



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

**(21) PI 0720416-7 A2**



(22) Data de Depósito: 30/11/2007  
(43) Data da Publicação: 31/12/2013  
(RPI 2243)

(51) Int.Cl.:  
C07D 413/12  
A61K 31/4245  
A61K 31/4725  
A61P 3/06

(54) **Título:** DERIVADOS DE SULFONIL-FENIL-2H-(1,2,4)OXADIAZOL-5-ONAS, PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO E SEU USO COMO FARMACÊUTICOS

(57) **Resumo:**

(30) **Prioridade Unionista:** 14/12/2006 EP 06 025880.3

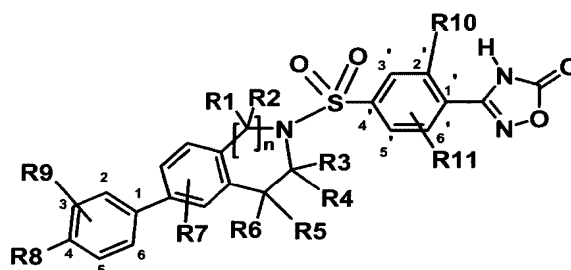
(73) **Titular(es):** Sanofi-Aventis

(72) **Inventor(es):** Eugen Falk, Hans-Ludwig Schaefer, Karl Schoenafinger, Maïke Glien, Matthias Urmann, Stefanie Keil, Wolfgang Wendler

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007010390 de 30/11/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/071311 de 19/06/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE SULFONIL-FENIL-2H-[1,2,4]OXADIAZOL-5-ONAS, PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO E SEU USO COMO FARMACÊUTICOS".

A presente invenção refere-se a sulfonil-fenil-oxadiazolonas e aos seus sais fisiologicamente aceitáveis e derivados fisiologicamente funcionais que mostram atividade de agonista de PPARdelta ou PPARdelta e PPARalfa.

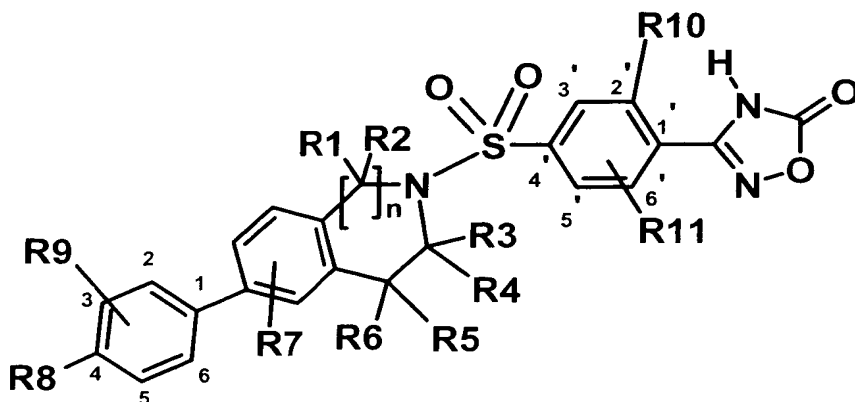
Os agonists de PPARdelta que têm um grupo de sulfonamida são descritos em WO 2003/097607, WO 2004/005253 e DE 10335449 bem como em WO 2004/092117. Os compostos que compreendem um aspecto de oxadiazolona são descritos em WO 2005/097786.

A invenção é com base no objetivo de fornecer os compostos que permitem modulação terapêuticamente utilizável de metabolismo de lipídio e/ou carboidrato e é desse modo adequado para a prevenção e/ou tratamento de doenças tal como diabetes tipo 2 e aterosclerose e as diversas sequelas dos mesmos. Outro propósito da invenção é tratar desmielinização e outros distúrbios neurodegenerativos dos sistemas nervosos centrais e periféricos.

Uma série de compostos que modulam a atividade de receptores de PPA foi encontrada. Os compostos são adequados em particular para ativar PPARdelta ou PPARdelta e PPARalfa, porém é possível que a ativação relativa varie dependendo dos compostos específicos.

Os compostos da presente invenção são descritos pela fórmula

I:



fórmula I

em que

$n$  é 0,1

R1, R2 são independentemente H, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos - (C3-C7) cicloalquila, (C0-C4) alquilenos - (C6-C10) arila, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou 1 a 3 vezes substituídos por F;

R3, R4 são independentemente H, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos - (C3-C7) cicloalquila, (C0-C4) alquilenos - (C6-C10) arila, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou 1 a 3 vezes substituídos por F;

R5, R6 são independentemente H, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos - (C3-C7) cicloalquila, (C0-C4) alquilenos - (C6-C10) arila, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou 1 a 3 vezes substituídos por F; ou

R5 e R6 junto com o átomo de carbono que os carrega formam um anel de (C3-C7) cicloalquila, em que um átomo de carbono pode ser substituído por um heteroátomo O, S, N;

R7 é H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, (C3-C7) cicloalquila, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou 1 a 3 vezes substituídos por F;

R8, R9 são independentemente H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, (C3-C7) cicloalquila, - CO-O-(C0-C4) alquilenos-H, CO-O-fenila, - CO-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou 1 a 3 vezes substituídos por F, NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> e fenila é não-substituída ou 1 a 3 vezes substituída por halogênio, (C1-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, ou NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; ou

R8 e R9 juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de (C5-C7) cicloalquila, em que um átomo de carbono pode ser substituído por um heteroátomo O, S, N;

R10, R11 são independentemente H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, (C3-C7) cicloalquila, (C6-C10) arila, em que cicloalquila e arila são não-substituídas ou 1 a 2 vezes substituídas por (C1-C4) alquila e em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou 1 a 3 vezes substituídos por F;

R12, R13 são independentemente H, (C1-C6) alquila;

em todas suas formas estereoisoméricas e misturas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e formas tautoméricas.

