



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

(21) **PI0610877-6 A2**

(22) Data de Depósito: 29/05/2006
(43) Data da Publicação: 03/08/2010
(RPI 2065)



(51) *Int.Cl.:*

C07C 311/21
C07C 311/29
C07D 413/04
C07D 409/04
A61K 31/196
A61K 31/42
A61K 31/505
A61P 3/10

(54) Título: **COMPOSTOS, PROCESSO PARA A MANUFATURA DOS COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO E/OU PROFILÁTICO DE ENFERMIDADES QUE SÃO MODULADAS POR INIBIDORES DE L-CPT1 E UTILIZAÇÃO DOS MESMOS**

(57) Resumo: A invenção relaciona-se com novos derivados de sulfonamida da fórmula (I) em que R₂, R₃, R₄, A, X, Y₁, Y₂, Y₃, Y₄ e Z₁ são tais como definidos na descrição e nas reivindicações, bem como aos seus sais e ésteres fisiologicamente aceitáveis. Estes compostos inibem L-CPT1 e podem ser utilizados como medicamentos.

(30) Prioridade Unionista: 06/06/2005 EP 05104904.7

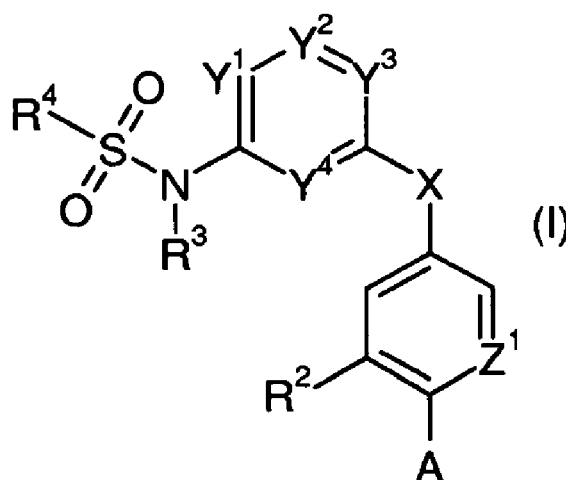
(73) Titular(es): F. Hoffmann-La Roche AG

(72) Inventor(es): Christoph Martin Stahl, Konrad Bleicher, Odile Chomienne, Patrizio Mattei, Simona Maria Ceccarelli, Tanja Schulz-Gasch

(74) Procurador(es): Vieira de Mello Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006062652 de 29/05/2006

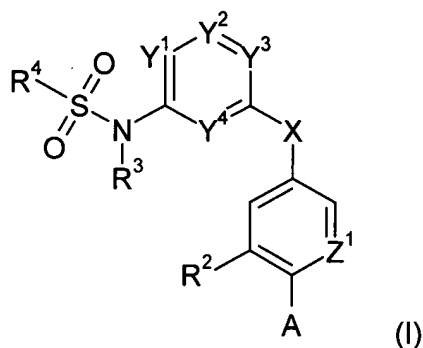
(87) Publicação Internacional: WO 2006/131452 de 14/12/2006



PI0610877-6

COMPOSTOS, PROCESSO PARA A MANUFATURA DOS COMPOSTOS,
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO
PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO E/OU PROFILÁTICO DE
ENFERMIDADES QUE SÃO MODULADAS POR INIBIDORES DE L-CPT1
5 E UTILIZAÇÃO DOS MESMOS

Refere-se a presente invenção a novos derivados de sulfonamida da fórmula (I)



em que

- 10 A é $-C(O)OR^1$ ou é selecionado a partir do grupo que consiste de tetrazol-5-il, 5-tioxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il, 2-oxo-2,3-diidro-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il e 5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il;
- 15 X é $-N(R^5)C(O)-$ ou $-C(O)N(R^5)-$;
- Y^1 é N ou $C(R^6)$;
- Y^2 é N ou $C(R^7)$;
- Y^3 é N ou C(H);
- Y^4 é N ou $C(R^8)$;
- 20 Z^1 é N ou $C(R^9)$;
- R^1 é hidrogênio ou alquila inferior;

- R² é hidrogênio, elemento halógeno, hidroxila, ciano, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxi-
la inferior, fluoro-alcoxila inferior; NH₂,
N(H,alquila inferior), N(alquila inferior)₂, ou
5 alquila inferior-C(O)-O-, em que alquila inferior
é opcionalmente substituído com hidroxila, elemen-
to halógeno, NH₂, N(H,alquila inferior), N(alquila
inferior)₂ ou alcoxila inferior;
- R³ é hidrogênio, alquila inferior ou alcoxila inferi-
10 or-alquila inferior;
- R⁴ é arila ou heteroarila, arila ou heteroarila esse
que é opcionalmente substituído com 1 a 3 substi-
tuintes selecionados independentemente a partir do
grupo que consiste de elemento halógeno, ciano,
15 alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxi-
la inferior, fluoro-alcoxila inferior, alquila in-
ferior-C(O), alquila inferior-C(O)-NH, alquila in-
ferior-C(O)-N(alquila inferior), alquila inferior-
S(O)₂, NH₂-S(O)₂, N(H,alquila inferior)-S(O)₂ ou
20 N(alquila inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H,alquila
inferior)-C(O), N(alquila inferior)₂-C(O), alcoxi-
la inferior-C(O) ou heteroarila que é opcionalmen-
te substituído com alquila inferior, elemento ha-
lógeno, tio-alcoxila inferior, ou fluoro-alquila
25 inferior,
em que alquila inferior é opcionalmente substituí-
do com hidroxila, NH₂, N(H,alquila inferior) ou
N(alquila inferior)₂;

R⁵ é hidrogênio, alquila inferior ou alcoxila inferior-alquila inferior;

R⁶, R⁷ e R⁸ independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, elemento halógeno, hidroxila, ciano, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior; NH₂, N(H,alquila inferior), N(alquila inferior)₂, ou alquila inferior-C(O)-O-, em que alquila inferior é opcionalmente substituído com hidroxila, elemento halógeno, NH₂, N(H,alquila inferior), N(alquila inferior)₂ e alcoxila inferior;

R⁹ é hidrogênio, elemento halógeno, hidroxila, ciano, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior; NH₂, N(H,alquila inferior), N(alquila inferior)₂, ou alquila inferior-C(O)-O-, em que alquila inferior é opcionalmente substituído com hidroxila, elemento halógeno, NH₂, N(H,alquila inferior), N(alquila inferior)₂ ou alcoxila inferior;

e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

Além disso, a invenção relaciona-se com um processo para a manufatura dos compostos mencionados anteriormente, preparados farmacêuticos que contêm esses compostos, bem como o uso destes compostos para a produção de preparados farmacêuticos.

Altos níveis de ácidos graxos livres (FFA) conduzem a um aumento da oxidação- β mitocondrial do fígado, que é crucial para efetuar a gliconeogênese eficiente. A oxidação mitocondrial dos FFA de cadeia longa requer a intervenção de palmitoiltransferases dependentes de carnitina ligadas por duas membranas (CPTs). A CPT1, a enzima da membrana mitocondrial externa, catalisa a formação de acilcarnitinas de cadeia longa. As isoformas CPT1 do fígado (L-CPT1) e do músculo (M-CPT1) são codificadas por dois genes diferentes e inibidas por malonil-CoA. O domínio N-ter da L-CPT1 confere sua sensibilidade mais baixa ao malonil-CoA. A CPT2, a enzima da membrana mitocondrial interna, reconverte as acilcarnitinas de cadeia longa em ésteres acil-CoA de cadeia longa. As acil-CoAs de cadeia longa são então β -oxidadas para acetil-CoA, o que ativa a carboxilase de piruvato e a gliconeogênese. De acordo com o mecanismo da ação descrito anteriormente, substâncias farmacologicamente ativas que inibem a L-CPT1 reduzem a β -oxidação do fígado, conseqüentemente, inibem a gliconeogênese e, conseqüentemente, neutralizam a hiperglicemia.

A presente invenção refere-se a novos compostos que inibem a atividade da transferase 1 de palmitoil de carnitina do fígado (L-CPT1). Os compostos da presente invenção podem ser usados como agentes farmacologicamente ativos que são de utilidade na prevenção e/ou tratamento de enfermidades que são moduladas por

inibidores de L-CPT1, particularmente enfermidades que estão relacionadas com hiperglicemia e/ou distúrbios de tolerância a glicose. Essas enfermidades incluem, por exemplo, diabetes e patologias associadas, diabetes mellitus não dependente de insulina (também chamada de diabetes do tipo II), obesidade, hipertensão, síndrome de resistência a insulina, síndrome metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermidade de gordura do fígado, aterosclerose, insuficiência congestiva cardíaca e insuficiência renal.

A não ser que de outro modo indicado, as definições seguintes são expostas para ilustrarem e definirem o significado e escopo dos vários termos usados para descrever a invenção neste contexto.

Neste relatório, o termo "inferior" é usado para significar um grupo que consiste de um a sete, preferentemente de um a quatro átomos de carbono.

O termo "elemento halógeno" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo; com o flúor, cloro e bromo sendo especialmente preferidos.

O termo "alquila", individualmente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático de cadeia ramificada ou normal, monovalente, saturado, de um a vinte átomos de carbono, preferentemente de um a dezesseis átomos de carbono, com maior preferência de um a dez átomos de carbono. Os grupos de alquila inferior tais como des-

critos adiante também são grupos de alquila preferidos. Os grupos de alquila podem ser opcionalmente substituídos com hidroxila, elemento halógeno, NH_2 , $\text{N}(\text{H}, \text{alquila inferior})$, $\text{N}(\text{alquila inferior})_2$ ou alcoxila inferior.

5 A não ser que especificamente mencionado, são preferidos os grupos de alquila não-substituídos.

O termo "alquila inferior", individualmente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de alquila monovalente de cadeia normal ou
10 remificada, de um a sete átomos de carbono, de preferência um a quatro átomos de carbono. Este termo é ainda exemplificado por radicais tais como metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, s-butil, t-butil e assemelhados. Os grupos de alquila inferior podem ser
15 opcionalmente substituídos com hidroxila, elemento halógeno, NH_2 , $\text{N}(\text{H}, \text{alquila inferior})$, $\text{N}(\text{alquila inferior})_2$ ou alcoxila inferior. A não ser que especificamente mencionado, preferem-se os grupos alquila inferior não-substituídos.

20 O termo "fluoro-alquila inferior" refere-se aos grupos de alquila inferior que são mono- ou multiplamente substituídos com flúor. Exemplos de grupos de fluoro-alquila inferior são, por exemplo, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CF_3CH_2 , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ e $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2$.

25 O termo "amino", individualmente ou em combinação, significa um grupo amino primário, secundário ou terciário ligado por meio do átomo de nitrogê-

nio, com o grupo de amino secundário carreador de um substituinte de alquila ou cicloalquila e o grupo de amino terciário carreando dois substituintes de alquila ou cicloalquila similares ou diferentes ou os dois substituintes de nitrogênio em conjunto formando um anel, tal como, por exemplo, -NH₂, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, pirrolidin-1-il ou piperidina, e assemelhados.

O termo "cicloalquila" refere-se a um radical carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, preferentemente 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ou cicloexil.

O termo "alcoxila" refere-se ao grupo R'-O-, em que R' é um alquila. O termo "alcoxila inferior" refere-se ao grupo R'-O-, em que R' é um alquila inferior.

O termo "tio-alcoxila" refere-se ao grupo R'-S-, em que R' é um alquila. O termo "tio-alcoxila inferior" refere-se ao grupo R'-S-, em que R' é um alquila inferior.

O termo "fluoro-alcoxila inferior" refere-se ao grupo R''-O-, em que R'' é fluoro-alquila inferior. Exemplos de grupos de fluoro-alcoxila inferior são por exemplo, CFH₂-O, CF₂H-O, CF₃-O, CF₃CH₂-O, CF₃(CH₂)₂-O, (CF₃)₂CH-O, e CF₂H-CF₂-O.

O termo "alquileno" refere-se a um grupo de hidrocarbonetos alifáticos saturados bivalentes de cadeia normal ou ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente 1 a 16 átomos de carbono, com maior preferência até 10 átomos de carbono. Grupos de alquilenos inferiores tais como descritos adiante também são grupos de alquilenos preferidos. O termo "alquilenos inferiores" refere-se a um grupo de hidrocarbonetos alifáticos saturados bivalentes de cadeia normal ou ramificada de 1 a 7, preferentemente 1 a 6 ou 3 a 6 átomos de carbono. São preferidos os grupos de alquilenos de cadeia normal ou de alquilenos inferiores.

O termo "arila", individualmente ou em combinação, refere-se ao grupo de fenil ou naftil, preferentemente ao grupo de fenil, que pode ser opcionalmente substituído por 1 a 5, preferentemente 1 a 3, substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de elemento halógeno, ciano, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior, alquila inferior-C(O), alquila inferior-C(O)-NH, alquila inferior-C(O)-N(alquila inferior), alquila inferior-S(O)₂, NH₂-S(O)₂, N(H,alquila inferior)-S(O)₂ ou N(alquila inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H,alquila inferior)-C(O), N(alquila inferior)₂-C(O), alcoxila inferior-C(O) ou heteroaril que é opcionalmente substituído com alquila inferior, elemento halógeno, tio-alcoxila inferior, ou fluoro-alquila inferior, em que alquila inferior é opcional-

mente substituído com hidroxila, NH_2 , $\text{N}(\text{H}, \text{alquila inferior})$ ou $\text{N}(\text{alquila inferior})_2$. Outros substituintes possíveis compreendem, por exemplo, hidroxila, amino, carboxila, NO_2 , dioxo-alquilenos inferior (formando, por exemplo, um grupo de benzodioxil), alquilcarboniloxi inferior, cicloalquila e feniloxila. Os substituintes preferidos são constituídos por elemento halógeno, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior e fluoro-alcoxila inferior.

10 O termo "heteroarila" refere-se a um anel monocíclico de 5 a 6 elementos aromáticos ou anel bicíclico de 9 a 10 elementos que pode compreender 1, 2 ou 3 átomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre, tais como furil, piridinil, 15 piridazinil, pirimidinil, pirazinil, tienil, isoxazolil, oxazolil, oxadiazolil, imidazolil, pirrolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, tiazolil, isotiazolil, 1,2,3-tiadiazolil, benzoimidazolil, indolil, indazolil, benzoisotiazolil, benzoxazolil e 20 benzoisoxazolil. Grupos de heteroaril preferidos são tiofenil, isoxazolil, pirimidinil e pirazolil. Um grupo de heteroarila pode ter um padrão de substituição tal como descrito anteriormente em conexão com o termo "arila". Um heteroarila pode ser preferentemente 25 substituído com um heteroarila que é opcionalmente substituído com 1 a 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila inferior, fluoro-alquila inferior e tio-alquila inferior.

