciano, nitro, hidroxilo, C_1 -

C₆alquilo, C₁-C₆tri-halogenoalquilo, C₁-C₆tri-halogenoalcoxilo, C₁-C₆alquilsulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₁-C₁₂heteroarilo e C₁-C₁₂heteroarilC₃-C₁₂cicloalquilo; e

cada R¹² é independentemente seleccionado de hidrogénio, C₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₆-C₁₉arilo ou C₇-C₁₂aralquilo.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6 em que:

R² é C₂-C₁₂alcenilo, C₂-C₁₂hidroxialquilo, C₂-C₁₂hidroxialcenilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo ou C₃-C₁₂heteroarilalquilo; e

R³ é fenilo não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados de halogéneo, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆tri-halogenoalquilo e C₁-C₆tri-halogenoalcoxilo.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7 em que R² é C₇-C₁₂aralquilo não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados de halogéneo ou C₁-C₆tri-halogenoalcoxilo.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8 seleccionado do grupo que consiste em:

Fenetil-amida do ácido 5-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-pirimidina-2-carboxílico;

(3-Fenilpropil)-amida do ácido 5-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-pirimidina-2-carboxílico; e

Benzilamida do ácido 5-[4-(2-trifluorometil-benzoil)-piperazin-1-il]-pirimidina-2-carboxílico.

10. Composto de acordo com a reivindicação 7 em que R^2 é C_2-C_{12} alcenilo, C_2-C_{12} hidroxialquilo ou C_2-C_{12} hidroxialcenilo.

11. Composto de acordo com a reivindicação 3 em que:

x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3;

W é $-C(O)N(R^1)-$;

V é $-C(O)-$;

J e M são cada um $-C(R^4)=$;

R^1 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio ou C_1-C_{12} alquilo;

cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$;

cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo; e

cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo.

12. Composto de acordo com a reivindicação 3 em que:

x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3;

W é $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$;

V é $-C(O)-$;

J e M são cada um $-C(R^4)=$;

R^1 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio ou C_1 - C_{12} alquilo;

cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$;

cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo; e

cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo.

13. Composto de acordo com a reivindicação 3 em que:

x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3;

W é $-O-$, $-N(R^1)-$ ou $-S(O)_t-$ (em que t é 0, 1 ou 2);

V é $-C(O)-$;

J e M são cada um $-C(R^4)=$;

R^1 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio ou C_1 - C_{12} alquilo;

cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$;

cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo; e

cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo.

14. Composto de acordo com a reivindicação 3 em que:

x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3;

W é $-N(R^1)S(O)_2-$ ou $-S(O)_2N(R^1)-$;

V é $-C(O)-$;

J e M são cada um $-C(R^4)=$;

R^1 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio ou C_1-C_{12} alquilo;

cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$;

cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1-C_3 alquilo; e

cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1-C_6 alquilo.

15. Composto de acordo com a reivindicação 3 em que:

x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3;

W é $-\text{C}(\text{O})-$;

V é $-\text{C}(\text{O})-$;

J e M são cada um $-\text{C}(\text{R}^4)=$;

R^1 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio ou $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquilo;

cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-\text{N}(\text{R}^9)_2$;

cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo; e

cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo.

16. Composto de acordo com a reivindicação 3 em que:

x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3;

W é $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ou $-\text{N}(\text{R}^1)\text{C}(\text{O})\text{O}-$;

V é $-\text{C}(\text{O})-$;

J e M são cada um $-C(R^4)=$;

R^1 é seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio ou C_1-C_{12} alquilo;

cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$;

cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1-C_3 alquilo; e

cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1-C_6 alquilo.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 11-16 em que:

x e y são cada um 1;

cada R^4 é hidrogénio; e

R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um hidrogénio.