Outra modalidade de acordo com a invenção são os compostos da fórmula I, em que

5  $n$  é 0,1

R1, R2 são independentemente H, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos - (C3-C7) cicloalquila, (C0-C4) alquilenos - (C6-C10) arila, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou 1 a 3 vezes substituídos por F;

10 R3, R4 são independentemente H, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos - (C3-C7) cicloalquila, (C0-C4) alquilenos - (C6-C10) arila, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou 1 a 3 vezes substituídos por F;

R5, R6 são independentemente H, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos - (C3-C7) cicloalquila, (C0-C4) alquilenos - (C6-C10) arila, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou 1 a 3 vezes substituídos por F;

15 R7 é H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, (C3-C7) cicloalquila, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou 1 a 3 vezes substituídos por F;

20 R8, R9 são independentemente H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, (C3-C7) cicloalquila, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou 1 a 3 vezes substituídos por F;

R10, R11 são independentemente H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, (C3-C7) cicloalquila, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou 1 a 3 vezes substituídos por F;

25 Outra modalidade de acordo com a invenção são os compostos da fórmula I, em que

$n$  é 0.

Outra modalidade de acordo com a invenção são os compostos da fórmula I, em que

$n$  é 1.

30 Outra modalidade de acordo com a invenção são os compostos da fórmula I, em que

R9 está na posição 2.

Outra modalidade de acordo com a invenção são os compostos da fórmula I, em que

R9 está na posição 3 se R8 e R9 juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de cicloalquila.

5 Outra modalidade de acordo com a invenção são os compostos da fórmula I, em que

R11 está em posição 3.'

Outra modalidade de acordo com a invenção são os compostos da fórmula I, em que

10 R11 está na posição 3' e

R10 é H.

Outra modalidade de acordo com a invenção são os compostos da fórmula I, em que

R8 é CF<sub>3</sub>.

15 Outra modalidade de acordo com a invenção são os compostos da fórmula I, em que

R10 é Cl.

Outra modalidade de acordo com a invenção são os compostos da fórmula I, em que

20 R5 e R6 juntos com o átomo de carbono que os carrega formam um anel de (C3-C7) cicloalquila, em que um átomo de carbono pode ser substituído por um heteroátomo O, S, N, preferivelmente por um heteroátomo O.

Outra modalidade de acordo com a invenção são os compostos da fórmula I onde um ou mais substituintes têm o seguinte significado:

n é 0,1;

R1, R2 são H;

R3, R4 são H;

25 R5, R6 são independentemente H, (C1-C6) alquila, preferivelmente, H, CH<sub>3</sub>; ou

30 R5 e R6 juntos com o átomo de carbono que os carrega formam um anel de (C5-C6) cicloalquila em que um átomo de carbono pode ser

substituído por um heteroátomo O ou N, preferivelmente formam um anel de tetraidropirano;

R7 é H;

R8 é CF<sub>3</sub>, Cl;

5 R9 está na posição 2 e

R9 é H, F, O-(C1-C4) alquila, COOH, CO-O-fenila, O-(C1-C4) alquil-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, CO-O-(C1-C4) alquil-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, CO-NH-(C1-C4) alquil-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; ou

10 R8 e R9 juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de (C5-C6) cicloalquila, em que um átomo de carbono é substituído por um heteroátomo O;

R10 é H, Cl, F, CH<sub>3</sub>;

R11 é H, Cl, fenil-CF<sub>3</sub>;

R12, R13 são (C1-C4) alquila.

15 Outra modalidade de acordo com a invenção são os compostos da fórmula I onde um ou mais substituintes têm o seguinte significado:

n é 0,1;

R1, R2 são H;

R3, R4 são H;

20 R5, R6 são independentemente H, (C1-C6) alquila, preferivelmente, H, CH<sub>3</sub>; ou

R5 e R6 juntos com o átomo de carbono que os carrega formam um anel de (C5-C6) cicloalquila em que um átomo de carbono é substituído por um heteroátomo O, preferivelmente um anel de tetraidropirano;

25 R7 é H;

R8 é CF<sub>3</sub>, Cl;

R9 é H, O-(C1-C4) alquila, COOH, CO-O-fenila, preferivelmente H, metóxi, COOH, CO-O-fenila; ou

30 R8 e R9 juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de (C5-C6) cicloalquila, em que um átomo de carbono é substituído por um heteroátomo O;

R10 é H, Cl,;

R11 é H, Cl, fenil-CF<sub>3</sub>;

R12, R13 são (C1-C4) alquila, preferivelmente metila.

Outra modalidade de acordo com a invenção são os compostos da fórmula I onde um ou mais substituintes têm o seguinte significado:

5

n é 0, 1,;

R1, R2 são H;

R3, R4 são H;

R5, R6 são independentemente H, (C1-C6) alquila, preferivelmente, H, CH<sub>3</sub>;

10

R7 é H;

R8 é CF<sub>3</sub>;

R9 é H;

R10 é Cl;

R11 é o H.

15

Outra modalidade de acordo com a invenção são os compostos da fórmula I onde um ou mais substituintes têm o seguinte significado:

R1, R2 são H;

R3, R4 são H;

20

R5, R6 são independentemente H, (C1-C6) alquila, preferivelmente, H, CH<sub>3</sub>;

R7 é H;

R8 é CF<sub>3</sub>;

R9 é H, F;

R10 é H, Cl, F, CH<sub>3</sub>;

25

R11 é o H.

Outra modalidade de acordo com a invenção são os compostos da fórmula I onde um ou mais substituintes têm o seguinte significado:

R5 é H e

R6 é H ou

30

R5 é CH<sub>3</sub> e

R6 é CH<sub>3</sub>;

R9 é H;

R10 é H, Cl.