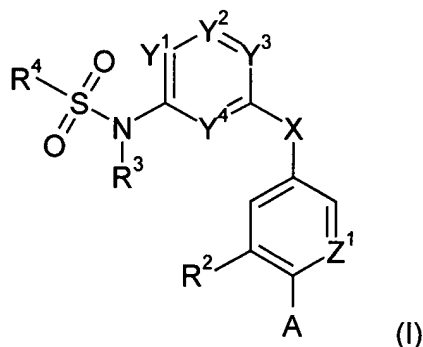
O termo "grupo retirante" refere-se a um grupo que pode ser deslocado por um nucleófilo (por exemplo, uma amina secundária). Esses grupos retirantes são conhecidos na técnica e podem ser, por exemplo, elemento halógeno, preferentemente Cl.

Os compostos da fórmula (I) podem formar sais farmacologicamente aceitáveis com bases. Exemplos desses sais são sais alcalinos, alcalino-terrosos e de amônio, tais como por exemplo, sal de Na-, K-, Ca- e trimetilamônio.

O termo "ésteres farmacologicamente aceitáveis" abrange os derivados dos compostos da fórmula (I), em que um grupo carboxila foi convertido para um éster. Alquila inferior, hidroxila alquila inferior, alcóxila inferior-alquila inferior, amino-alquila inferior, mono- ou di-alquila inferior-amino-alquila inferior, morfolino-alquila inferior, pirrolidino-alquila inferior, piperidino-alquila inferior, piperazino-alquila inferior, alquila inferior-piperazino-alquila inferior e aralquil ésteres são exemplos de ésteres adequados. Os ésteres de metil, etil, propil, butil e benzil são os ésteres preferidos. Além disso, o termo "ésteres farmacologicamente aceitáveis" abrange compostos da fórmula (I) em que grupos hidroxila foram convertidos para os ésteres correspondentes com ácidos inorgânicos ou orgânicos tais como, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, áci-

do tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e assemelhados, que são não-tóxicos para organismos vivos.

Em detalhe, a presente invenção refere-se a novos compostos da fórmula (I)



em que

- A é $-C(O)OR^1$ ou é selecionado a partir do grupo que consiste de tetrazol-5-il, 5-tioxo-4,5-diidro-
10 [1,2,4]oxadiazol-3-il, 2-oxo-2,3-diidro-
[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il e 5-oxo-4,5-diidro-
[1,2,4]oxadiazol-3-il;
- X é $-N(R^5)C(O)-$ ou $-C(O)N(R^5)-$;
- Y^1 é N ou $C(R^6)$;
- 15 Y^2 é N ou $C(R^7)$;
- Y^3 é N ou C(H);
- Y^4 é N ou $C(R^8)$;
- Z^1 é N ou $C(R^9)$;
- R^1 é hidrogênio ou alquila inferior;
- 20 R^2 é hidrogênio, elemento halógeno, hidroxila, ciano, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxi-

la inferior, fluoro-alcoxila inferior; NH_2 ,
 $\text{N}(\text{H}, \text{alquila inferior})$, $\text{N}(\text{alquila inferior})_2$, ou
alquila inferior-C(O)-O-, em que alquila inferior
é opcionalmente substituído com hidroxila, elemen-
5 to halógeno, NH_2 , $\text{N}(\text{H}, \text{alquila inferior})$, $\text{N}(\text{alquila inferior})_2$ ou alcoxila inferior;

R^3 é hidrogênio, alquila inferior ou alcoxila inferior-alquila inferior;

R^4 é arila ou heteroarila; arila ou heteroarila esse
10 que é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de elemento halógeno, ciano, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior, alquila inferior-C(O), alquila inferior-C(O)-NH, alquila inferior-C(O)-N(alquila inferior), alquila inferior-S(O)₂, NH_2 -S(O)₂, $\text{N}(\text{H}, \text{alquila inferior})$ -S(O)₂ ou $\text{N}(\text{alquila inferior})_2$ -S(O)₂, NH_2 -C(O), $\text{N}(\text{H}, \text{alquila inferior})$ -C(O), $\text{N}(\text{alquila inferior})_2$ -C(O), alcoxila inferior-C(O) ou heteroarila que é opcionalmen-
15 te substituído com alquila inferior, elemento halógeno, tio-alcoxila inferior, ou fluoro-alquila inferior,

em que alquila inferior é opcionalmente substituído com hidroxila, NH_2 , $\text{N}(\text{H}, \text{alquila inferior})$ ou
25 $\text{N}(\text{alquila inferior})_2$;

R⁵ é hidrogênio, alquila inferior ou alcoxila inferior-alquila inferior;

R⁶, R⁷ e R⁸ independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, elemento halógeno, hidroxila, ciano, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior; NH₂, N(H,alquila inferior), N(alquila inferior)₂, ou alquila inferior-C(O)-O-, em que alquila inferior é opcionalmente substituído com hidroxila, elemento halógeno, NH₂, N(H,alquila inferior), N(alquila inferior)₂ e alcoxila inferior;

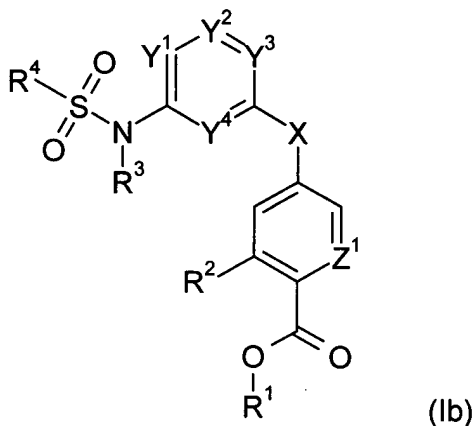
R⁹ é hidrogênio, elemento halógeno, hidroxila, ciano, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior; NH₂, N(H,alquila inferior), N(alquila inferior)₂, ou alquila inferior-C(O)-O-, em que alquila inferior é opcionalmente substituído com hidroxila, elemento halógeno, NH₂, N(H,alquila inferior), N(alquila inferior)₂ ou alcoxila inferior;

e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula (I) são individualmente preferidos e seus sais fisiologicamente aceitáveis são individualmente preferidos e os seus ésteres farmacologicamente aceitáveis são individualmente aceitáveis, com os compostos da fórmula (I) sendo particularmente preferidos.

Os compostos da fórmula (I) podem ser dotados de um ou mais átomos C assimétricos e podem, portanto, existir na forma de uma mistura enantiomérica, mistura de estereoisômeros ou como
5 compostos opticamente puros.

Os compostos preferidos da fórmula (I) são aqueles em que A é C(O)OR¹ e R¹ é tal como descrito anteriormente. Estes compostos preferidos podem ser caracterizados pela seguinte fórmula (Ib):



10

em que

X é -N(R⁵)C(O)- ou -C(O)N(R⁵)-;

Y¹ é N ou C(R⁶);

Y² é N ou C(R⁷);

15 Y³ é N ou C(H);

Y⁴ é N ou C(R⁸);

Z¹ é N ou C(R⁹);

R¹ é hidrogênio ou alquila inferior;

R² é hidrogênio, elemento halógeno, hidroxila, ciano,

20

alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxi-

la inferior, fluoro-alcoxila inferior; NH_2 ,
 $\text{N}(\text{H}, \text{alquila inferior})$, $\text{N}(\text{alquila inferior})_2$, ou
alquila inferior- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, em que alquila inferior
é opcionalmente substituído com hidroxila, elemen-
5 to halógeno, NH_2 , $\text{N}(\text{H}, \text{alquila inferior})$, $\text{N}(\text{alquila}$
 $\text{inferior})_2$ ou alcoxila inferior;

R^3 é hidrogênio, alquila inferior ou alcoxila inferi-
or-alquila inferior;

R^4 é arila ou heteroarila, arila ou heteroarila esse
10 que é opcionalmente substituído com de 1 a 3 subs-
tituintes selecionados independentemente a partir
do grupo que consiste de elemento halógeno, ciano,
alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila
inferior, fluoro-alcoxila inferior, alquila in-
15 ferior- $\text{C}(\text{O})$, alquila inferior- $\text{C}(\text{O})-\text{NH}$, alquila in-
ferior- $\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{alquila inferior})$, alquila inferior-
 $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{NH}_2-\text{S}(\text{O})_2$, $\text{N}(\text{H}, \text{alquila inferior})-\text{S}(\text{O})_2$ or
 $\text{N}(\text{alquila inferior})_2-\text{S}(\text{O})_2$, $\text{NH}_2-\text{C}(\text{O})$, $\text{N}(\text{H}, \text{alquila}$
inferior)- $\text{C}(\text{O})$, $\text{N}(\text{alquila inferior})_2-\text{C}(\text{O})$, alcoxila
20 la inferior- $\text{C}(\text{O})$ ou heteroarila que é opcionalmen-
te substituído com alquila inferior, elemento ha-
lógeno, tio-alcoxila inferior, ou fluoro-alquila
inferior,
em que alquila inferior é opcionalmente substituí-
do com hidroxila, NH_2 , $\text{N}(\text{H}, \text{alquila inferior})$ ou
25 $\text{N}(\text{alquila inferior})_2$;

R⁵ é hidrogênio, alquila inferior ou alcoxila inferior-alquila inferior;

R⁶, R⁷ e R⁸ independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, elemento halógeno, hidroxila, ciano, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior; NH₂, N(H,alquila inferior), N(alquila inferior)₂, ou alquila inferior-C(O)-O-, em que alquila inferior é opcionalmente substituído com hidroxila, elemento halógeno, NH₂, N(H,alquila inferior), N(alquila inferior)₂ e alcoxila inferior;

R⁹ é hidrogênio, elemento halógeno, hidroxila, ciano, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior; NH₂, N(H,alquila inferior), N(alquila inferior)₂, ou alquila inferior-C(O)-O-, em que alquila inferior é opcionalmente substituído com hidroxila, elemento halógeno, NH₂, N(H,alquila inferior), N(alquila inferior)₂ ou alcoxila inferior;

e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

Quando se faz referência neste texto aos compostos da fórmula (I), isto inclui uma referência às fórmulas (Ia) e (Ib).

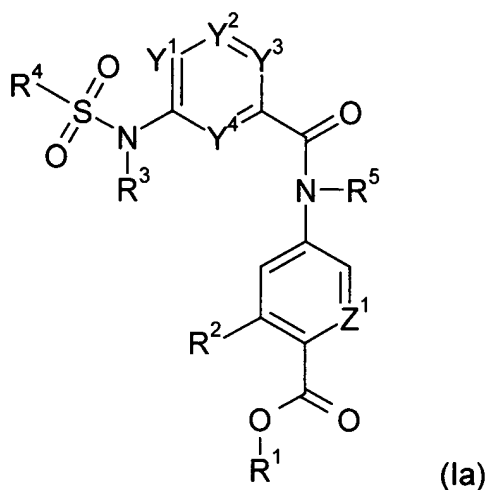
Os compostos preferidos da fórmula (I) tal como descrita anteriormente são aqueles em que R¹ é hidrogênio. Outros compostos preferidos são aqueles em

que R^2 é hidrogênio, elemento halógeno ou alcoxila inferior, com maior preferência em que R^2 é hidrogênio. Outros compostos preferidos da fórmula (I) tal como descrita anteriormente são aqueles em que R^3 é
5 hidrogênio.

Uma outra concretização preferida da presente invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) tal como descrita anteriormente, em que R^4 é fenil que é opcionalmente substituído com de 1 a 3
10 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de elemento halógeno, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior e fluoro-alcoxila inferior, ou R^4 é tiofenil que é substituído com um heteroarila selecionado a partir do grupo que consiste
15 de isoxazolil, pirimidinil e pirazolil, heteroarila esse que é opcionalmente substituído com de 1 a 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila inferior, fluoro-alquila inferior e tio-alcoxila inferior, ou R^4 é naftalinil. De maior
20 preferência são os compostos tais como descritos anteriormente, em que R^4 é fenil que é substituído com de 1 a 2 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de elemento halógeno e alcoxila inferior. Ainda com maior preferência, R^4 é
25 3-cloro-fenil, 3,4-dicloro-fenil, 3,5-dicloro-fenil ou 5-cloro-2-metoxi-fenil.

Uma outra concretização preferida da presente invenção está relacionada com compostos da

fórmula (I) tal como descrita anteriormente, em que X é $-C(O)N(R^5)-$ e R^5 é tal como definido anteriormente. Esses compostos são caracterizados pela fórmula (Ia)



5 Nesses compostos, R^5 preferentemente é hidrogênio.

Outros compostos preferidos da fórmula (I) da presente invenção são aqueles em que Y^1 é $C(R^6)$ e R^6 é tal como definido anteriormente. Preferentemente, R^6 é hidrogênio, elemento halógeno ou alcoxila inferior,
10 com maior preferência R^6 é hidrogênio, cloro ou metoxila. Outros compostos preferidos da presente invenção são aqueles em que Y^2 é $C(R^7)$ e R^7 é tal como definido anteriormente. Preferentemente, R^7 é hidrogênio ou alcoxila inferior, com maior preferência
15 R^7 é hidrogênio ou metoxila.

Além disso, são preferidos aqueles compostos de acordo com a fórmula (I) tal como descrita anteriormente em que Y^3 é $C(H)$. Outros compostos preferidos da fórmula (I) são aqueles em que Y^4 é $C(R^8)$
20 e R^8 é tal como definido anteriormente, com

particularidade aqueles em que R^8 é hidrogênio. São igualmente preferidos os compostos da fórmula (I) tal como descrita anteriormente, em que Z^1 é N ou $C(R^9)$ e R^9 é hidrogênio, elemento halógeno ou alcoxila inferior, especialmente aqueles em que Z^1 é $C(R^9)$ e R^9 é hidrogênio.