18. Composto de acordo com a reivindicação 1:

em que:

x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3;

W é $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$ ou $-OC(O)N(R^1)-$;

V é $-CO-$;

G e M são cada um $-C(R^4)=$;

J e L são cada um $-N=$;

cada R^1 é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C_1-C_{12} alquilo, C_2-C_{12} hidroxi-alquilo, C_4-C_{12} cicloalquilalquilo e C_7-C_{19} aralquilo;

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em C_2-C_{12} al-cenilo, C_2-C_{12} hidroxialquilo, C_2-C_{12} hidroxialcenilo, C_3-C_{12} alcoxialquilo, C_3-C_{12} cicloalquilo, C_4-C_{12} cicloalquil-alquilo, C_7-C_{19} aralquilo, C_3-C_{12} heterociclilalquilo e C_3-C_{12} heteroarilalquilo;

R^3 é fenilo não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, ciano, nitro, hidroxilo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 tri-halogenoalquilo, C_1-C_6 tri-halogenoalcoxilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, C_3-C_{12} cicloalquilo, C_3-C_{12} heterociclilo, C_1-C_{12} heteroarilo e C_1-C_{12} heteroaril C_3-C_{12} cicloalquilo, com a condição de que R^3 não é fenilo substituído com tienilo não substituído ou substituído;

cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$;

cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

ou R^5 e R^{5a} em conjunto ou R^7 e R^{7a} em conjunto formam um grupo oxo, enquanto os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

ou um de R^5 , R^{5a} , R^6 e R^{6a} em conjunto com um de R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} formam uma ponte alcileno, enquanto os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo; e

cada R^{12} é independentemente seleccionado de hidrogénio, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_6 - C_{19} arilo ou C_7 - C_{12} aralquilo;

um seu estereoisómero, enantiómero ou tautómero, um seu sal farmaceuticamente aceitável ou uma sua composição farmacêutica.

19. Composto de acordo com a reivindicação 18 em que W é $-N(R^1)C(O)-$.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19 em que:

x e y são cada um 1;

R^1 é hidrogénio ou C_1-C_6 alquilo;

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em C_2-C_{12} alcenilo, C_2-C_{12} hidroxialquilo, C_2-C_{12} hidroxialcenilo, C_3-C_{12} alcoxialquilo, C_3-C_{12} cicloalquilo, C_4-C_{12} cicloalquilalquilo, C_7-C_{19} aralquilo, C_3-C_{12} heterociclilalquilo e C_3-C_{12} heteroarilalquilo;

R^3 é fenilo não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, ciano, nitro, hidroxilo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 tri-halogenoalquilo, C_1-C_6 tri-halogenoalcoxilo, C_1-C_6 alquilsulfonilo, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, C_3-C_{12} cicloalquilo, C_3-C_{12} heterociclilo, C_1-C_{12} heteroarilo e C_1-C_{12} heteroaril C_3-C_{12} cicloalquilo, com a condição de que R^3 não é fenilo substituído com tienilo não substituído ou substituído;

cada R^4 é hidrogénio;

cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é hidrogénio; e

cada R^{12} é independentemente seleccionado de hidrogénio, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_6 - C_{19} arilo ou C_7 - C_{12} aralquilo.

21. Composto de acordo com a reivindicação 20 em que:

R^2 é independentemente seleccionado de C_2 - C_{12} alcenilo não substituído ou substituído por $-OR^{12}$;

R^3 é fenilo não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 tri-halogenoalquilo e C_1 - C_6 tri-halogenoalcoxilo; e

R^{12} é hidrogénio, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_6 - C_{19} arilo ou C_7 - C_{12} aralquilo.

22. Composto de acordo com a reivindicação 20 em que:

R^2 é C_7 - C_{12} aralquilo não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, C_1 - C_6 alquilo e C_1 - C_6 tri-halogenoalquilo; e

R^3 é fenilo não substituído ou substituído por um ou

mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆tri-halogenoalquilo e C₁-C₆tri-halogenoalcoxilo.