Outras modalidades de acordo com a invenção são os seguintes compostos:

- 5 3-{4-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[3,3-Dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 10 3-{2-Cloro-4-[3,3-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{2-Cloro-4-[7-(4-trifluorometil-fenil)-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-sulfonil]-fenil}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 15 3-{3-Cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4-[5-(2-Metóxi-4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- Éster de fenila de ácido 5-Cloro-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzenossulfonil]-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-benzóico
- 20 Ácido 5-Cloro-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzenossulfonil]-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-benzóico
- 3-{4-[5-(2,3-Diidro-benzofuran-5-il)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 25 3-{4-[3,3-(4-Espiro-tetraidropirano)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 3-{4'-Trifluorometil-6-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-bifenil-3-il}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- 30 3-(4-{5-[2-(2-Dimetilamino-etóxi)-4-trifluorometil-fenil]-2,3-diidro-indol-1-sulfonil}-fenil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona
- Éster de 2-dimetilamino-etila de ácido 2-{1-[4-(5-Oxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzenossulfonil]-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-5-trifluorometil-benzóico

N-(2-Dimetilamino-etil)-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzenossulfonil]-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-5-trifluorometil-benzamida

Esta invenção também abrange todas as combinações de aspectos preferidos da invenção descrita aqui.

5 Como usado aqui, o termo alquila será entendido no sentido mais amplo para significar resíduos de hidrocarboneto saturados que possam ser lineares, isto é, de cadeia linear, ou ramificada. Se não de outro modo definido, a alquila tem 1 a 8 átomos de carbono. Os exemplos de "-(C1-C8)-alquila" são resíduos de alquila que contêm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8  
10 átomos de carbono são metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, octila ou heptila, os n-isômeros de todos estes resíduos, isopropila, isobutila, 1-metilbutila, isopentila, neopentila, 2,2-dimetilbutila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, isoexila, sec-butila, terc-pentila ou terc-butila. O termo "-(C0-C8)-alquila" é um resíduo de hidrocarboneto que contém 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou  
15 8 átomos de carbono, nos quais o termo "-C0-alquila" é uma ligação covalente. Todas estas declarações também se aplicam ao termo alquilenos.

Como usado aqui, o termo alquenila será entendido no sentido mais amplo para significar resíduos de hidrocarboneto que têm 1 a 4 ligações duplas e pode ser linear, isto é, cadeia linear, ou ramificado. Se não de  
20 outro modo definido alquenila tem 2 a 8 átomos de carbono. Os exemplos de "-(C2-C8)-alquenila" são resíduos de alquenila que contêm 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono são, por exemplo, vinila, 1-propenila, 2-propenila (= allila), 2-butenila, 3-butenila, 2-metil-2-butenila, 3-metil-2-butenila, 5-hexenila ou 1,3-pentadienila. Todas estas declarações também se aplicam ao termo  
25 alquilenos.

Como usado aqui, o termo alquinila será entendido no sentido mais amplo para significar resíduos de hidrocarboneto que têm 1 a 4 ligações triplas e pode ser linear, isto é, cadeia linear, ou ramificado. Se não de  
30 outro modo definido alquinila tem 2 a 8 átomos de carbono. Os exemplos de "-(C2-C8)-alquinila" são resíduos de alquinila que contêm 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono são, por exemplo, etinila, 1-propinila, 2-propinila (= propargila) ou 2-butinila. Todas estas declarações também se aplicam ao termo

alquilideno.

Todas estas declarações também se aplicam se um grupo alquila ocorrer como um substituinte em outro resíduo, por exemplo, em um resíduo de alquilóxi, um resíduo de alquilocarbonila ou um resíduo de arilalquila.

Se não de outro modo definido, alquila, e alquilenos, é não-substituído ou mono-, di- ou trissubstituído independentemente um do outro através de grupos adequados tal como, por exemplo: F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, CO-O-(C1-C4) alquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos - (C6-C10) arila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos - (C3-C13)cicloalquila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos - (C3-C15) heterociclo, (C0-C4) alquilenos-(C3-C6)cicloalquila, (C0-C4) alquilenos-(C6-C10)arila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, (C2-C6)-alquenila, (C2-C6)-alquinila, O-(C0-C6)-aquila, O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C12)cicloalquila, O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, O-CO-O-(C1-C4) alquila, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, S-(C1-C4)aquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, S-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, S-(C1-C4)aquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, S-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, SO<sub>2</sub>-(C1-C4)aquila, SO<sub>2</sub>-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO<sub>2</sub>-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, SO<sub>2</sub>-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C10)arila, SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-H, SO<sub>2</sub>-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo onde o anel de arila ou anel heterocíclico é não-substituído ou mono- ou dissubstituído por F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C1-C6)-aquila, (C1 C6)-aquila, N((C0-C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)-alquilenos-H;

N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)-alquilenno-H, N((C0-C4) alquile-  
 no-H)-(C0-C4)alquilenno-H)-(C1-C6)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-  
 C4)alquilenno-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-  
 C15)heterociclo, N((C0-C4) alquilenno-H)-CO-(C0-C4)alquilenno-(C6-C12)-  
 5 arila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-(C0-C4)aquila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-  
 (C0-C4)alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-(C0-  
 C4)alquilenno-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4) alquilenno-H)-CO-O-(C0-  
 C4)alquilenno-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-O-(C0-C4)aquila,  
 N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-  
 10 C4)alquilenno-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4)  
 alquilenno-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C6-C12)-arila,  
 N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)aquila, N((C0-  
 C4)alquilenno-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-  
 C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-  
 15 C4)alquilenno-(C3-C15)heterociclo, onde o anel de arila ou anel heterocíclico  
 é não-substituído ou mono- ou dissubstituído por F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>,  
 CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C1-C6)-aquila, (C1-C6)-aquila, N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-  
 C4)-alquilenno-H, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C1-C6)-aquila, SF<sub>5</sub>, CONH<sub>2</sub>.