Com particularidade, os compostos preferidos são os compostos da fórmula (I) descritos nos exemplos como compostos individuais bem como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos preferidos da fórmula (I) são aqueles selecionados a partir do grupo que consiste de:

- Ácido 4-(3-benzenossulfonilamino-benzoilamino)-benzóico
15 Ácido 4-[3-(4-metoxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(3-fluoro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(naftaleno-2-sulfonilamino)-benzoilamino]-
20 benzóico,
Ácido 4-[3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(2-metoxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,
25 Ácido 4-[3-(3-metoxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(2-fluoro-benzenossulfonilamino)-

- benzoilamino]-benzónico,
Ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzónico,
Ácido 4-[3-(3-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-
5 benzoilamino]-benzónico,
Ácido 4-[3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzónico,
Ácido 4-[3-(5-cloro-2-metoxi-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzónico,
10 Ácido 4-[3-(3-difluorometoxi-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzónico,
Ácido 4-[3-(5-isoxazol-3-il-tiofeno-2-sulfonilamino)-
benzoilamino]-benzónico,
Ácido 4-{3-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofeno-
15 2-sulfonilamino]-benzoilamino}-benzónico,
Ácido 4-{3-[5-(2-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-
il)-tiofeno-2-sulfonilamino]-benzoilamino}-benzónico,
Ácido 2-metoxi-4-[3-(3-trifluorometil-
benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzónico,
20 Ácido 4-[3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-2-metoxi-benzónico,
Ácido 4-[3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-2-metoxi-benzónico,
Ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-
25 benzoilamino]-2-metoxi-benzónico,
Ácido 4-[4-Cloro-3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzónico,
Ácido 4-[4-cloro-3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-

- benzoilamino]-benzónico,
- Ácido 4-[4-cloro-3-(3-trifluorometil-
benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzónico,
- Ácido 4-[4-cloro-3-(3-trifluorometoxi-
5 benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzónico,
- Ácido 4-[4-cloro-3-(5-cloro-2-metoxi-
benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzónico,
- Ácido 4-[4-cloro-3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzónico,
- 10 Ácido 4-[4-cloro-3-(benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzónico,
- Ácido 4-[4-cloro-3-(2,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzónico,
- Ácido 4-[4-cloro-3-(3-fluoro-benzenossulfonilamino)-
15 benzoilamino]-benzónico,
- Ácido 4-[4-cloro-3-(2,5-dimetoxi-
benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzónico,
- Ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-4,5-
dimetoxi-benzoilamino]-benzónico,
- 20 Ácido 4-[3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-4,5-
dimetoxi-benzoilamino]-benzónico,
- Ácido 4-[3,4-dimetoxi-5-(3-trifluorometil-
benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzónico,
- Ácido 4-[3-(5-cloro-2-metoxi-benzenossulfonilamino)-
25 4,5-dimetoxi-benzoilamino]-benzónico,
- Ácido 4-[3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-4,5-
dimetoxi-benzoilamino]-benzónico,
- Ácido 4-[3-(benzenossulfonilamino)-4,5-dimetoxi-

benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(2,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-4,5-
dimetoxi-benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-
5 benzoilamino]-2-fluoro-benzóico, e
Ácido 5-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-piridino-2-carboxílico,
e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

Compostos particularmente preferidos da
10 fórmula (I) são aqueles selecionados a partir do grupo
que consiste de:

Ácido 4-[3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-
15 benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(5-cloro-2-metoxi-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,
20 Ácido 4-[4-cloro-3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[4-cloro-3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[4-cloro-3-(5-cloro-2-metoxi-
25 benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-4,5-
dimetoxi-benzoilamino]-benzóico, e
Ácido 4-[3-(5-cloro-2-metoxi-benzenossulfonilamino)-

4,5-dimetoxi-benzoilamino]-benzóico,
e os seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis.

Outros compostos da fórmula (I) preferidos
são aqueles seleccionados a partir do grupo que consiste
5 de:

3-(3-Cloro-benzenossulfonilamino)-[4-(tetrazol-5-il)-
fenil]-benzamida,

3-(5-Cloro-2-metoxi-benzenossulfonilamino)-[4-
(tetrazol-5-il)-fenil]-benzamida,

10 3-(5-Cloro-2-metoxi-benzenossulfonilamino)-N-[4-(5-
tioxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-
benzamida,

3-(5-Cloro-2-metoxi-benzenossulfonilamino)-N-[4-(2-oxo-
2,3-diidro-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)-fenil]-
15 benzamida,

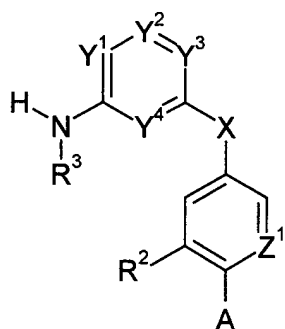
3-(5-Cloro-2-metoxi-benzenossulfonilamino)-N-[4-(5-oxo-
4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-benzamida,

e os seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis.

Será apreciado que os compostos de acordo
20 com a fórmula geral (I) nesta invenção podem ser
derivados nos grupos funcionais para proporcionarem
derivados que são capazes de conversão de volta ao
composto de origem *in vivo*.

A invenção refere-se ainda a um processo
25 para a manufatura de compostos de fórmula (I) tal como
definida anteriormente, processo esse que compreende:

a) fazer reagir um composto da fórmula (II)

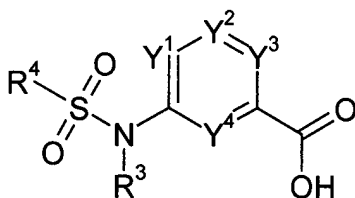


(II)

com um composto LG-S(O)₂-R⁴,
em que R², R³, R⁴, A, X, Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Z¹ são tais
5 como definidos anteriormente e LG é um grupo retirante
(tal como, por exemplo, elemento halógeno,
preferentemente Cl),

ou

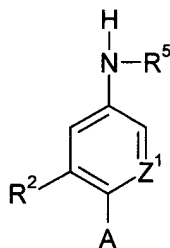
b) fazer reagir um composto da fórmula (III)



(III)

10

com um composto da fórmula (IV)

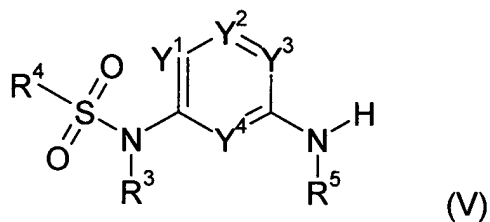


(IV)

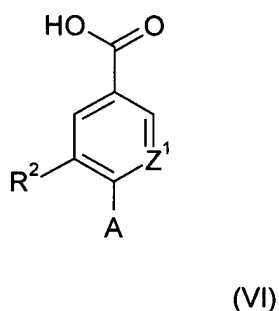
em que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, X, Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Z^1 são tais como definidos anteriormente,

ou

c) fazer reagir um composto da fórmula (V)



com um composto da fórmula (VI)



em que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A, X, Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 e Z^1 são tais como definidos anteriormente.

10 A reação de um composto da fórmula (II) com um composto $LG-S(O)_2-R^4$ pode ser realizada sob condições amplamente conhecidas daqueles versados na técnica. Essas reações de um composto da fórmula (II) podem ser convenientemente realizadas, por exemplo,

15 pela mistura de um composto da fórmula (II) com um composto $LG-S(O)_2-R^4$ em diclorometano sob temperatura ambiente na presença de uma base, tal como, por exemplo, piridina. Alternativamente, reações de um composto da fórmula (II) podem ser realizadas por

aquecimento deste último com um composto $LG-S(O)_2-R^4$ em tolueno sob temperatura de refluxo, opcionalmente na presença de uma base, tal como, por exemplo, trietilamina. O grupo retirante apropriado pode ser, por exemplo, cloro.

A reação de um composto da fórmula (III) com um composto da fórmula (IV) pode ser realizada sob condições amplamente conhecidas daqueles versados na técnica. Essas reações de um composto da fórmula (II) podem ser realizadas convenientemente, por exemplo, pela mistura de um composto da fórmula (III) com um composto da fórmula (IV) em dimetilformamida na presença de uma base, tal como, por exemplo, diisopropiletilamina, e um agente de condensação. Agentes de condensação apropriados podem ser, por exemplo, O-(7-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio-tetrafluoroborato (TBTU), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio-hexafluorofosfato (HATU) ou outros amplamente conhecidos daqueles versados na técnica.

A reação de um composto da fórmula (V) com um composto da fórmula (VI) pode ser realizada sob condições amplamente conhecidas daqueles versados na técnica. Essas reações de um composto da fórmula (II) podem ser realizadas convenientemente, por exemplo, pela mistura de um composto da fórmula (V) com um composto da fórmula (VI) em dimetilformamida na

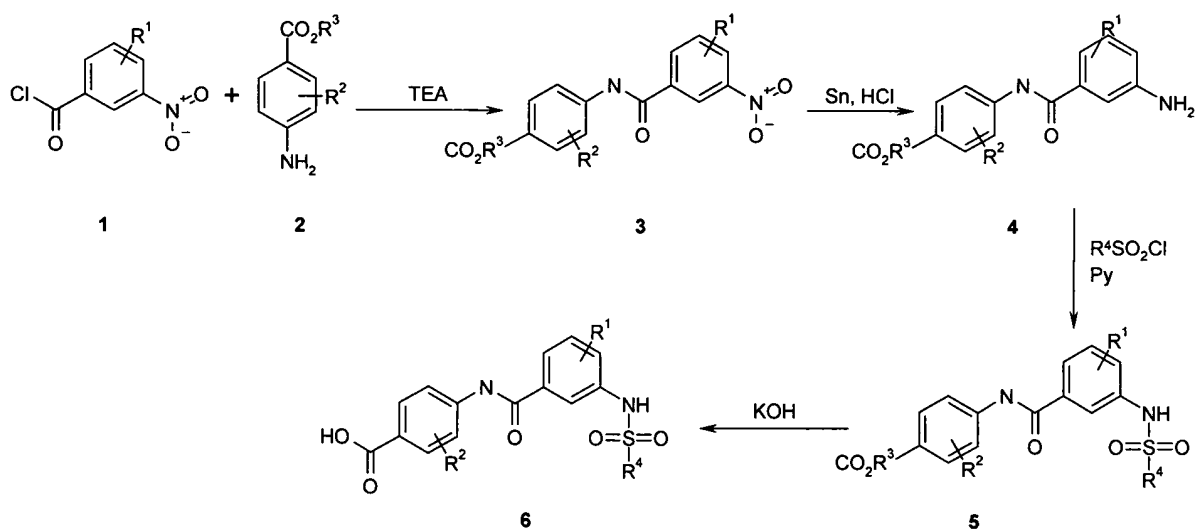
presença de uma base, tal como, por exemplo, diisopropiletilamina, e um agente de condensação. Agentes de condensação apropriados podem ser, por exemplo, TBTU, HATU ou outros amplamente conhecidos
5 daqueles versados na técnica.

A presente invenção também se relaciona com compostos da fórmula (I) tal como definida anteriormente, quando preparados por meio de um processo tal como descrito anteriormente.

10 Os compostos das fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) e (VI) podem ser preparados por meio de métodos conhecidos na técnica tais como descritos adiante. A não ser que de outro modo indicado, os substituintes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X, m e n são tais como
15 descritos anteriormente.

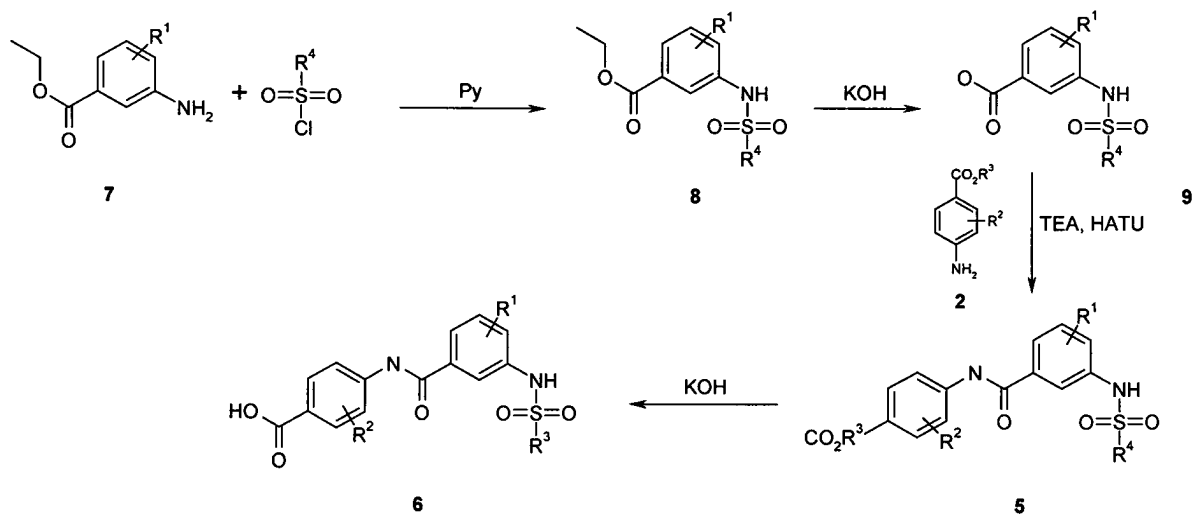
Os esquemas 1, 2 e 3 seguintes ilustram os métodos de preparação dos compostos da presente invenção. A não ser que de outro modo especificado, todos os produtos de partida e intermediários encontram-se
20 disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por meio de métodos conhecidos na técnica ou por métodos análogos.