23. Composto de acordo com a reivindicação 22 seleccionado do grupo que consiste em:

Fenetil-amida do ácido 4-(2-trifluorometil-benzoil)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico;

(3-Fenil-propil)-amida do ácido 4-(2-trifluorometil-benzoil)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico;

[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-amida do ácido 4-(2-trifluorometil-benzoil)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico;

[3-(4-fluoro-fenil)-propil]-amida do ácido 4-(2-trifluorometil-benzoil)-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico.

24. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que:

x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3;

W é $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$ ou $-OC(O)N(R^1)-$;

V é $-CO-$;

G e M são cada um $-C(R^4)=$;

J e L são cada um $-N=$;

cada R^1 é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo e C_7 - C_{19} aralquilo;

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em C_2 - C_{12} alcenilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_2 - C_{12} hidroxialcenilo, C_3 - C_{12} alcoxialquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo, C_7 - C_{19} aralquilo, C_3 - C_{12} heterociclilalquilo e C_3 - C_{12} heteroarilalquilo;

R^3 é fenilo não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, ciano, nitro, hidroxilo, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 tri-halogenoalquilo, C_1 - C_6 tri-halogenoalcoxilo, C_1 - C_6 alquilsulfonilo, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo, C_1 - C_{12} heteroarilo e C_1 - C_{12} heteroaril- C_3 - C_{12} cicloalquilo, com a condição de que R^3 não é fenilo substituído com tienilo não substituído ou substituído;

cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogé-

nio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou $-N(R^9)_2$;

cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

ou R^5 e R^{5a} em conjunto ou R^7 e R^{7a} em conjunto formam um grupo oxo, enquanto os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

ou um de R^5 , R^{5a} , R^6 e R^{6a} em conjunto com um de R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} formam uma ponte alcileno, enquanto os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo;

cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo; e

cada R^{12} é independentemente seleccionado de hidrogénio, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_6 - C_{19} arilo ou C_7 - C_{12} aralquilo;

um seu estereoisómero, enantiómero ou tautómero, um seu sal farmacêuticamente aceitável ou uma sua composição farmacêutica.

25. Composto de acordo com a reivindicação 24 em que W é $-N(R^1)C(O)-$.

26. Composto de acordo com a reivindicação 25 em que:

x e y são cada um 1;

R^1 é hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo;

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em C_2 - C_{12} alce-
nilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_2 - C_{12} hidroxialcenilo, C_3 -
 C_{12} alcoxialquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloalquil-
alquilo, C_7 - C_{19} aralquilo, C_3 - C_{12} heterociclilalquilo, C_1 -
 C_{12} heteroarilo e C_3 - C_{12} heteroarilalquilo;

R^3 é fenilo não substituído ou substituído por um ou
mais substituintes seleccionados do grupo que consiste
em halogéneo, ciano, nitro, hidroxilo, C_1 - C_6 alquilo,
 C_1 - C_6 tri-halogenoalquilo, C_1 - C_6 tri-halogenoalcoxilo,
 C_1 - C_6 alquilsulfonilo, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$,
 $-S(O)_2N(R^{12})_2$, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_3 - C_{12} heterociclilo,
 C_1 - C_{12} heteroarilo e C_1 - C_{12} heteroaril C_3 - C_{12} cicloalquilo,
com a condição de que R^3 não é fenilo substituído com
tienilo não substituído ou substituído;

cada R^4 é independentemente seleccionado de hidrogé-
nio, flúor, cloro, metilo, metoxilo ou trifluoro-
metilo;

cada R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} é hidrogénio; e

cada R^{12} é independentemente seleccionado de hidrogénio, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_6 - C_{19} arilo e C_7 - C_{12} aralquilo.

27. Composto de acordo com a reivindicação 26 em que:

R^2 é independentemente seleccionado de C_2 - C_{12} alcenilo;

R^3 é fenilo não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 tri-halogenoalquilo e C_1 - C_6 tri-halogenoalcoxilo; e

R^{12} é hidrogénio, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_6 - C_{19} arilo e C_7 - C_{12} aralquilo.