Se não de outro modo especificado, o termo cicloalquila será  
 20 entendido para significar ciclo de hidrocarboneto saturado que contém de 3 a  
 13 átomos de carbono em um anel mono- ou bicíclico, fundido, em ponte ou  
 espirocíclico. Os exemplos de resíduos de alquila cíclica de (C3-C13)-  
 cicloalquila são resíduos de cicloalquila que contém 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,  
 12 ou 13 átomos de carbono de anel como ciclopropila, ciclobutila, ciclopent-  
 25 tila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, ciclonoñila, ciclodecila, cicloundecila ou  
 ciclododecila. O termo cicloalquila também inclui grupos bicíclicos nos quais  
 qualquer do anel de cicloalquila acima é fundido a um anel de benzeno, por  
 exemplo, indano e 1,2,3,4-tetraidronaftaleno.

Se não de outro modo definido cicloalquila é não-substituída ou  
 30 mono, di - ou trissubstituída independentemente de um outro através de gru-  
 pos adequados tal como, por exemplo: F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH,  
 CO-O-(C0-C4) alquilenno-(C6-C10) arila, CO-O-(C1-C4) alquila, CO-O-(C0-

C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C1-C6)alquilenos-H, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C1-C6)cicloalquila, CON((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C6)cicloalquila, (C3-C6)aquila, (C2-C6)-alquenila, (C2-C6)-alquinila, (C0-C4) alquilenos-(C6-C10)arila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, O-(C0-C6)-aquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10)arila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, O-CO-O-(C1-C4) alquila, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, O-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos - (C6-C10) arila, O-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, O-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos - (C3-C13)cicloalquila, O-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos - (C3-C15) heterociclo, S-(C1-C4)aquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, S-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, S-(C1-C4)aquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, S-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, SO<sub>2</sub>-(C1-C4)aquila, SO<sub>2</sub>-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO<sub>2</sub>-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, SO<sub>2</sub>-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C10)arila, SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-H, SO<sub>2</sub>-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo onde o anel de arila ou anel heterocíclico é não-substituído ou mono - ou dissubstituído por F, Cl, Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C1-C6)-aquila, (C1 C6)-aquila, N((C0-C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)-alquilenos-H;

N((C0-C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)-alquilenos-H, N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-H)-(C1-C6)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-(C0-C4)aquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-

(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, onde o anel de arila ou anel heterocíclico é não-substituído ou mono - ou dissubstituído por F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C1-C6)-aquila, (C1-C6)-aquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-H, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C1-C6)-aquila, SF<sub>5</sub>, CONH<sub>2</sub>.

O termo "arila" é pretendido significar o anel de hidrocarboneto aromático que contém de 6 a 14 átomos de carbono em um anel mono- ou bicíclico. Os exemplos de anéis de (C6-C14)-arila são fenila, naftila, por exemplo, 1-naftila e 2-naftila, bifenilila, por exemplo, 2-bifenilila, 3-bifenilila e 4-bifenilila, antrila ou fluorenila. O anel de bifenilila, anel de naftila e, em particular, anéis de fenila são modalidades adicionais de anéis de arila.

O termo heterociclo é entendido para significar anéis de hidrocarboneto saturado (heterocicloalquila), parcialmente não-saturado (heterocicloalquênila) ou não-saturado (heteroarila) contendo de 3 a 15 átomos de carbono em um anel espirocíclico mono- ou bicíclico, fundido ou em ponte no qual 1 a 5 átomos de carbono dos 3 a 15 átomos de carbono de anel são substituídos através de heteroátomos tal como nitrogênio, oxigênio ou enxofre nos quais também os heteroátomos podem ser oxidados, por exemplo, N=O, S=O, SO<sub>2</sub>. Os exemplos de heterociclos são acridinila, azaindol (1H-pirrolopiridinila), azabenzimidazolila, azaespirodecanila, azepinila, azetidínila, aziridinila, benzimidazolila, benzofuranila, diidrobenzofuranila, benzotiofuranila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, benzotetrazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, carbazolila, 4aH-carbazolila, carbolinila, cromanila, cromenila, cinolinila, decaidroquinolinila, 4,5-diidrooxazolinila, dio-

xazolila, dioxazinila, 1,3-dioxolanila, 1,3-dioxolenila, 3,3-dioxo[1,3,4]oxatiazinila, 6H-1,5,2-ditiazinila, diidrofuro[2,3-b]-tetraidrofuranila, furanila, furazanila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, 1H-indazolila, indolinila, indolizinila, indolila, 3H-indolila, isobenzofuranila, isocromanila, 5 isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila (benzimidazolila), isotiazolila, isotiazolidinila, isotiazolinila, isoxazolila, isoxazolinila, isoxazolidinila, 2-isoxazolinila, cetopiperazinila, morfolinila, naftiridinila, octaidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2-oxa-tiepanila, 1,2-oxatiolanila, 1,4-oxazepanila, 1,4-oxazepinila, 10 oxazepinila, 1,2-oxazinila, 1,3-oxazinila, 1,4-oxazinila, oxazolidinila, oxazolila, oxetanila, oxocanila, fenantridinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxatiinila, fenoxazinila, ftalazinila, piperazinila, piperidinila, pteridinila, purinila, piranila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, piridooxazolila, piridoimidazolila, piridotiazolila, piridinila, piridila, 15 pirimidinila, pirrolidinila, pirrolidinonila, pirrolinila, 2H-pirrolila, pirrolila, quina-zolinila, quinolinila, 4H-quinolizinila, quinoxalinila, quinuclidinila, tetraidrofuranila, tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinolinila, tetraidrofuranila, tetraidropiranoila, tetraidropiridinila, tetraidrotiofenila, tetrazinila, tetrazolila, 6H-1,2,5-tiadiazinila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 20 tiadiazolila, tiantrenila, 1,2-tiazinila, 1,3-tiazinila, 1,4-tiazinila, 1,3-tiazolila, tiazolila, tiazolidinila, tiazolinila, tienila, tietanila, tienotiazolila, tienooxazolila, tienoimidazolila, tiomorfolinila, tiofenolila, tiofenila, tiopiranila, 1,2,3-triazinila, 1,2,4-triazinila, 1,3,5-triazinila, 1,2,3-triazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila e xantenila.