Esquema 1:



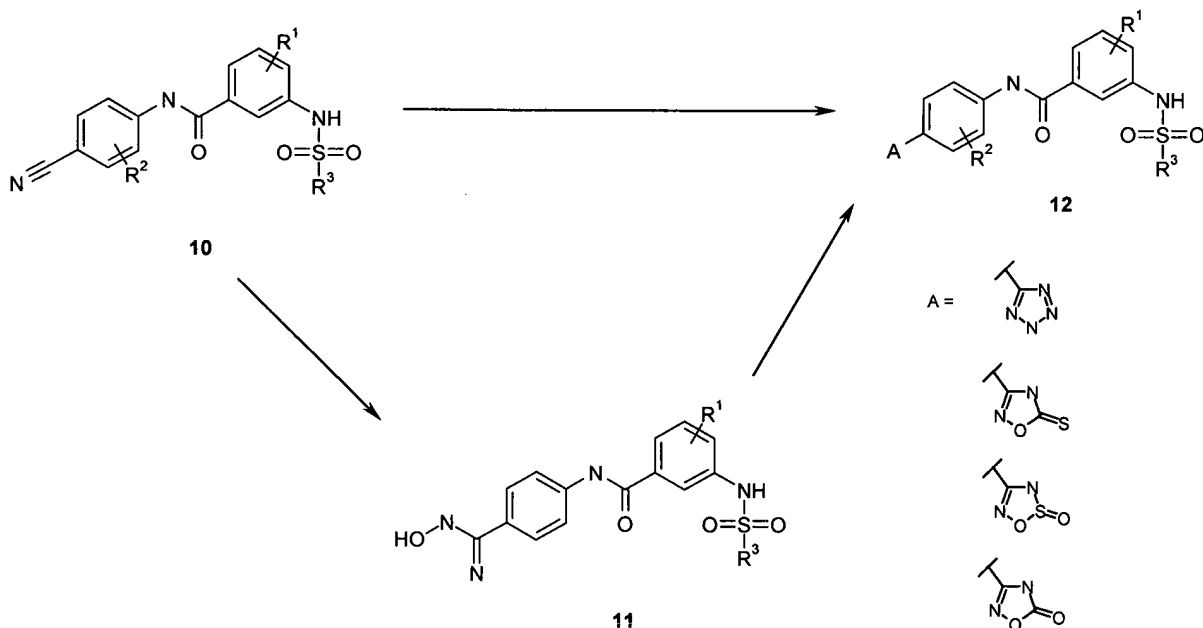
Os compostos da formula geral **6** podem ser preparados por meio de hidrólise dos correspondents ésteres **5**. Estes podem ser conseguidos pela reação de um etil éster de ácido a 4-(3-amino-benzoilamino)-benzóico genérico **4** com um cloreto de sulfonil, de acordo com métodos conhecidos. Etil ésteres de ácido 4-(3-Amino-benzoilamino)-benzóico **4** podem ser gerados pela redução dos correspondentes compostos nitro **3**, os quais são gerados pela reação dos cloretos de 3-nitro-benzoil **1** com um etil éster de ácido 4-amino-benzóico genérico **2**.

Esquema 2:



Alternativamente, ésteres da fórmula geral 5 podem ser gerados por meio da reação de ácidos 3-benzenossulfonilamino-benzóicos 9 com um etil éster de ácido 4-amino-benzóico genérico 2. Os ácidos 3-benzenossulfonilamino-benzóicos 9 são obtidos por hidrólise dos correspondents ésteres 8, produzidos por reação dos etil ésteres de ácido 3-amino-benzóico 7 com um cloreto de sulfonil na presença de piridina.

Esquema 3:



Compostos da fórmula geral **12**, em que A é selecionado a partir do grupo que consiste de 1H-tetrazol-2-il, 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-ona, 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-tiona ou 3H-[1,2,3,5]oxatiazol-4-il-2-óxido, podem ser preparados partindo-se de compostos da fórmula geral **10**, que podem ser preparados em analogia aos esquemas 1 e 2 anteriores. Os compostos da fórmula geral **10** podem ser levados a reagir com uma fonte de azida, tal como, por exemplo, azida de amônio ou azida de estanho, sob temperaturas entre 20°C e 200°C para gerar compostos da fórmula **12** em que A é 1H-tetrazol-2-il. Compostos da fórmula geral **10** podem ser convertidos por reação com hidroxilamina para as correspondentes hidroxiamidinas da fórmula geral **11**, que podem ser então levadas a reagir com derivados de ácido clorofórmico para gerar compostos da

fórmula geral **12** em que A é -[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-
ona. A reação dos compostos da fórmula geral **11** com
1,1'-tiocarbonildiimidazol sob condições básicas gera
compostos da fórmula geral **12** em que A é 4H-
5 [1,2,4]oxadiazol-3-il-5-tiona. Alternativamente, rea-
ção de compostos da fórmula geral **11** com cloreto de ti-
onil gera compostos da fórmula geral **12** em que A é 3H-
[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il-2-óxido.

Os compostos da fórmula (I) podem formar
10 sais com bases fisiologicamente compatíveis. Exemplos
desses sais compreendem sais alcalinos, alcalino-
terrosos e de amônio, tais como, por exemplo, sal de
Na-, K-, Ca- e trimetilamônio. Um método para formar
esse sal é, por exemplo, por adição de 1/n equivalentes
15 de um sal básico, tal como, por exemplo, $M(OH)_n$, em que
M = metal ou cátion de amônio e n = número de ânions de
hidróxido, a uma solução do composto em um solvente a-
dequado (por exemplo, etanol, mistura de etanol-água,
mistura de tetraidrofurano-água) e para remover o sol-
20 vente por evaporação ou liofilização.

A conversão dos compostos da fórmula (I)
em esters farmacologicamente aceitáveis pode ser reali-
zada, por exemplo, por tratamento de um grupo carboxila
adequado presente na molécula com um álcool adequado
25 utilizando, por exemplo, um reagente de condensação,
tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris
(dimetilamino)fosfônio (BOP), N,N-diciloexilcarbodi-
imida (DCC), cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-

etilcarbodiimida (EDCI) ou O-(1,2-diidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetra-metilurônio-tetrafluorborato (TPTU). Além disso, ésteres farmacologicamente aceitáveis podem ser preparados por tratamento de um grupo hidroxila adequado presente na molécula com um ácido adequado, opcionalmente ou se necessário na presença de um agente de condensação tal como se descreveu anteriormente.

Na medida em que a sua preparação não se encontra descrita nos exemplos, os compostos da fórmula (I) bem como todos os produtos intermediários podem ser preparados de acordo com métodos análogos ou de acordo com os métodos expostos anteriormente. Materiais de partida encontram-se disponíveis comercialmente, são conhecidos na técnica ou podem ser preparados por meio de métodos conhecidos na técnica ou em analogia aos mesmos.

Tal como se descreveu anteriormente, constatou-se que os novos compostos da presente invenção inibem a atividade da transferase 1 de palmitoil de carnitina do fígado (L-CPT1). Os compostos da presente invenção podem, portanto, ser usados no tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que são moduladas por inibidores de L-CPT1, particularmente enfermidades que estão relacionadas com hiperglicemia e/ou distúrbios de tolerância a glicose. Essas enfermidades incluem, por exemplo, diabetes e patologias associadas, diabetes mellitus não dependente de insulina, obesidade, hipertensão

são, síndrome de resistência a insulina, síndrome metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermidade de gordura do fígado, aterosclerose, insuficiência congestiva cardíaca e insuficiência renal.

5 A invenção, portanto, também se relaciona com composições farmacêuticas que compreendem um composto tal como definido anteriormente e um carreador e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

De forma assemelhada, a invenção abrange
10 compostos tais como descritos anteriormente para o uso como substâncias terapêuticamente ativas, especialmente como substâncias terapêuticamente ativas para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que são moduladas por inibidores de L-CPT1, particularmente
15 como substâncias terapêuticamente ativas para o tratamento e/ou profilaxia de hiperglicemia, distúrbios de tolerância a glicose, diabetes e patologias associadas, diabetes mellitus não-dependente de insulina, obesidade, hipertensão, síndrome de resistência a insuli-
20 na, síndrome metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermidade de gordura do fígado, aterosclerose, deficiência congestiva cardíaca e deficiência renal.

De acordo com uma outra concretização
25 preferida, a invenção refere-se a um método para o tratamento terapêutico e/ou profilático de enfermidades que são moduladas por inibidores de L-CPT1, particularmente para o tratamento terapêutico e/ou

profilático de hiperglicemia, distúrbios de tolerância a glicose, diabetes e patologias associadas, diabetes mellitus não-dependente de insulina, obesidade, hipertensão, síndrome de resistência a insulina, 5 síndrome metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermidade de gordura do fígado, aterosclerose, deficiência congestiva cardíaca e deficiência renal, método esse que compreende administrar um composto tal como definido anteriormente 10 a um ser humano ou animal.

A invenção também abrange a utilização de compostos tais como definidos anteriormente para o tratamento terapêutico e/ou profilático de enfermidades que são moduladas por inibidores de L-CPT1, 15 particularmente para o tratamento terapêutico e/ou profilático de hiperglicemia, distúrbios de tolerância a glicose, diabetes e patologias associadas, diabetes mellitus não-dependente de insulina, obesidade, hipertensão, síndrome de resistência a insulina, síndrome 20 metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermidade de gordura do fígado, aterosclerose, deficiência congestiva cardíaca e deficiência renal.

A invenção também se refere à utilização dos compostos descritos anteriormente para a preparação 25 de medicamentos para o tratamento terapêutico e/ou profilático de enfermidades que são moduladas por inibidores de L-CPT1, particularmente para o tratamento terapêutico e/ou profilático de hiperglicemia, distúr-

bios de tolerância a glicose, diabetes e patologias associadas, diabetes mellitus não-dependente de insulina, obesidade, hipertensão, síndrome de resistência a insulina, síndrome metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermidade de gordura do fígado, aterosclerose, deficiência congestiva cardíaca e deficiência renal. Esses medicamentos compreendem um composto tal como descrito anteriormente.

10 Prevenção e/ou tratamento de hiperglicemia e de non insulin dependent diabetes mellitus não dependente de insulina é a indicação preferida.

Os testes seguintes foram realizados com a finalidade de se determinar a atividade dos compostos da presente invenção. Informação antecedente nos ensaios realizados pode ser encontrada em: Jackson *et al.*, 1999, *Biochem. J.* 341, 483-489 e Jackson *et al.*, 2000, *J. Biol. Chem.* 275, 19560-19566.

Fígado e músculo CPT1 cDNAs humano e CPT2 cDNA de rato foram subclonados em pGAPZB ou pGAPZA, respectivamente. Estes plasmídios foram usados para transformar a variedade *P. pastoris* X-33 por meio de eletroporação depois de preparação de células eletrocompetentes. Selecionaram-se clones de alto número de cópias onde necessário utilizando-se 0,5 ou 1 mg/ml de Zeocin. Induziram-se culturas para medições de atividade durante 16 horas em meio YPD (extrato de fermento

a 1%, peptona a 2%, glicose a 2%). Prepararam-se extratos de células brutas por despedaçamento das células com contas de vidro ou French Press, na dependência das dimensões de fermentador. Depois de centrifugação, os
5 extratos isentos de células foram novamente colocados em suspensão em amortecedor de dissolução de células (50 mM Tris, pH 7,4, 100 mM KCl, 1mM EDTA) na presença de um coquetel inibidor de protease antes de formação de alíquotas e congelamento a -20°C.

10 A atividade de CPT foi medida utilizando-se um ensaio espectrofotométrico utilizando-se ácido 5,5'-ditio-*bis*-(2-nitrobenzóico) (DTNB), também chamado de reagente de Ellman. O HS-CoA liberou a formação de acilcarnitina a partir de carnitina (500 µM) e palmito-
15 il-CoA (80 µM) DTNB reduzido (300 µM) formando ácido 5-mercapto-(2-nitrobenzóico) que se absorveu a 410 nm com uma extinção de coeficiente molar de 13600 M⁻¹.cm⁻¹. O amortecedor de ensaio continha 120 mM KCl, 25 mM Tris, pH 7,4, 1 mM EDTA. Este ensaio foi usado para a iden-
20 tificação de inibidores seletivos da isoforma CPT1 do fígado contra isoformas CPT1 e CPT2 do músculo.

Preferentemente, os compostos de acordo com a formula (I) são dotados de um valor IC₅₀ inferior a 10 µM, preferentemente 10 nM a 10 µM, com maior pre-
25 ferência 10 nM a 5 µM. A tabela seguinte mostra dados para alguns exemplos.

Exemplo	Inibição de L-CPT1
---------	--------------------

	IC ₅₀ [μmol/l]
5	0,1922
21	0,1526
32	0,8805

Proporciona-se igualmente um método de resguardo para um composto que modula atividade de CPT1, que compreende proporcionar extratos isentos de células a partir de células expressoras de CPT1, contactar o dito composto com CPT1 no dito extrato, e medir a liberação de HS-CoA por CPT1 na presença de carnitina, palmitoil-CoA e um reagente que produz um sinal identificável na presença de tióis.

Esse reagente poderá ser qualquer reagente que produza fluorescência na presença de tióis. Esse reagente poderá ser selecionado a partir do grupo que consiste de monobromobimano (mBrB), 7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazol-4-sulfonato de amônio (SBD-F), 7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazol-4-sulfonamida de amônio (ABD-F), isotiocianato de fluoresceína, bromometilfluoresceína, 4-aminossulfonil-7-fluoro-2,1,3-benzoxadiazol (ABD-F), fluorescein-5-maleimida, e 6-iodoacetamido-fluoresceína. Esse reagente também pode ser um reagente que produz um cromóforo na presença de tióis. Esse reagente pode ser selecionado a partir do grupo que

consiste de bissulfureto de 4,4'-dipiridil de (4-PDS),
bissulfureto de 2,2'-dipiridil (2-DPS), iodeto de 2-
cloro-1-metilpiridínio (CMPI), tetrafluoroborato de 2-
cloro-1-metilquinolínio (CQMT), DTNB, 5-(2-
5 aminoetil)ditio-2-nitrobenzoato (ADNB), 2,2' ou 4,4'-
ditiopiridina (DTDP).

Preferencialmente, o referido reagente é
compreendido por DTNB, o qual pode ser quantificado por
medição da formação de ácido 5-mercaptop-(2-nitrobenzóí-
10 co que se absorve a 410 nm.

Preferentemente, o dito CPT1 é de mamífe-
ro, com maior preferência de rato, de ovelha ou humano
com maior preferência músculo de fígado ou cérebro.

De acordo com uma concretização preferida,
15 as ditas células expressoras de CPT1 são células de
fermento, com maior preferência células *P. pastoris* ou
S. cerevisiae.

Preferentemente, a dita quantificação de
ácido 5-mercaptop-(2-nitrobenzóico) é realizada com um
20 espectrofotômetro.

Os compostos da fórmula (I) e/ou seus sais
farmaceuticamente aceitáveis podem ser usados como me-
dicamentos, por exemplo, na forma de preparados farma-
cêuticos para administração entérica, parenteral ou tó-
25 pica. Eles podem ser administrados, por exemplo, de
forma peroral, ou seja, na forma de comprimidos, com-
primidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura
e macia, soluções, emulsões ou suspensões, retalmente,

por exemplo, na forma de supositórios, parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções injetáveis ou soluções de infusão, ou topicamente, por exemplo, na forma de unguentos, cremes ou óleos. Prefere-se a administração por via oral.