28. Composto de acordo com a reivindicação 26 em que:

R^2 é C_7 - C_{12} aralquilo não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, C_1 - C_6 alquilo e C_1 - C_6 tri-halogenoalquilo; e

R^3 é fenilo não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 tri-halogenoalquilo e C_1 - C_6 tri-halogenoalcoxilo.

29. Composto de acordo com a reivindicação 1:

em que:

x e y são cada um independentemente 1, 2 ou 3;

W é $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (em que t é 0, 1 ou 2), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)O-$ ou $-N(R^1)C(O)O-$;

V é $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_2-$ ou $-S(O)_2N(R^1)-$;

G, J, L e M são cada um independentemente seleccionados de $-N=$ ou $-C(R^4)=$; com a condição de que pelo menos dois de G, J, L e M sejam $-N=$, e com a condição de que quando G e J são ambos $-C(R^4)=$, L e M não podem ser ambos $-N=$, e quando L e M são ambos $-C(R^4)=$, G e J não podem ser ambos $-N=$;

cada R^1 é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio, C_1-C_{12} alquilo, C_2-C_{12} hidroxialquilo, C_4-C_{12} cicloalquilalquilo e C_7-C_{19} aralquilo;

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em C_2-C_{12} alcenilo, C_2-C_{12} hidroxialquilo, C_2-C_{12} hidroxialcenilo, C_2-C_{12} alcoxialquilo, C_3-C_{12} cicloalquilo, C_4-C_{12} cicloalquilalquilo, C_7-C_{19} aralquilo, C_3-C_{12} heterociclilalquilo e

C₃-C₁₂heteroarilalquilo;

R³ é seleccionado do grupo que consiste em C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, C₂-C₁₂hidroxialquilo, C₂-C₁₂hidroxialcenilo, C₂-C₁₂alcoxialquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterociclilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo e C₃-C₁₂heteroarilalquilo;

ou R³ é uma estrutura em anel com 2 a 4 anéis em que os anéis são independentemente seleccionados do grupo que consiste em C₃-C₁₂cicloalquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₆-C₁₉arilo e C₁-C₁₂heteroarilo e em que alguns ou todos os anéis podem estar condensados entre si;

cada R⁴ é independentemente seleccionado de hidrogénio, flúor, cloro, metilo, metoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro ou -N(R⁹)₂;

cada R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ e R^{8a} é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C₁-C₃alquilo;

ou R⁵ e R^{5a} em conjunto, ou R⁶ e R^{6a} em conjunto, ou R⁷ e R^{7a} em conjunto, ou R⁸ e R^{8a} em conjunto são um grupo oxo, com a condição de que quando V é -C(O)-, R⁶ e R^{6a} em conjunto ou R⁸ e R^{8a} em conjunto não formam um grupo oxo, enquanto os restantes R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C₁-C₃alquilo;

ou um de R^5 , R^{5a} , R^6 e R^{6a} em conjunto com um de R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} formam uma ponte alcileno, enquanto os restantes R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 e R^{8a} são cada um independentemente seleccionados de hidrogénio ou C_1 - C_3 alquilo; e

cada R^9 é independentemente seleccionado de hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo;

um seu estereoisómero, enantiómero ou tautómero, um seu sal farmaceuticamente aceitável ou uma sua composição farmacêutica.

30. Composto de acordo com a reivindicação 29 em que W é $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ e V é $-C(O)-$.

31. Composto de acordo com a reivindicação 30 em que:

x e y são cada um 1;

cada R^1 é independentemente seleccionado do grupo que consiste em hidrogénio ou C_1 - C_6 alquilo;

R^2 é seleccionado do grupo que consiste em C_2 - C_{12} alcenilo, C_2 - C_{12} hidroxialquilo, C_2 - C_{12} hidroxialcenilo, C_2 - C_{12} alcoxialquilo, C_3 - C_{12} cicloalquilo, C_4 - C_{12} cicloalquilalquilo, C_7 - C_{19} aralquilo, C_3 - C_{12} heterocicliclilalquilo e