25 Os anéis heterocíclicos são não-substituídos ou mono -, di - ou trissubstituídos através de grupos adequados tal como, por exemplo: F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, CO-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) alquileno-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) arila, CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquila, CO-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) alquileno-(C<sub>3</sub>-C<sub>13</sub>)cicloalquila, CO-O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) alquileno-(C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>)heterociclo, CO-N((C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) alquileno-H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquileno-H, CO-N((C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) alquileno-H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, CON((C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) alquileno-H)-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)alquileno-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-arila, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) alquileno-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquila, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)aquila, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alquenila, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alquinila, (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)

30

alquilenos-(C6-C10)arila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, O-(C0-C6)-  
 aquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4)  
 alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-  
 C10)arila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, O-  
 5 CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, O-CO-O-(C1-C4) alquila, O-CO-O-  
 (C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-  
 C15)heterociclo, O-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10)  
 arila, O-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, O-CO-N((C0-C4)  
 alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, O-CO-N((C0-C4) alqui-  
 10 lenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, S-(C1-C4)aquila, S-(C0-C4)  
 alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, S-(C0-  
 C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, S-(C1-C4)aquila, S-(C0-C4) alquilenos-  
 (C3-C13)cicloalquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, S-(C0-C4) alquile-  
 no-(C3-C15) heterociclo, SO<sub>2</sub>-(C1-C4)aquila, SO<sub>2</sub>-(C0-C4) alquilenos-(C3-  
 15 C13)cicloalquila, SO<sub>2</sub>-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, SO<sub>2</sub>-(C0-C4) alqui-  
 lenos-(C3-C15) heterociclo, SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-  
 (C6-C10)arila, SO<sub>2</sub>-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-H, SO<sub>2</sub>-N((C0-  
 C4) alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO<sub>2</sub>-N((C0-  
 C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo onde o anel de arila  
 20 ou anel heterocíclico é não-substituído ou mono- ou dissubstituído por F, Cl,  
 Br, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C1-C6)-aquila, (C1 C6)-aquila, N((C0-C4)-  
 alquilenos-H)-(C0-C4)-alquilenos-H;

N((C0-C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)-alquilenos-H, N((C0-C4) alquile-  
 no-H)-(C0-C4)alquilenos-H)-(C1-C6)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-  
 25 C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-  
 C15)heterociclo, N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-  
 arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-(C0-C4)aquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-  
 (C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-(C0-  
 C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-O-(C0-  
 30 C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-O-(C0-C4)aquila,  
 N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-  
 C4)alquilenos-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4)

alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)aquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, onde o anel de arila ou anel heterocíclico é não-substituído ou mono- ou dissubstituído por F, Cl, Br, I, OH, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OCF<sub>3</sub>, O-(C1-C6)-aquila, (C1-C6)-aquila, N((C0-C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-H, SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, COOH, COO-(C1-C6)-aquila, SF<sub>5</sub>, CONH<sub>2</sub>.

Halogênio é flúor, cloro, bromo ou iodo.

Os átomos de carbono opticamente ativos presentes nos compostos da fórmula I podem independentemente de cada outro ter configuração R ou configuração S. Os compostos da fórmula I podem estar presentes na forma de enantiômeros puros ou diastereômeros puros ou na forma de misturas de enantiômeros e/ou diastereômeros, por exemplo, na forma de racematos. A presente invenção refere-se a enantiômeros puros e misturas de enantiômeros bem como a diastereômeros puros e misturas de diastereômeros. A invenção compreende misturas de dois ou mais de dois estereoisômeros da fórmula I e compreendem todas as relações dos estereoisômeros nas misturas. No caso onde os compostos da fórmula I podem estar presente como isômeros E ou isômeros Z (ou isômeros cis ou isômeros trans) a invenção refere-se a ambos os isômeros E puros e isômeros Z puros e a misturas de E/Z em todas as relações. A invenção também compreende todas as formas tautoméricas dos compostos da fórmula I.

Os diastereômeros, incluindo isômeros E/Z, podem ser separados nos isômeros individuais, por exemplo, através de cromatografia. Os racematos podem ser separados nos dois enantiômeros através de métodos comuns, por exemplo, por cromatografia em fases quirais ou através de resolução, por exemplo, por cristalização de sais diastereoméricos obtidos com ácidos ou bases opticamente ativos. Os compostos estereoquimicamente uniformes da fórmula I também podem ser obtidos empregando materiais de partida estereoquimicamente uniformes ou usando reações estereoseletivas.

Os compostos da fórmula I podem existir na forma dos seus racematos, misturas racêmicas, enantiômeros puros, diastereômeros e misturas de diastereômeros bem como em suas formas tautoméricas. A presente invenção abrange todos estas formas isoméricas e tautoméricas dos compostos da fórmula I. Estas formas isoméricas podem ser obtidas através de métodos conhecidos mesmo se não especificamente descrito em alguns casos.

Os sais farmacologicamente aceitáveis são, devido à sua solubilidade em água ser maior aquela dos compostos iniciais ou básicos, particularmente adequados para aplicações médicas. Estes sais têm que ter um ânion ou cátion farmacologicamente aceitável. Os sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis adequados dos compostos da invenção são sais de ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, bromídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico e ácido sulfúrico, e ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácido acético, benzenossulfônico, benzóico, cítrico, etanossulfônico, fumárico, glicônico, glicólico, isetiônico, láctico, lactobiônico, maléico, málico, metanossulfônico, sucínico, p-toluenossulfônico e ácido tartárico. Os sais básicos farmacologicamente aceitáveis adequados são sais de amônio, sais de metal de alcali (tais como, sais de sódio e potássio), sais de metal alcalino terroso (tal como, sal de magnésio e cálcio), e sais de trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina ou etilenodiamina.