A produção dos preparados farmacêuticos poderá ser realizada de uma maneira que será familiar a qualquer pessoa versada na técnica, ao se trazerem os compostos descritos na fórmula (I) e/ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis; opcionalmente em combinação com outras substâncias terapeuticamente valiosas, a uma forma de administração galênica, em conjunto com materiais condutores sólidos ou líquidos terapeuticamente compatíveis e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

Materiais carreadores que são adequados são não somente os materiais condutores inorgânicos, mas também materiais condutores orgânicos. Assim, por exemplo, lactose, amido de milho ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou os seus sais poderão ser utilizados como materiais condutores para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Materiais carreadores adequados para cápsulas de gelatina macia são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos e líquidos (entretanto, na dependência da natureza do ingrediente ativo, nenhum carreador será requerido no caso das cápsulas de gela-

tina macia). Os materiais carreadores que são adequados para a produção de soluções e xaropes compreendem, por exemplo, água, polióis, sacarina, açúcar invertido e outros assemelhados. Os materiais carreadores que são adequados para soluções injetáveis compreendem, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol e óleos vegetais. Os materiais carreadores que são adequados para supositórios compreendem, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis semilíquidos ou líquidos. Os materiais carreadores que são adequados para preparados tópicos compreendem glicéridos, glicéridos semi-sintéticos e sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, álcoois graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados de celulose.

Estabilizadores, preservativos, agentes de umedecimento e emulsionamento, agentes de aperfeiçoamento de consistência, agentes de aperfeiçoamento de aroma, sais para variação de pressão osmótica, substâncias amortecedoras, solubilizantes, corantes e agentes dissimulantes e antioxidantes usuais entram em consideração como adjuvantes farmacêuticos.

A dosagem dos compostos da fórmula I poderá variar dentro de amplos limites, dependentes da enfermidade a ser controlada, da idade e da condição individual do paciente, bem como da modalidade de administração e será, naturalmente, ajustada aos requisitos

individuais em cada caso particular. Para pacientes adultos, entra em consideração uma dosagem diária de cerca de 1 a 2000 mg, especialmente cerca de 1 a 500 mg. Na dependência da gravidade da enfermidade e do perfil fármaco-cinético exato, o composto poderá ser administrado com uma ou várias unidades de dosagem diária, por exemplo, em 1 a 3 unidades de dosagem.

Convenientemente, os preparados farmacêuticos contêm cerca de 1-500 mg, de preferência 1-200 mg, de um composto da fórmula (I).

Os Exemplos seguintes servem para ilustrar a presente invenção de maneira mais detalhada. Não obstante, os mesmos não se destinam a limitar o seu escopo de forma alguma.

15

Exemplos

Exemplo 1

Ácido 4-(3-benzenossulfonilamino-benzoilamino)-benzóico

Preparou-se ácido 4-(3-benzenossulfonilamino-benzoilamino)-benzóico tal como ilustrado no esquema 1:

20 Etapa A)

Tratou-se uma solução de etil éster de ácido 4-amino benzóico (1,95 g, 11,8 mmol) em diclorometano seco (20,0 ml) com trietilamina (1,31 g, 13,0 mmol) e refrigerou-se para 0°C. Adicionou-se cloreto de 3-nitrobenzoil (2,00 g, 10,8 mmol) por partes durante 5 minutos. A mistura foi submetida a agitação a 0°C durante 5 minutos, então sob temperatura ambiente du-

rante 10 minutos. A reação foi esfriada mediante adição de 20 ml de NaHCO₃ saturado. A fase orgânica foi separada e filtrada e lavada com diclorometano. Secagem do sólido sob alto vácuo proporcionou etil éster de ácido 4-(3-nitro-benzoilamino)-benzóico na forma de um sólido branco (2,52 g, 74%), MS (ISP): m/e = 315,1 (M+H⁺).

Etapa B)

Tratou-se uma solução de etil éster de ácido 4-(3-nitro-benzoilamino)-benzóico (0,50 g, 1,59 mmol) em THF (5,0 ml) com metal estanho (0,38 g, 3,18 mmol) e 6N HCl (2,5 ml). A mistura foi aquecida para 50°C e submetida a agitação durante 30 minutos. Depois de refrigeração para a temperatura ambiente, o solvente foi evaporada, e o resíduo foi tratado com NaOH aquoso a 10% (10,0 ml). A suspensão resultante foi filtrada, lavada com água. O sólido foi dissolvido em THF e tratado com Na₂SO₄. Depois de filtragem, o filtrado foi evaporado para proporcionar etil éster de ácido 4-(3-amino-benzoilamino)-benzóico (0,36 g, 80%) na forma de um sólido amarelo claro, MS (ISP): m/e = 285,3 (M+H⁺).

Etapa C)

Uma solução de etil éster de ácido 4-(3-amino-benzoilamino)-benzóico (50,0 mg, 0,18 mmol) em piridina (0,40 ml) foi tratada com uma solução de cloreto de benzenossulfonil (31,0 mg, 0,18 mmol) em piridina (0,10 ml). A mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi

evaporado, proporcionando etil éster de ácido 4-(3-benzenossulfonilamino-benzoilamino)-benzóico bruto, MS (ISP): m/e = 425,1 (M+H⁺), que foi usado como tal na etapa seguinte.

5 Etapa D)

Uma solução de etil éster de ácido 4-(3-benzenossulfonilamino-benzoilamino)-benzóico bruto (75,0 mg, 0,18 mmol) em metanol (0,30 ml) foi tratada com uma solução 2,55 M de KOH em água (0,21 ml). A
10 mistura foi submetida a agitação a 55°C durante 40 minutos, então acidulada com 2N HCl (0,40 ml) para pH ~1. A mistura foi diluída com 1-metil pirrolidinona (2,00 ml) e purificada por HPLC de preparação (ZORBAX Eclipse XDB-C18, 21,2x50 mm, 5 µm, gradiente acetonitrilo/água
15 + ácido fórmico a 0,1%). Obteve-se o composto do título (14,4 mg, 21%) na forma de um sólido não-branco, MS (ISP): m/e = 394,9 (M-H).

Exemplo 2

**Etil éster de ácido 4-[3-(4-metoxi-benzenossulfonil-
20 amino)-benzoilamino]-benzóico**

Preparou-se etil éster de ácido 4-[3-(4-metóxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): m/e = 425,1 (M-H), em analogia ao Exemplo 1, etapas A a D. A etapa C foi realizada utilizando-se
25 cloreto de 4-metóxi-benzenossulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[3-(4-metóxi-benzenossul-

fonilamino)-benzoilamino]-benzóico, que foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 3

Ácido 4-[3-(3-fluoro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico

Preparou-se ácido 4-[3-(3-fluoro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): m/e = 413,1 (M-H), em analogia ao Exemplo 1, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 3-fluoro-benzenossulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[3-(3-fluoro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, que foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 4

Ácido 4-[3-(naftaleno-2-sulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico

Preparou-se ácido 4-[3-(naftaleno-2-sulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): m/e = 445,1 (M-H), foi preparado em analogia ao Exemplo 1, etapas de A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de naftaleno-2-sulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[3-(naftaleno-2-sulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 5

Ácido 4-[3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico

Preparou-se ácido 4-[3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): m/e = 462,9 (M-H), em analogia ao Exemplo 1, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se clorêto de 3,4-dicloro-benzenossulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 6

10 **Ácido 4-[3-(2-metóxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico**

Preparou-se ácido 4-[3-(2-metóxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): m/e = 425,1 (M-H), em analogia ao Exemplo 1, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 2-metóxi-benzenossulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[3-(2-metóxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 7

20 **Ácido 4-[3-(3-metóxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico**

Preparou-se ácido 4-[3-(3-metóxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): m/e = 425,1 (M-H), em analogia ao Exemplo 1, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 3-metóxi-benzenossulfonil e proporcionou etil éster de

ácido 4-[3-(3-metóxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 8

Ácido 4-[3-(2-fluoro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico

Preparou-se ácido 4-[3-(2-fluoro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): m/e = 413,1 (M-H), foi preparado em analogia ao Exemplo 1, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 2-fluoro-benzensulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[3-(2-fluoro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 9

Ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico

Preparou-se ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): m/e = 429,2 (M-H), em analogia ao Exemplo 1, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 3-cloro-benzensulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 10

Ácido 4-[3-(3-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico

Preparou-se ácido 4-[3-(3-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP)
: m/e = 463,3 (M-H), em analogia ao Exemplo 1, etapas A
a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de
5 3-trifluorometil-benzenossulfonil e proporcionou etil
éster de ácido 4-[3-(3-trifluorometil-benzenossulfonil-
amino)-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado
na etapa D.

Exemplo 11

10 **Ácido 4-[3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico**

Preparou-se ácido 4-[3-(3,5-dicloro-
benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP)
: m/e = 463,2 (M-H), foi preparado em analogia ao Exem-
15 plo 1, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizan-
do-se cloreto de 3,5-dicloro-benzenossulfonil e propor-
cionou etil éster de ácido 4-[3-(3,5-dicloro-
benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual
foi hidrolisado na etapa D.

20 **Exemplo 12**

**Ácido 4-[3-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico**

Preparou-se ácido 4-[3-(5-cloro-2-metóxi-
benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP)
25 : m/e = 459,0 (M-H), em analogia ao Exemplo 1, etapas A
a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de
5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil e proporcionou etil

éster de ácido 4-[3-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 13

5 **Ácido 4-[3-(3-difluorometóxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico**

Preparou-se ácido 4-[3-(3-difluorometóxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP) : m/e = 461,1 (M-H), em analogia ao Exemplo 1, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 10 5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[3-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

15 **Exemplo 14**

Ácido 4-[3-(5-isoxazol-3-il-tiofeno-2-sulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico

Preparou-se ácido 4-[3-(5-isoxazol-3-il-tiofeno-2-sulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS 20 (ISP): m/e = 468,1 (M-H), em analogia ao Exemplo 1, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 5-isoxazol-3-il-tiofeno-2-sulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[3-(5-isoxazol-3-il-tiofeno-2-sulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual 25 foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 15

Ácido 4-{3-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofeno-2-sulfonilamino]-benzoilamino}-benzóico

Preparou-se ácido 4-{3-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofeno-2-sulfonilamino]-benzoilamino}-benzóico, MS (ISP): m/e = 525,2 (M-H), em analogia ao Exemplo 1, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofeno-2-sulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-{3-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofeno-2-sulfonilamino]-benzoilamino}-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 16

Ácido 4-{3-[5-(2-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfonilamino]-benzoilamino}-benzóico

Preparou-se ácido 4-{3-[5-(2-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfonilamino]-benzoilamino}-benzóico, MS (ISP): m/e = 549,2 (M-H), em analogia ao Exemplo 1, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 5-(2-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-{3-[5-(2-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-tiofeno-2-sulfonilamino]-benzoilamino}-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 17

Ácido 2-metóxi-4-[3-(3-trifluorometil-benzenossulfonil-amino)-benzoilamino]-benzóico

Preparou-se ácido 2-metóxi-4-[3-(3-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): m/e = 493,3 (M-H), em analogia ao Exemplo 1, etapas A a D. A Etapa A foi executada utilizando-se etil éster de ácido 4-amino-2-metóxi-benzóico andproporcionou etil éster de ácido 2-metóxi-4-(3-nitro-benzoilamino)-benzóico. Este foi reduzido para etil éster de ácido 4-(3-amino-benzoilamino)-2-metóxi-benzóico na etapa B. Este foi acoplado com cloreto de 3-trifluorometil-benzenossulfonil na etapa C, proporcionando etil éster de ácido 2-metóxi-4-[3-(3-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 18

15 **Ácido 4-[3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-2-metóxi-benzóico**

Preparou-se ácido 4-[3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-2-metóxi-benzóico, MS (ISP): m/e = 493,2 (M-H), em analogia ao Exemplo 17, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 3,5-dicloro-benzenossulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-2-metóxi-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

25 **Exemplo 19**

Ácido 4-[3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-2-metóxi-benzóico

Preparou-se ácido 4-[3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-2-metóxi-benzóico, MS (ISP): $m/e = 495,2 (M+H^+)$, foi preparado em analogia ao Exemplo 17, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 3,4-dicloro-benzenossulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-2-metóxi-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 20

10 **Ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-2-metóxi-benzóico**

Preparou-se ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-2-metóxi-benzóico, MS (ISP): $m/e = 459,3 (M+H^+)$, em analogia ao Exemplo 17, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 3-cloro-benzenossulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-2-metóxi-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

20 **Exemplo 21**

Ácido 4-[4-cloro-3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico

Preparou-se ácido 4-[4-cloro-3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): $m/e = 463,1 (M+H^+)$, foi preparado em analogia ao Exemplo 1, etapas A a D. A Etapa A foi executada utilizando-se cloreto de 4-cloro-3-nitro-benzoil e propor-

cionou etil éster de ácido 4-(4-cloro-3-nitro-benzoilamino)-benzóico. Este foi reduzido para etil éster de ácido 4-(4-Cloro-3-nitro-benzoilamino)-benzóico na etapa B. Este foi acoplado com cloreto de 3-cloro-benzenossulfonil na etapa C, proporcionando etil éster de ácido 4-[4-cloro-3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 22

10 **Ácido 4-[4-cloro-3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico**

Preparou-se ácido 4-[4-cloro-3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): m/e = 499,0 (M-H), em analogia ao Exemplo 21, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 3,5-dicloro-benzenossulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[4-cloro-3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

20 **Exemplo 23**

Ácido 4-[4-cloro-3-(3-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico

Preparou-se ácido 4-[4-cloro-3-(3-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): m/e = 497,1 (M-H), foi preparado em analogia ao Exemplo 21, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 3-trifluorometil-

benzenossulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[4-cloro-3-(3-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

5 **Exemplo 24**

Ácido 4-[4-cloro-3-(3-trifluorometóxi-benzenossulfonil-amino)-benzoilamino]-benzóico