C₃-C₁₂heteroarilalquilo;

R³ é seleccionado do grupo que consiste em C₁-C₁₂alquilo, C₂-C₁₂alcenilo, C₂-C₁₂hidroxialquilo, C₂-C₁₂hidroxialcenilo, C₂-C₁₂alcoxialquilo, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₆-C₁₉arilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₃-C₁₂heterocicilalquilo, C₁-C₁₂heteroarilo e C₃-C₁₂heteroarilalquilo;

cada R⁴ é hidrogénio; e

cada R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ e R^{8a} é hidrogénio.

32. Composto de acordo com a reivindicação 31 em que:

R² é seleccionado do grupo que consiste em C₂-C₁₂alcenilo, C₄-C₁₂cicloalquilalquilo, C₇-C₁₉aralquilo, C₃-C₁₂heterocicilalquilo e C₃-C₁₂heteroarilalquilo;

R³ é fenilo não substituído ou substituído por um ou mais substituintes seleccionados do grupo que consiste em halogéneo, ciano, nitro, hidroxilo, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆tri-halogenoalquilo, C₁-C₆tri-halogenoalcoxilo, C₁-C₆alquilsulfonilo, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, C₃-C₁₂cicloalquilo, C₃-C₁₂heterociclilo, C₁-C₁₂heteroarilo e C₁-C₁₂heteroarilC₃-C₁₂cicloalquilo, com a condição de que R³ não é fenilo substituído com tienilo não substituído ou substituído; e

cada R^{12} é independentemente seleccionado de hidrogénio, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_6 - C_{19} arilo ou C_7 - C_{12} aralquilo.

33. Composição farmacêutica compreendendo um excipiente farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-32.

34. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-32 para tratar uma doença ou patologia mediada por estearoíl-CoA dessaturase (SCD) num mamífero.

35. Composto de acordo com a reivindicação 34 em que o mamífero é um ser humano.

36. Composto de acordo com a reivindicação 35 em que a doença ou patologia é seleccionada do grupo que consiste em fígado gorduroso, esteato-hepatite não alcoólica, diabetes do Tipo II, diminuição da tolerância à glucose, resistência à insulina, obesidade, dislipidemia, acne e síndrome metabólica e qualquer combinação destas.

37. Composto de acordo com a reivindicação 36 em que a doença ou patologia é diabetes do Tipo II.

38. Composto de acordo com a reivindicação 36 em que a doença ou patologia é obesidade.

39. Composto de acordo com a reivindicação 36 em que a doença ou patologia é síndrome metabólica.

40. Composto de acordo com a reivindicação 36 em que a doença ou patologia é fígado gorduroso.

41. Composto de acordo com a reivindicação 36 em que a doença ou patologia é estiatose hepática não alcoólica.

42. Utilização de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-32 para o fabrico de um medicamento para tratar uma doença ou patologia mediada por estearoíl-CoA dessaturase (SCD) num mamífero.

43. Utilização de acordo com a reivindicação 42 em que o mamífero é um ser humano.

44. Utilização de acordo com a reivindicação 43 em que a doença ou patologia é seleccionada do grupo que consiste em fígado gorduroso, estiatose hepática não alcoólica, diabetes do Tipo II, diminuição da tolerância à glucose, resistência à insulina, obesidade, dislipidemia, acne e síndrome metabólica e qualquer combinação destas.

45. Utilização de acordo com a reivindicação 44 em que a doença ou patologia é diabetes do Tipo II.

46. Utilização de acordo com a reivindicação 44 em que a doença ou patologia é obesidade.

47. Utilização de acordo com a reivindicação 44 em que a doença ou patologia é síndrome metabólica.

48. Utilização de acordo com a reivindicação 44 em que a doença ou patologia é fígado gorduroso.

49. Utilização de acordo com a reivindicação 44 em que a doença ou patologia é estíatose hepática não alcoólica.

Lisboa, 1 de Fevereiro de 2012