Sais com um ânion farmacologicamente inaceitável tais como, por exemplo, trifluoroacetato igualmente incluindo-se na estrutura da invenção como intermediários úteis para a preparação ou purificação de sais farmacologicamente aceitáveis e/ou para uso em não terapêuticos, por exemplo, aplicações *in vitro*.

O termo "derivado fisiologicamente funcional" usado aqui refere-se a qualquer derivado fisiologicamente tolerado de um composto da fórmula I da invenção, por exemplo, um éster que em administração a um mamífero tal como, por exemplo, um humano possa formar (diretamente ou indiretamente) um composto da fórmula I ou um metabólito ativo do mesmo.

Os derivados fisiologicamente funcionais também incluem pró-fármacos dos compostos da invenção, como descrito, por exemplo, em H. Okada e outoa, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Tais pró-fármacos podem ser metabolizados *in vivo* para um composto da invenção. Estes pró-fármacos podem eles próprios ser ativo ou não.

Os compostos da invenção também podem existir em várias formas polimorfas, por exemplo, como formas polimorfas cristalinas e amorfas. Todas as formas polimorfas dos compostos da invenção se incluem na estrutura da invenção e é um aspecto adicional da invenção.

Todas as referências para "composto(s) da fórmula I" refere-se a seguir ao composto(s) da fórmula I como descrito acima, e seus sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais como descrito aqui.

#### Uso

Esta invenção refere-se também ao uso de compostos da fórmula I e as suas composições farmacêuticas como ligandos de PPAR. Os ligandos de PPAR da invenção são adequados como moduladores de atividade de PPAR.

Os receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR) são fatores de transcrição que podem ser ativados através de ligandos e pertencem à classe de receptores de hormônio nucleares. Há três isoformas de PPAR, PPARalfa, PPARgama e PPARdelta (idêntico a PPARbeta), que são codificadas por genes diferentes (receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR): estrutura, mecanismos de ativação e funções diversas: Motojima K., Célula Struct Funct., 1993, 18(5), 267-77).

Em humanos, PPARgamma existe em três variantes, PPARgamma<sub>1</sub>, gama<sub>2</sub>, e gama<sub>3</sub>, que são o resultado de uso alternativo de promotores e ligação diferencial mRNA. Os PPARs diferentes têm distribuição de tecido diferente e modulam funções fisiológicas diferentes. Os PPARs desempenham um papel fundamental em vários aspectos do regulamento de um número grande de genes, os produtos de cujos genes estão diretamente ou indiretamente crucialmente envolvidos no metabolismo de lipídio e carboidrato. Por exemplo, desse modo o receptor de PPARalfa desempenha um papel

importante no regulamento de catabolismo de ácido graxo ou metabolismo de lipoproteína no fígado, enquanto PPAR $\gamma$ , está, por exemplo, crucialmente envolvido na regulação de diferenciação de célula adiposa. Porém, além disso PPARs estão também envolvidas no regulamento de muitos outros processos fisiológicos, incluindo aqueles que não estão conectados diretamente com metabolismo de carboidrato ou lipídio. A atividade de PPARs diferente pode ser modulada por vários ácidos graxos, derivados de ácido graxo e compostos sintéticos em extensões variadas. Para revisões relevantes sobre as funções, efeitos fisiológicos e fisiopatologia, vide: Berger, J. e outros, *Annu. Rev. Med.*, 2002, 53, 409-435; Wilson, T. e outros, *J. Med. Chem.*, 2000, 43 (4), 527-550; Kliewer, S. e outros, *Recent Prog Horm Res.*, 2001, 56, 239-63; Moller, D.E. e Berger, J.P., *Int J Obes Relat Metab Disord.*, 2003, 27 Suppl 3, 17-21; Ram, V.J., *Drugs Today*, 2003, 39(8),609-32).

Entre as três isoformas de PPAR as funções fisiológicas de PPAR $\delta$  permaneceram um enigma por muito tempo. O primeiro papel farmacológico proposto para PPAR $\delta$  foi o regulamento de homeostasia de colesterol. Para isto foi mostrado que um pouco do ligando de PPAR $\delta$  seletivo L-165041 eleva o colesterol de plasma em um modelo animal diabético (Berger J. e outros, *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 6718-6725; Leibowitz M.D. e outros, *FEBS Lett.*, 2000, 473(3), 333-336). Em macacos reso obesos, resistentes a insulina, o ligando de PPAR $\delta$  potente e seletivo GW501516 eleva o nível de colesterol HDL, diminui o nível de colesterol LDL, triglicerídeos e insulina de plasma (Oliver, W. e outros, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2001, 98, 5306-5311). O agonista de PPAR $\delta$ /PPAR $\alpha$  dual YM-16638 significativamente reduz lipídios de plasma em macacos reso e cinomologo (Goto, S. e outros, *Br. J. Pharm.*, 1996, 118, 174-178) e age de uma maneira similar em duas semanas de experiências clínicas em voluntários saudáveis (Shimokawa, T. e outros, *Drogue Dev. Res.*, 1996, 38, 86-92).

Publicações mais recentes enfatizam que PPAR $\delta$  é um alvo importante para o tratamento de dislipidemia, resistência de insulina, diabetes tipo 2, aterosclerose e síndrome X (Wang, Y-X. e outros, *Cell*, 2003, 113, 159-170; Luquet, S. e outros, *FASEB J.*, 2003, 17, 209-226 ; Tanaka, T. e

outros, PNAS, 2003, 100, 15924-15929 ; Holst, D. e outros, BioChem. Biophys. Acta, 2003, 1633, 43-50; Dressel, U. e outros, Mol. Endocrin., 2003, 17, 2477-2493 ; o Lee, C.H. e outros, Science, 2003, 302, 453-457).