Preparou-se ácido 4-[4-cloro-3-(3-trifluorometóxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): m/e = 513,1 (M-H), em analogia ao Exemplo 21, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 3-trifluorometóxi-benzenossulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[4-cloro-3-(3-trifluorometóxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 25

Ácido 4-[4-cloro-3-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil-amino)-benzoilamino]-benzóico

Preparou-se ácido 4-[4-cloro-3-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): m/e = 493,1 (M-H), em analogia ao Exemplo 21, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[4-cloro-3-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 26

Ácido 4-[4-cloro-3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico

Preparou-se ácido 4-[4-cloro-3-(3,4-
5 dicloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,
MS (ISP): m/e = 499,0 (M-H), em analogia ao Exemplo 21,
etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se
cloreto de 3,4-dicloro-benzenossulfonil e proporcionou
etil éster de ácido 4-[4-cloro-3-(3,4-dicloro-
10 benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual
foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 27

**Ácido 4-[4-cloro-3-(benzenossulfonilamino)-benzoilami-
no]-benzóico**

15 Preparou-se ácido 4-[4-cloro-3-(benzenes-
sulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): m/e =
429,2 (M-H), em analogia ao Exemplo 21, etapas A a D.
A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de benze-
nossulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[4-
20 cloro-3-(benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,
o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 28

**Ácido 4-[4-cloro-3-(2,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico**

25 Preparou-se ácido 4-[4-cloro-3-(2,5-
dicloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,
MS (ISP): m/e = 497.0 (M-H), em analogia ao Exemplo 21,

etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 2,5-dicloro-benzenossulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[4-cloro-3-(2,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual
5 foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 29

Ácido 4-[4-cloro-3-(3-fluoro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico

Preparou-se ácido 4-[4-cloro-3-(3-fluoro-
10 benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS
(ISP): m/e = 447,1 (M-H), em analogia ao Exemplo 21, etapas A ao D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 3-fluoro-benzenossulfonil e proporcionou e-
til éster de ácido 4-[4-cloro-3-(3-fluoro-
15 benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual
foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 30

Ácido 4-[4-cloro-3-(2,5-dimetóxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico

20 Preparou-se ácido 4-[4-cloro-3-(2,5-
dimetóxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,
MS (ISP): m/e = 489,2 (M-H), foi preparado em analogia
ao Exemplo 21, etapas A a D. A Etapa C foi executada
utilizando-se cloreto de 2,5-dimetóxi-benzenossulfonil
25 e proporcionou etil éster de ácido 4-[4-cloro-3-(2,5-
dimetóxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,
o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 31

Ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-4,5-dimetóxi-benzoilamino]-benzóico

Preparou-se ácido 4-[3-(3-cloro-benze-
5 noossulfonilamino)-4,5-dimetóxi-benzoilamino]-benzóico,
MS (ISP): m/e = 489,2 (M+H⁺), em analogia ao Exemplo 1,
etapas A a D. A Etapa A foi executada utilizando-se
cloreto de 3,4-dimetóxi-5-nitro-benzoil e proporcionou
etil éster de ácido 4-(3,4-dimetóxi-5-nitro-
10 benzoilamino)-benzóico. Este foi reduzido para etil
éster de ácido was reduced to 4-(3,4-dimetóxi-5-nitro-
benzoilamino)-benzóico na etapa B. Este foi acoplado
com cloreto de 3-cloro-benzenossulfonil na etapa C,
proporcionando etil éster de ácido 4-[3-(3-cloro-
15 benzenossulfonilamino)-4,5-dimetóxi-benzoilamino]-
benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 32

4-[3-(3,5-Dicloro-benzenossulfonilamino)-4,5-dimetóxi-benzoilamino]-benzóico acid

Preparou-se ácido 4-[3-(3,5-Dicloro-
20 benzenossulfonilamino)-4,5-dimetóxi-benzoilamino]-
benzóico, MS (ISP): m/e = 523,1 (M-H), em analogia ao
Exemplo 31, etapas A a D. A Etapa C foi executada uti-
lizando-se cloreto de 3,5-dicloro-benzenossulfonil e
25 proporcionou etil éster de ácido 4-[3-(3,5-dicloro-
benzenossulfonilamino)-4,5-dimetóxi-benzoilamino]-
benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 33

Ácido 4-[3,4-dimetóxi-5-(3-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico

Preparou-se ácido 4-[3,4-dimetóxi-5-(3-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): m/e = 523,1 (M-H), em analogia ao Exemplo 31, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 3-trifluorometil-benzenossulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[3,4-dimetóxi-5-(3-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 34

Ácido 4-[3-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonilamino)-4,5-dimetóxi-benzoilamino]-benzóico

Preparou-se ácido 4-[3-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonilamino)-4,5-dimetóxi-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): m/e = 519,2 (M-H), em analogia ao Exemplo 31, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[3-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonilamino)-4,5-dimetóxi-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D

Exemplo 35

Ácido 4-[3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-4,5-dimetóxi-benzoilamino]-benzóico

Preparou-se ácido 4-[3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-4,5-dimetóxi-benzoilamino]-

benzóico, MS (ISP): m/e = 523,1 (M-H), em analogia ao Exemplo 31, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 3,4-dicloro-benzenossulfonil e proporcionou etil éster de ácido 4-[3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-4,5-dimetóxi-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 36

Ácido 4-[3-(benzenossulfonilamino)-4,5-dimetóxi-benzoilamino]-benzóico

10 Ácido 4-[3-(benzenossulfonilamino)-4,5-dimetóxi-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): m/e = 455,2 (M-H), foi preparado em analogia ao Exemplo 31, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se benzenossulfonil cloreto de e proporcionou etil éster de ácido
15 4-[3-(benzenossulfonilamino)-4,5-dimetóxi-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 37

Ácido 4-[3-(2,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-4,5-dimetóxi-benzoilamino]-benzóico

20 Preparou-se ácido 4-[3-(2,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-4,5-dimetóxi-benzoilamino]-benzóico, MS (ISP): m/e = 523,1 (M-H), em analogia ao Exemplo 31, etapas A a D. A Etapa C foi executada utilizando-se cloreto de 2,5-dicloro-benzenossulfonil e
25 proporcionou etil éster de ácido 4-[3-(2,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-4,5-dimetóxi-benzoilamino]-benzóico, o qual foi hidrolisado na etapa D.

Exemplo 38

Ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-2-fluoro-benzóico

Preparou-se ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-2-fluoro-benzóico tal como ilustrado no esquema 2:

Etapa A)

Uma solução de cloreto de 3-cloro-benzenossulfonil (2,68 g, 13,0 mmol) em tolueno (10,0 ml) foi aquecida para 100°C e tratada com uma solução de etil éster de ácido 3-amino-benzóico (2,00 g, 12,0 mmol) em tolueno (10,0 ml). A mistura foi submetida a agitação a 100°C durante 1 hora, então refrigerada para 0°C durante 1 hora. O precipitado sólido foi filtrado, lavado com tolueno. Secagem do sólido sob alto vácuo proporcionou etil éster de ácido 3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-benzóico (4,03 g, 98%) na forma de um sólido não-branco, o qual foi usado bruto na reação seguinte.

Etapa B)

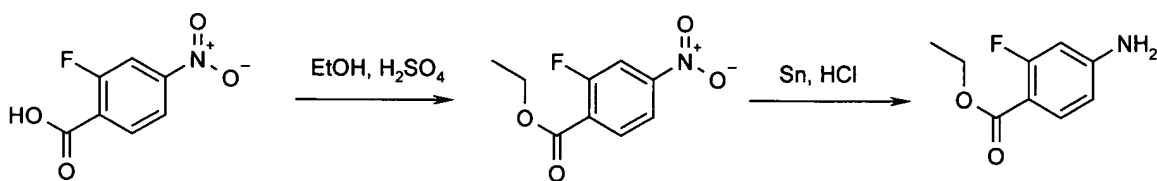
Uma solução de etil éster de ácido 3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-benzóico (4,03 g, 12,0 mmol) em etanol (20,0 ml) foi tratada com 3N KOH (12,0 ml) e submetida a agitação sob temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi então acidulada com 3N HCl e a pasta fluida resultante refrigerada para 0°C. O sólido precipitado foi filtrado, lavado com etanol e

secado sob vácuo, proporcionando ácido 3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-benzóico (2,61 g, 70%) na forma de um sólido não-branco, MS (ISP): m/e = 310,0 (M-H).

Etapa C)

5 Uma solução de ácido 3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-benzóico (31,1 mg, 0,10 mmol) em DMF (0,5 ml) foi adicionada a etil éster de ácido 4-amino-2-fluoro-benzóico (20,1 mg, 0,11 mmol). Adicionou-se diisopropil-etil-amina (0,035 ml), seguida por
10 uma solução de HATU (57,0 mg, 0,15 mmol) em DMF (0,5 ml). A mistura foi sacudida sob temperatura ambiente durante a noite, então diluída com etil acetato (4,0 ml) e água (2,0 ml). A fase orgânica foi separada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em etanol (0,60
15 ml) e tratado com 3N KOH (0,40 ml). A mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante a noite, então acidulada para pH 2 com 3N HCl. Purificação por HPLC de preparação (ZORBAX Eclipse XDB-C18, 21,2x50 mm, 5 µm, gradiente acetonitrilo/água + ácido
20 fórmico a 0,1%) proporcionou o composto do título (7,0 mg, 15%) na forma de um sólido branco, MS (ISP): m/e = 447,0 (M-H).

Etil éster de ácido 4-amino-2-fluoro-benzóico foi sintetizado tal como ilustrado no seguinte esquema:



Etapa A)

Uma solução de ácido 2-fluoro-4-nitrobenzóico (1,0 g, 5,0 mmol) em etanol (10,0 ml) foi tratada com ácido sulfúrico concentrado (0,30 ml) e submetida a agitação sob refluxo durante a noite. Na refrigeração para a temperatura ambiente e então para 0°C formou-se um precipitado cristalino. Este foi filtrado, lavado com etanol/água 2:1, e secado sob vácuo, proporcionando etil éster de ácido 2-fluoro-4-nitrobenzóico (0,75 g, 65%) na forma de um sólido cristalino não-branco.

Etapa B)

Uma solução de etil éster de ácido 2-fluoro-4-nitrobenzóico (0,72 g, 3,40 mmol) em THF (11,0 ml) foi tratada com metal estanho (0,81 g, 6,80 mmol) e 6N HCl (5,43 ml). A mistura foi aquecida para 50°C e submetida a agitação durante 30 minutos. Depois de refrigeração para a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado. O resíduo foi refrigerado para 0°C e tratado com NaOH a 10% (20,0 ml). A suspensão resultante foi filtrada e o sólido lavado com água. O sólido foi então redissolvido em THF e filtrado através de uma membrana para eliminar resíduos de metal. O filtrado foi evaporado e o resíduo triturado em diisopropil éter para proporcionar depois de filtração etil éster

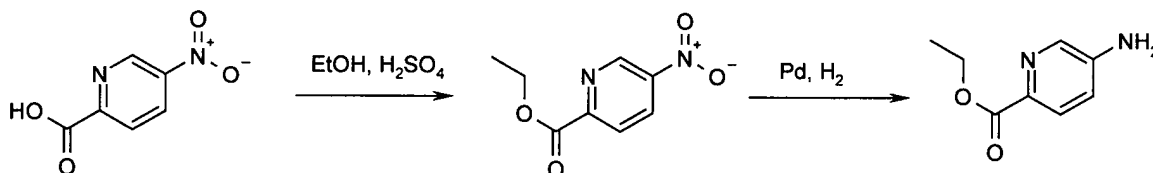
ter de ácido 4-amino-2-fluoro-benzóico (0,55 g, 89%) na forma de um sólido amarelo claro, MS (ISP): m/e = 184,1 (M+H⁺).

Exemplo 39

5 **Ácido 5-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-piridina-2-carboxílico**

Preparou-se ácido 5-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-piridina-2-carboxílico, MS (ISP): m/e = 430,3 (M-H), em analogia ao Exemplo 38, etapas A a C. A Etapa C foi executada utilizando-se etil éster de ácido 5-amino-piridina-2-carboxílico.

Sintetizou-se etil éster de ácido 5-amino-piridina-2-carboxílico como ilustrado no seguinte esquema:



15

Etapa A)

Uma solução de ácido 5-amino-piridina-2-carboxílico (1,0 g, 5,9 mmol) em etanol (15,0 ml) foi tratada com ácido sulfúrico concentrado (0,30 ml) e submetida a agitação sob refluxo durante a noite. A mistura foi refrigerada para 0°C e tratada com 1M Na₂CO₃ até ser alcançado o pH 8 (4,0 ml). Formou-se um precipitado, o qual foi filtrado, lavado com etanol/água 2:1, e secado sob vácuo, proporcionando etil éster de ácido 5-amino-piridina-2-carboxílico (1,03 g,

25

89%) na forma de um sólido branco, MS (EI): m/e = 196,0 (M⁺).

Etapa B)

Uma solução de etil éster de ácido 5-amino-piridina-2-carboxílico (1,0 g, 5,0 mmol) em etanol (150,0 ml) foi lavada com arônio, então tratada com paládio 10% on carbono (0,13 g). O balão de vidro foi evacuado e lavado com hidrogênio. A mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 1 hora, então filtrada e o filtrado evaporado. Obteve-se etil éster de ácido 5-amino-piridina-2-carboxílico (0,76 g, 91%) na forma de um pó branco, MS (ISP): m/e = 167,4 (M+H⁺).

Exemplo 40

15 3-(3-Cloro-benzenossulfonilamino)-[4-(tetrazol-5-il)-fenil]-benzamida

Preparou-se 3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-[4-tetrazol-5-il)-fenil]-benzamida conforme ilustrado no esquema 3.

20 Um frasco de microondas foi carregado com uma solução de 3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-N-(4-ciano-fenil)-benzamida (0,46 g, 1,12 mmol) em dimetilformamida (20,0 ml), cloreto de amônio (1,11 g, 21 mmol, 18,5 equivalentes) e azida de sódio (1,31 g, 20
25 mmol, 18 equivalentes) e foi irradiado em um forno de microondas a 155°C durante 75 minutos. A mistura foi diluída com hidrogênio-carbonato de sódio saturado e as

fases foram separadas. A fase aquosa foi lavada com etil acetato e as fases orgânicas foram descartadas. A fase aquosa foi acidulada com HCl (1N) e extraída com etil acetato. As fases orgânicas combinadas foram se-
5 cadas sobre sulfato de sódio, filtradas e o solvente removido *in vacuo*. O composto bruto foi triturado em diclorometano e o sólido branco foi filtrado e secado sob alto vácuo. O composto do título, MS (ISP): m/e = 453.3 (M-H) foi obtido na forma de um sólido branco,
10 0,40 g (80%).