5 Além de suas ações como um regulador do metabolismo de lipí-  
dio, glicose e colesterol, PPARdelta é conhecido por desempenhar um papel  
no desenvolvimento embrionário, implantação e formação de osso (Lim, H. e  
Dey, S.K., Trends Endocrinol Metab., 2000, 11(4),137-42; Ding, N.Z. e ou-  
tros, Mol Reprod Dev., 2003, 66(3), 218-24; Mano, H. e outros, J Biol Chem.,  
2000, 275(11), 8126-32).

10 Numerosas publicações demonstram que PPARdelta está ati-  
vando a proliferação e diferenciação de ceratinócitos que aponta para seu  
papel em distúrbios da pele e cura de ferida (Di-Poi, N. e outros, J Steroid  
Biochem Mol Biol., 2003, 85(2-5), 257-65; Tan, N.S. e outros, Am J Clin  
Dermatol., 2003,4(8), 523-30; Wahli, W., Swiss Med Wkly, 2002, 132(7-  
15 8),83-91).

PPARdelta parece ser significativamente expresso no CNS; po-  
rém muitas de suas funções nesse aspecto ainda permanecem desconheci-  
das. De interesse singular porém, é a descoberta que PPARdelta foi expres-  
so em oligodendrócitos de roedor, as principais células produtoras de lipídio  
20 do CNS (J. Granneman, e outros, J. Neurosci. Res., 1998, 51, 563-573). A-  
lém disso, também se descobriu que um agonista de PPARdelta seletivo foi  
constatado significativamente aumentar a expressão de gene de mielina oli-  
godendrógliã e diâmetro de envoltura de mielina em culturas de camundongo  
(I. Saluja e outros, Glia, 2001, 33, 194-204). Desse modo, os ativadores  
25 de PPARdelta podem ser de uso para o tratamento de doenças desmielini-  
zantes e dismielinizantes. O uso de agonistas delta de receptor ativado por  
proliferador de peroxissoma para o tratamento de MS e outras doenças  
desmielinizantes pode ser mostrado como descrito em WO2005/097098.

30 As condições desmielinizantes são manifestadas na perda de  
mielina - as camadas densas múltiplas de lipídios e proteína que cobrem  
muitas fibras nervosas. Estas camadas são fornecidas por oligodendrógliã  
no sistema nervoso central (CNS), e células de Schwann no sistema nervoso

periférico (PNS). Em pacientes com condições desmielinizantes, desmielinização pode ser irreversível; e normalmente é acompanhada ou seguida por degeneração axonal, e frequentemente por degeneração celular. A desmielinização pode ocorrer como resultado de dano neuronal ou dano a própria mielina - se devido a respostas imunes aberrantes, dano local, isquemia, distúrbios metabólicos, agentes tóxicos, ou infecções virais (Prineas e McDonald, Demyelinating Disease. Em Greenfield's Neuropathology, 6.sup.th ed. (Edward Arnold: Nova Iorque, 1997) 813-811, Beers e Berkow, eds., The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17.sup.th ed. (Whitehouse Station, N.J.: Merck Research Laboratories, 1999) 1299, 1437, 1473-76, 1483).

A desmielinização central (desmielinização do CNS) ocorre em várias condições, frequentemente de etiologia incerta que se torna conhecida como as doenças desmielinizantes primárias. Destas, esclerose múltipla (MS) é a mais prevalente. Outras doenças desmielinizantes primárias incluem adrenoleucodistrofia (ALD), adrenomieloneuropatia, AIDS-vacuolar mielopatia, mielopatia associada a HTLV, a atrofia ótica hereditária de Leber, leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML), panencefalite esclerosante subaguda, síndrome de Guillian-Barre e paraparesia espástica tropical. Além disso, há condições agudas nas quais a desmielinização pode ocorrer no CNS, por exemplo, encefalomielite disseminada aguda (ADEM) e encefalite viral aguda. Além disso, a mielite transversa aguda, uma síndrome na qual uma transecção da espinha dorsal aguda de causa desconhecida afeta tanto a massa cinzenta quanto a branca em um ou mais segmentos torácicos adjacentes, também pode resultar em desmielinização. Além disso, os distúrbios nos quais as células gliais de formação de mielina são danificadas incluem os danos da espinha dorsal, neuropatias e danos do nervo.

A presente invenção refere-se aos compostos da fórmula I adequados para modular a atividade de PPARs, especialmente a atividade de PPARdelta e PPARalfa. Dependendo do perfil de modulação, os compostos da fórmula I são adequados para o tratamento, controle e profilaxia das indicações descritas a seguir, e para várias outras aplicações farmacêuticas conectadas a estes (vide, por exemplo, Berger, J., e outros, Annu. Rev. Med.,

2002, 53, 409-435; Wilson, T. e outros, J. Med. Chem., 2000, 43(4), 527-550; Kliewer, S. e outros, Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63; Fruchart, J.C. e outros, 2001, Pharmacological Research, 44(5), 345-52; Kersten, S. e outros, Nature, 2000, 405, 421-424; Torra, I.P. e outros, Curr Opin Lipidol, 2001,12, 245-254).

Os compostos deste tipo são particularmente adequados para o tratamento e/ou prevenção de:

1. - Distúrbios de metabolismo de ácido graxo e distúrbios de utilização de glicose.