Obteve-se 3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-N-(4-ciano-fenil)-benzamida em analogia ao Exemplo 1, utilizando-se 4-amino-benzonitrilo em vez de etil éster de ácido 4-amino benzóico na etapa 1.

15 **Exemplo 41**

3-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonilamino)-[4-(tetrazol-5-il)-fenil]-benzamida

Obteve-se 3-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonilamino)-[4-(tetrazol-5-il)-fenil]-benzamida, MS
20 (ISP): m/e = 483,0 (M-H), tal como descrito no Exemplo 40, utilizando-se 3-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonilamino)-N-(4-ciano-fenil)-benzamida na forma de material de partida.

Obteve-se 3-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonilamino)-N-(4-ciano-fenil)-benzamida em analogia ao
25 Exemplo 1, utilizando-se 4-amino-benzonitrile no lugar de etil éster de ácido 4-amino benzóico na etapa 1.

Exemplo 42

**3-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonilamino)-N-[4-(5-tio-
xo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-benzamida**

Obteve-se 3-(5-cloro-2-metóxi-benzenossul-
5 fonilamino)-N-[4-(5-tioxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-
3-il)-fenil]-benzamida tal como ilustrado no esquema 3.

Etapa A)

Colocou-se em suspensão cloridrato de hi-
droxilamina (0,24 mg, 3 mmol) em dimetil sulfóxido sob
10 uma atmosfera de argônio. Adicionou-se trietilamina
(0,34 g, 3 mmol) gota a gota. A mistura foi submetida
a agitação sob temperatura ambiente durante 15 minutos,
então filtrada, lavada com tetraidrofurano seco. O
filtrado foi concentrado sob vácuo. A solução resul-
15 tante em dimetil sulfóxido foi tratada com 3-(5-cloro-
2-metóxi-benzenossulfonilamino)-N-(4-ciano-fenil)-
benzamida (0,30 g, 0,68 mmol) e a mistura foi aquecida
a 75°C e submetida a agitação durante 2 horas. A mis-
tura foi refrigerada para a temperatura ambiente, então
20 diluída com água e extraída com etil acetato. A fase
orgânica foi extraída com HCl 0,5 N. A solução aquosa
heterogênea foi ajustada para pH 9-10 com NaOH 0,5N,
então extraída com etil acetato. As fases orgânicas
combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e eva-
25 poradas para proporcionarem 3-(5-cloro-2-metóxi-
benzenossulfonilamino)-N-[4-(N-hidroxicarbamidoil)-
fenil]-benzamida na forma de um sólido verde claro, MS

(ISP): m/e = 473,2 (M-H), o qual foi utilizado como tal na reação seguinte (0,23 g, 73%).

Etapa B)

Diluiu-se 3-(5-cloro-2-metóxi-benzenossul-
5 fonilamino)-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-fenil]-
benzamida (110 mg, 0,23 mmol) em acetonitrilo (2 ml)
sob argônio. Adicionou-se então 1,1'-
tiocarbonildiimidazol (TCDI) (68 mg, 0,38 mmol, 1,65
equivalentes), seguido por 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-
10 5-eno (DBN) (114 mg, 3,95 equivalentes). A mistura foi
submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 6
horas, então os solvents foram evaporados. O resíduo
foi diluído com água e o pH foi ajustado para 4 com HCl
1N. A fase aquosa foi extraída com etil acetato, e a
15 fase orgânica evaporada. O resíduo foi dissolvido em
NaOH 1N, e lavado com éter. A solução aquosa foi ajus-
tada para pH 4 com HCl 1N e então extraída com etil a-
cetato. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de
sódio e evaporada. Purificação por intermédio de cro-
20 matografia instantânea (diclorometano/metanol) propor-
cionou o composto do título na forma de um sólido ama-
relo claro (24 mg, 20%), MS (ISP): m/e = 515,1 (M-H).

Exemplo 43

**3-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonilamino)-N-[4-(2-oxo-
25 2,3-diidro-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)-fenil]-benzamida**

Uma solução de 3-(5-cloro-2-metóxi-
benzenossulfonilamino)-N-[4-(N-hidroxicarbamimidoil)-

fenil]-benzamida (110 mg, 0,23 mmol) em tetraidrofurano (7,0 ml) sob argônio foi tratada com piridina (37 mg, 2 equivalentes) e refrigerada para 0°C. Adicionou-se então uma solução de cloreto de tionil (28 mg, 1,01 equivalente) em diclorometano (1,0 ml) gota a gota em 6 minutos. A mistura foi submetida a agitação a 0°C durante 20 minutos e então sob temperatura ambiente durante 45 minutos. O solvente foi evaporado e o resíduo diluído com água e extraído com etil acetato. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e evaporada. Purificação por meio de HPLC de preparação (Coluna: ZORBAX ECLIPSE XDB-C18, 21,2x50mm, 5 µm, PN 970050-902, SN USDN001082. Gradient: 0-1,2 min: 10% CH3CN em (água+0,1% HCO2H), 1,2-4,7 min: aumento de CH3CN de 10% para 95%, 4,7-5,7min: 95% de CH3CN, 5,7-59 min: diminuição de CH3CN de 95% para 10%. Término do programa em 6 minutos. Fluxo:30ml/min) proporcionou o composto do título na forma de um sólido verde claro (11 mg, 9%), MS (ISP): m/e = 519,1 (M-H).

20 **Exemplo 44**

3-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonilamino)-N-[4-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-benzamida

Uma solução de 3-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonilamino)-N-[4-(N-hidroxycarbamimidoil)-fenil]-benzamida (145 mg, 0,30 mmol) em dimetilformamida (2.0 ml) foi tratada com piridina (26 mg, 1,08 equivalente) e refrigerada para 0°C. Adicionou-se gota a

gota hexil éster de ácido 2-etil clorofórmico (59 mg, 0,30 mmol, 1 equivalente) em DMF (0,1 ml). A mistura foi submetida a agitação a 0°C durante 30 minutos, então diluída com água e extraída com etil acetato. As 5 fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo foi suspenso em xileno e a mistura foi submetida a agitação a 100°C durante 1 hora e então a 145°C durante 1 ora. Depois de refrigeração para a temperatura ambiente, o precipitado sólido foi filtrado, lavado com xileno e secado sob alto 10 vácuo para proporcionar o composto do título (115 mg, 75%) na forma de um sólido branco, MS (ISP): m/e = 499,0 (M-H).

Exemplo A

Comprimidos revestidos de película contendo os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por Comprimido</u>	
Núcleo:		
Composto da formula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hídrica	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de amido de sódio	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso do Núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Revestimento de película:		
Hidroxipropil metil celulose	3,5 mg	7,0 mg
Polyethylene glycol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
Bióxido de titânio	0,8 mg	1,6 mg

5 O ingrediente ativo é peneirado e misturado com celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com glicolato de amido de sódio e estearato de magnésio e comprimido para se proporcionarem núcleos de 120 ou de 350 mg, respectivamente. Os
10 núcleos são laqueados com uma solução / suspensão do

revestimento de película mencionado anteriormente.

Exemplo B

Cápsulas que contém os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturadas de uma maneira convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Composto da fórmula (I)	25,0 mg
Lactose	150,0 mg
Amido de milho	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Os componentes são peneirados e misturados e preenchidos em cápsulas de tamanho 2.

Exemplo C

Soluções para injeção podem ter a composição exposta em seguida:

Composto da fórmula (I)	3,0 mg
Polyethylene Glycol 400	150,0 mg
Ácido Acético	p/um pH final de 5,0
Água para soluções de injeção	aj. 1,0 ml

O ingrediente ativo é dissolvido em uma mistura Polyethylene Glycol 400 e água para injeção (parte). O pH é ajustado para 5,0 por meio de Ácido Acético. O volume é ajustado para 1,0 ml mediante adição da quantidade residual de água. A solução é filtrada, vazada em frascos utilizando uma cobertura apropriada e esterilizada.

Exemplo D

Cápsulas de gelatina macia que contêm os ingredientes seguintes podem ser manufaturadas de uma maneira convencional:

Conteúdo da cápsula

Composto da fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarela	8,0 mg
Óleo de soja hidrogenado	8,0 mg
Óleos vegetais parcialm. hidrogenados	34,0 mg
Óleo de soja	110,0 mg
Peso do conteúdo da cápsula	165,0 mg

Cápsula de gelatina

Gelatina	75,0 mg
Glycerol 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (mat seco)
Bióxido de titânio	0,4 mg
Óxido de ferro amarelo	1,1 mg

5 O ingrediente ativo é dissolvido em um fundido morno dos outros ingredientes e a mistura é vazada em cápsulas de gelatina macia de dimensão apropriada. As cápsulas de gelatina macia enchidas são tratadas de acordo com os procedimentos tipicamente usados
10 na técnica.

Exemplo E

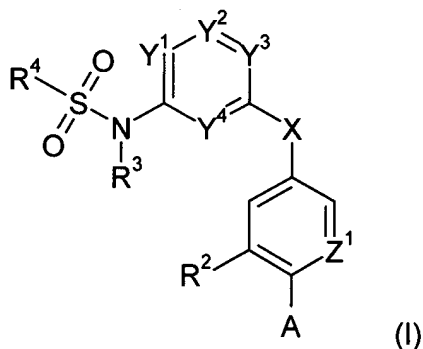
Sachês contendo os seguintes ingredientes podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

Composto da fórmula (I)	50,0 mg
Lactose, pó fino	1015,0 mg
Celulose microcrist. (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
Carboximetil celulose de sódio	14,0 mg
Polyvinylpirrolidone K 30	10,0 mg
Estearato de magnésio	10,0 mg
Aditivos aromatizantes	1,0 mg

O ingrediente ativo é misturado com lactose, celulose microcristalina e carboximetil celulose de sódio e então granulado com uma mistura de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com estearato de magnésio e os aditivos aromatizantes e vazado em sachês.

REIVINDICAÇÕES

1 - Compostos, **caracterizados pelo fato** de compreenderem a fórmula (I)



5 em que

- A é $-C(O)OR^1$ ou é selecionado a partir do grupo que consiste de tetrazol-5-il, 5-tioxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il, 2-oxo-2,3-diidro-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il e 5-oxo-4,5-diidro-
- 10 [1,2,4]oxadiazol-3-il;
- X é $-N(R^5)C(O)-$ ou $-C(O)N(R^5)-$;
- Y^1 é N ou $C(R^6)$;
- Y^2 é N ou $C(R^7)$;
- Y^3 é N ou C(H);
- 15 Y^4 é N ou $C(R^8)$;
- Z^1 é N ou $C(R^9)$;
- R^1 é hidrogênio ou alquila inferior;
- R^2 é hidrogênio, elemento halógeno, hidroxila, ciano, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxi-
- 20 la inferior, fluoro-alcoxi inferior; NH_2 , $N(H, alquila inferior)$, $N(alquila inferior)_2$, ou

alquila inferior-C(O)-O-, em que alquila inferior é opcionalmente substituído com hidroxila, elemento halógeno, NH₂, N(H,alquila inferior), N(alquila inferior)₂ ou alcoxila inferior;

5 R³ é hidrogênio, alquila inferior ou alcoxila inferior-alquila inferior;

R⁴ é arila ou heteroarila; arila ou heteroarila esse que é opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de elemento halógeno, ciano, 10 alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior, alquila inferior-C(O), alquila inferior-C(O)-NH, alquila inferior-C(O)-N(alquila inferior), alquila inferior-S(O)₂, NH₂-S(O)₂, N(H,alquila inferior)-S(O)₂ ou 15 N(alquila inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H,alquila inferior)-C(O), N(alquila inferior)₂-C(O), alcoxila inferior-C(O) ou heteroarila que é opcionalmente substituído com alquila inferior, elemento halógeno, tio-alcoxila inferior, ou fluoro-alquila inferior,

em que alquila inferior é opcionalmente substituído com hidroxila, NH₂, N(H,alquila inferior) ou N(alquila inferior)₂;

25 R⁵ é hidrogênio, alquila inferior ou alcoxila inferior-alquila inferior;

R⁶, R⁷ e R⁸ independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, elemento halógeno, hidroxila, ciano, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior; NH₂, N(H,alquila inferior), N(alquila inferior)₂, ou alquila inferior-C(O)-O-, em que alquila inferior é opcionalmente substituído com hidroxila, elemento halógeno, NH₂, N(H,alquila inferior), N(alquila inferior)₂ e alcoxila inferior;

R⁹ é hidrogênio, elemento halógeno, hidroxila, ciano, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior; NH₂, N(H,alquila inferior), N(alquila inferior)₂, ou alquila inferior-C(O)-O-, em que alquila inferior é opcionalmente substituído com hidroxila, elemento halógeno, NH₂, N(H,alquila inferior), N(alquila inferior)₂ ou alcoxila inferior;

e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis.

2 - Compostos de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados pelo fato** de que A é C(O)OR¹ e R¹ é tal como definido na reivindicação 1.

3 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 2, **caracterizados pelo fato** de que R¹ é hidrogênio.

4 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 3, **caracterizados pelo fato** de

que R^2 é hidrogênio, elemento halógeno ou alcoxila inferior.

5 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 4, **caracterizados pelo fato** de que R^2 é hidrogênio.

6 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 5, **caracterizados pelo fato** de que R^3 é hidrogênio.

7 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 6, **caracterizados pelo fato** de que R^4 é fenil que é opcionalmente substituído com de 1 a 3 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de elemento halógeno, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior e fluoro-alcoxila inferior, ou R^4 é tiofenil que é substituído com um heteroarila selecionado a partir do grupo que consiste de isoxazolil, pirimidinil e pirazolil, heteroarila esse que é opcionalmente substituído com de 1 a 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de alquila inferior, fluoro-alquila inferior e tio-alcoxila inferior, ou R^4 é naftalinil.

8 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 7, **caracterizados pelo fato** de que R^4 é fenil que é substituído com de 1 a 2 substituintes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste de elemento halógeno e alcoxila inferior.

9 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 8, **caracterizados pelo fato** de que R^4 é 3-cloro-fenil, 3,4-dicloro-fenil, 3,5-dicloro-fenil ou 5-cloro-2-metoxi-fenil.

5 10 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 9, **caracterizados pelo fato** de que X é $-C(O)N(R^5)-$ e R^5 é tal como definido na reivindicação 1.

10 11 - Compostos de acordo com a reivindicação 10, **caracterizados pelo fato** de que R^5 é hidrogênio.

12 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 11, **caracterizados pelo fato** de que Y^1 é $C(R^6)$ e R^6 é como definido na reivindicação 1.

15 13 - Compostos de acordo com a reivindicação 12, **caracterizados pelo fato** de que R^6 é hidrogênio, elemento halógeno ou alcoxila inferior.

20 14 - Compostos de acordo com a reivindicação 13, **caracterizados pelo fato** de que R^6 é hidrogênio, cloro ou metoxila.

15 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 14, **caracterizados pelo fato** de que Y^2 é $C(R^7)$ e R^7 é como definido na reivindicação 1.

25 16 - Compostos de acordo com a reivindicação 15, **caracterizados pelo fato** de que R^7 é hidrogênio ou alcoxila inferior.

17 - Compostos de acordo com a reivindicação 16, **caracterizados pelo fato** de que R^7 é

hidrogênio ou metoxila.

18 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 17, **caracterizados pelo fato** de que Y^3 é C(H).

5 19 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 18, **caracterizados pelo fato** de que Y^4 é C(R^8) e R^8 é como definido na reivindicação 1.

20 - Compostos de acordo com a reivindicação 19, **caracterizados pelo fato** de que R^8 é
10 hidrogênio.

21 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 20, **caracterizados pelo fato** de que Z^1 é N ou C(R^9) e R^9 é hidrogênio, elemento halógeno ou alcoxila inferior.

15 22 - Compostos de acordo com a reivindicação 21, **caracterizados pelo fato** de que Z^1 é C(R^9) e R^9 é hidrogênio.

23 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 22, **caracterizados pelo fato** de
20 serem selecionados a partir do grupo que consiste de:

Ácido 4-(3-benzenossulfonilamino-benzoilamino)-benzóico

Ácido 4-[3-(4-metoxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,

Ácido 4-[3-(3-fluoro-benzenossulfonilamino)-

25 benzoilamino]-benzóico,

Ácido 4-[3-(naftaleno-2-sulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,

Ácido 4-[3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-

- benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(2-metoxi-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(3-metoxi-benzenossulfonilamino)-
5 benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(2-fluoro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,
10 Ácido 4-[3-(3-trifluorometil-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(5-cloro-2-metoxi-benzenossulfonilamino)-
15 benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(3-difluorometoxi-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(5-isoxazol-3-il-tiofeno-2-sulfonylamino)-
benzoilamino]-benzóico,
20 Ácido 4-{3-[5-(2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)-tiofeno-
2-sulfonilamino]-benzoilamino}-benzóico,
Ácido 4-{3-[5-(2-metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-
il)-tiofeno-2-sulfonilamino]-benzoilamino}-benzóico,
Ácido 2-metoxi-4-[3-(3-trifluorometil-
25 benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-2-metoxi-benzóico,
Ácido 4-[3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-

- benzoilamino]-2-metoxi-benzóico,
Ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-2-metoxi-benzóico,
Ácido 4-[4-Cloro-3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-
5 benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[4-cloro-3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[4-cloro-3-(3-trifluorometil-
benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,
10 Ácido 4-[4-cloro-3-(3-trifluorometoxi-
benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[4-cloro-3-(5-cloro-2-metoxi-
benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[4-cloro-3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-
15 benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[4-cloro-3-(benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[4-cloro-3-(2,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,
20 Ácido 4-[4-cloro-3-(3-fluoro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[4-cloro-3-(2,5-dimetoxi-
benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-4,5-
25 dimetoxi-benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-4,5-
dimetoxi-benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3,4-dimetoxi-5-(3-trifluorometil-

- benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(5-cloro-2-metoxi-benzenossulfonilamino)-
4,5-dimetoxi-benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-4,5-
5 dimetoxi-benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(benzenossulfonilamino)-4,5-dimetoxi-
benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(2,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-4,5-
dimetoxi-benzoilamino]-benzóico,
10 Ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-2-fluoro-benzóico, e
Ácido 5-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-piridino-2-carboxílico,
e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.
15 24 - Compostos de acordo com qualquer uma
das reivindicações 1 - 23, **caracterizados pelo fato** de
que serem selecionados a partir do grupo que consiste
de:
Ácido 4-[3-(3,4-dicloro-benzenossulfonilamino)-
20 benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,
25 Ácido 4-[3-(5-cloro-2-metoxi-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,
Ácido 4-[4-cloro-3-(3-cloro-benzenossulfonilamino)-
benzoilamino]-benzóico,

Ácido 4-[4-cloro-3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,

Ácido 4-[4-cloro-3-(5-cloro-2-metoxi-benzenossulfonilamino)-benzoilamino]-benzóico,

5 Ácido 4-[3-(3,5-dicloro-benzenossulfonilamino)-4,5-dimetoxi-benzoilamino]-benzóico, e

Ácido 4-[3-(5-cloro-2-metoxi-benzenossulfonilamino)-4,5-dimetoxi-benzoilamino]-benzóico,

e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

10 25 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 22, **caracterizados pelo fato** de que serem selecionados a partir do grupo que consiste de:

15 3-(3-Cloro-benzenossulfonilamino)-[4-(tetrazol-5-il)-fenil]-benzamida,

3-(5-Cloro-2-metoxi-benzenossulfonilamino)-[4-(tetrazol-5-il)-fenil]-benzamida,

20 3-(5-Cloro-2-metoxi-benzenossulfonilamino)-N-[4-(5-tioxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-benzamida,

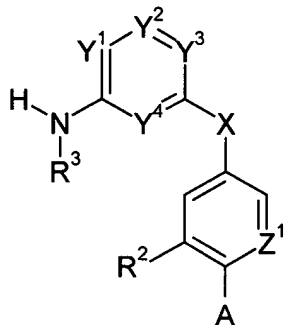
3-(5-Cloro-2-metoxi-benzenossulfonilamino)-N-[4-(2-oxo-2,3-diidro-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)-fenil]-benzamida,

25 3-(5-Cloro-2-metoxi-benzenossulfonilamino)-N-[4-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-benzamida,

e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

26 - Processo para a manufatura de compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 25, **caracterizado pelo fato** de que o processo compreende:

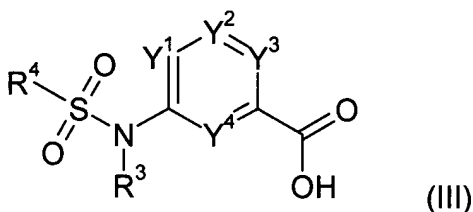
- 5 a) fazer reagir um composto da fórmula (II)



(II)

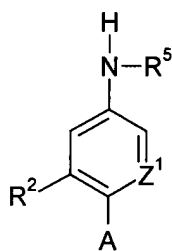
com um composto LG-S(O)₂-R⁴,
em que R², R³, R⁴, A, X, Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Z¹ são tais
como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 -
10 25, e LG é um grupo retirante (tal como, por exemplo,
elemento halógeno, preferentemente Cl),
ou

- b) fazer reagir um composto da fórmula (III)



(III)

- 15 com um composto da fórmula (IV)

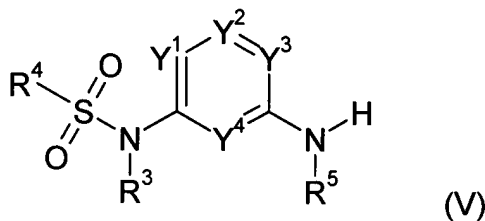


(IV)

em que R², R³, R⁴, R⁵, A, X, Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Z¹ são tais como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 - 25,

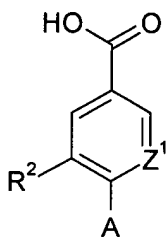
5 ou

c) fazer reagir um composto da fórmula (V)



(V)

com um composto da fórmula (VI)



(VI)

10 em que R², R³, R⁴, R⁵, A, X, Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Z¹ são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 - 25.

27 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 25, **caracterizados pelo fato** de serem manufacturados por um processo de acordo com a

reivindicação 26.

28 - Composições farmacêuticas, **caracterizadas pelo fato** de compreenderem um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 25, e um
5 carreador e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

29 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 25, **caracterizados pelo fato** de se destinarem ao uso como substâncias ativas terapêuticas.

10 30 - Compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 25, **caracterizados pelo fato** de se destinarem ao uso como substâncias ativas terapêuticas para o tratamento e/ou profilaxia de
15 CPT1. enfermidades que são moduladas por inibidores de L-

31 - Método para o tratamento terapêutico e/ou profilático de enfermidades que são moduladas por inibidores de L-CPT1, particularmente para o tratamento terapêutico e/ou profilático de hiperglicemia, distúrbios de tolerância a glicose, diabetes e patologias associadas, diabetes mellitus não-dependente de insulina, obesidade, hipertensão, síndrome de resistência a insulina, síndrome metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermidade de gordura do fígado, aterosclerose, deficiência congestiva cardíaca e deficiência renal, **caracterizado pelo fato** desse método compreender
25 administrar um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 25 a um ser humano ou animal.

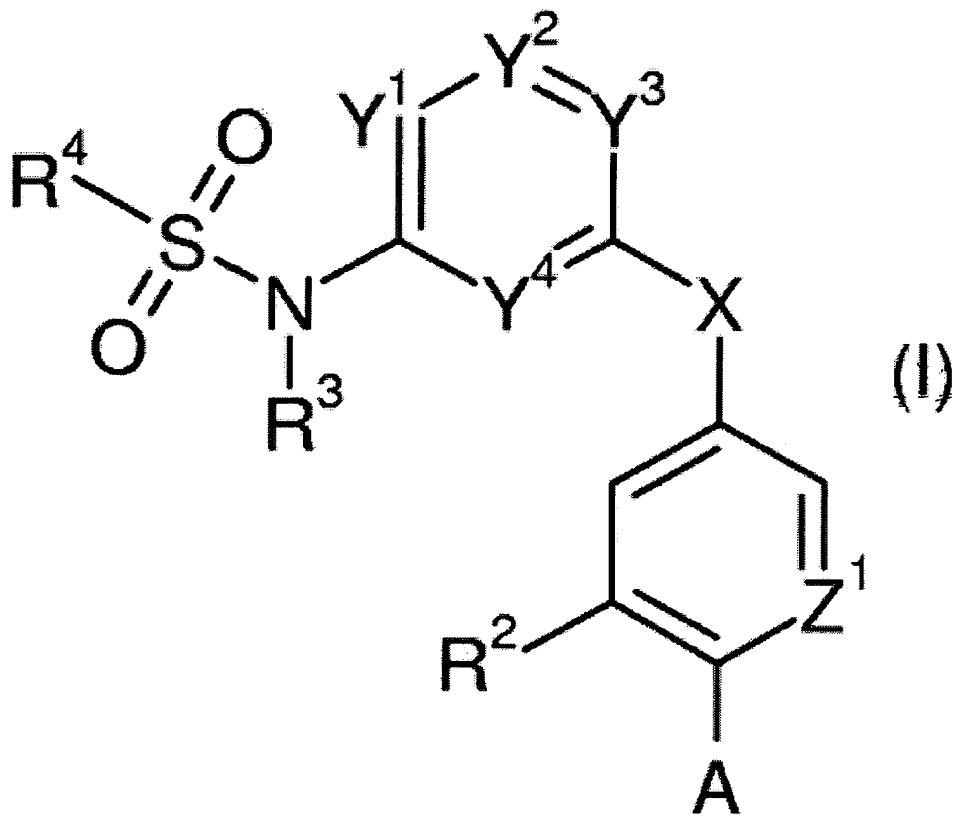
32 - Utilização de compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 25, **caracterizada pelo fato** de se destinar ao tratamento terapêutico e/ou profilático de enfermidades que são moduladas por inibidores de L-CPT1.

33 - Utilização de compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 25, **caracterizada pelo fato** de se destinar ao tratamento terapêutico e/ou profilático de hiperglicemia, distúrbios de tolerância a glicose, diabetes e patologias associadas, diabetes mellitus não-dependente de insulina, obesidade, hipertensão, síndrome de resistência a insulina, síndrome metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermidade de gordura do fígado, aterosclerose, deficiência congestiva cardíaca e deficiência renal.

34 - Utilização de compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 25, **caracterizada pelo fato** de se destinar à preparação de medicamentos para o tratamento terapêutico e/ou profilático de enfermidades que são moduladas por inibidores de L-CPT1.

35 - Utilização de compostos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 - 25, **caracterizada pelo fato** de se destinar à preparação de medicamentos para o tratamento terapêutico e/ou profilático de hiperglicemia, distúrbios de tolerância a glicose, diabetes e patologias associadas, diabetes mellitus não-dependente de insulina, obesidade, hipertensão, síndro-

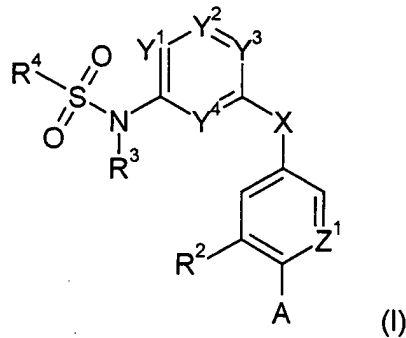
me de resistência a insulina, síndrome metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermidade de gordura do fígado, aterosclerose, deficiência congestiva cardíaca e deficiência renal.



RESUMO

COMPOSTOS, PROCESSO PARA A MANUFATURA DOS COMPOSTOS,
COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO
PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO E/OU PROFILÁTICO DE
5 ENFERMIDADES QUE SÃO MODULADAS POR INIBIDORES DE L-CPT1
E UTILIZAÇÃO DOS MESMOS

A invenção relaciona-se com novos derivados de sulfonamida da fórmula (I)



10 em que R², R³, R⁴, A, X, Y¹, Y², Y³, Y⁴ e Z¹ são tais como definidos na descrição e nas reivindicações, bem como aos seus sais e ésteres fisiologicamente aceitáveis. Estes compostos inibem L-CPT1 e podem ser utilizados como medicamentos.