10 - Distúrbios nos quais a resistência à insulina está envolvida

2. Diabete Mellitus, especialmente diabete tipo 2, incluindo a prevenção das sequelas associadas a esta. Aspectos particulares com relação a isto são

- 15 - hiperglicemia,
- melhora na resistência à insulina,
- melhora na tolerância à glicose,
- proteção das células  $\beta$  pancreáticas
- prevenção de distúrbios macro - e microvascular

20 3. Dislipidemias e suas sequelas tal como, por exemplo, aterosclerose, doença cardíaca coronária, distúrbios cerebrovascular etc, especialmente aqueles (porém não restrito a estes) que são caracterizados por um ou mais dos seguintes fatores:

- 25 - concentrações elevadas de triglicerídeo de plasma, concentrações elevadas de triglicerídeos de plasma pós-prandiais,
- concentrações baixas de colesterol HDL
- concentrações baixas de lipoproteína ApoA
- concentrações elevadas de colesterol LDL
- partículas densas pequenas de colesterol LDL
- concentrações elevadas de lipoproteína ApoB

30 4. Várias outras condições que podem ser associadas com a síndrome metabólica, tal como:

- obesidade (peso em excesso), incluindo obesidade central

- trombozes, estados hipercoagulável e protrombótica (arterial e venoso)
- pressão alta
- parada cardíaca tal como, por exemplo (porém não restrita a estes), seguinte a infarto do miocárdio, doença cardíaca hipertensiva ou cardiomiopatia

5. Distúrbios ou condições nas quais as reações inflamatórias estão envolvidas:

- 1 aterosclerose tal como, por exemplo (porém não restrito a estes), esclerose coronária incluindo angina pectoris ou infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral
- 2 restenose vascular ou reoclusão
- 3 doenças do intestino inflamatórias crônicas tais como, por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerativa
- 4 asma
- 5 lúpus eritematoso (LE) ou distúrbios reumáticos inflamatórios tais como, por exemplo, artrite reumática,
- 6 outros estados inflamatórios

6. Distúrbios do ciclo de célula ou processos de diferenciação de célula:

- 7 tumores de célula adiposa
- 8 carcinomas lipomatosos, por exemplo, tais como lipossarcomas
- 9 tumores sólidos e neoplasmas tais como, por exemplo (porém não restrito a estes), carcinomas do trato gastrointestinal, do fígado, da área biliar e do pâncreas, tumores endócrinos, carcinomas dos pulmões, dos rins e da área urinária, da área genital, carcinomas prostáticos etc
- 10 distúrbios mieloproliferativos agudos e crônicos e linfomas
- 11 angiogênese

7. Demielinização e outros distúrbios neurodegenerativos dos sistemas nervoso central e periférico, incluindo:

- 12 A doença de Alzheimer
- 13 esclerose múltipla

- 14 Doença de Parkinson
- 15 adrenoleucodistrofia (ALD)
- 16 adrenomieloneuropatia
- 17 Mielopatia AIDS-vacuolar
- 5 18 Mielopatia associada a HTLV-
- 19 Atrofia ótica hereditária de Leber
- 20 leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML)
- 21 panencefalite esclerosante subagudo
- 22 Síndrome de Guillian-Barre
- 10 23 Paraparesia espástica tropical
- 24 encefalomielite disseminada agudo (ADEM)
- 25 encefalites virais agudas
- 26 mielite transversal aguda
- 27 trauma da espinha dorsal e cérebro
- 15 28 Doença de Charcot-Marie-Tooth
8. Distúrbios de pele e/ou distúrbios de processos curativos de ferida:
- 29 por exemplo, dermatoses eritematoso-escamosa tal como psoríase
- 20 30 acne vulgar
- 31 outros distúrbios de pele e condições dermatológicas que são modulados por PPAR
- 32 eczemas e neurodermatite
- 33 dermatite tal como, por exemplo, fotodermatite ou dermatite seborréica
- 25 34 ceratite e ceratoses tais como, por exemplo, ceratose seborréicas, ceratoses senis, ceratose actínica, ceratoses foto-induzidas ou ceratose follicular
- 35 quelóides e profilaxia de quelóide
- 30 36 verrugas, incluindo condilomata ou condilomata acuminado,
- 37 infecções virais de papiloma humano (HPV) tais como, por exemplo, papilomas venéreas, verrugas virais tal como, por exemplo, molusco

- contagioso, leucoplaquia,
- 39 dermatoses papular tal como, por exemplo, líquen plano
- 40 câncer de pele tal como, por exemplo, carcinomas de célula basal, melanomas ou linfomas de célula T cutâneos
- 5 41 tumores epidérmicos benignos localizados tal como, por exemplo, ceratoderma, de origem epidérmico
- 42 frieiras
- 43 cura de ferida
9. Outros distúrbios
- 10 44 pressão alta
- 45 pancreatite
- 46 síndrome X
- 47 síndrome de ovário policístico (PCOS)
- 48 asma
- 15 49 osteoartrite
- 50 lúpus eritematoso (LE) ou distúrbios reumáticos inflamatórios tais como, por exemplo, artrite reumática
- 51 vasculite
- 52 fraqueza (caquexia)
- 20 53 gota
- 54 síndrome de isquemia/reperfusão
- 55 síndrome de angústia respiratória aguda (ARDS)

### Formulações

A quantidade de um composto da fórmula I necessário para alcançar o efeito biológico desejado depende de vários fatores, por exemplo, do composto específico escolhido, do uso planejado, do modo de administração e da condição clínica do paciente. A dose diária geralmente está na faixa de 0,001 mg a 100 mg (tipicamente de 0,01 mg a 50 mg) por dia e por quilograma de peso corporal, por exemplo 0,1 10 mg/kg/dia. Por exemplo,

25

30 uma dose intravenosa pode estar na faixa de 0,001 mg a 1,0 mg/kg que podem ser administrados adequadamente como infusão de 10 ng a 100 ng por quilograma e por minuto. As soluções de infusão adequadas para estes pro-

pósitos podem conter, por exemplo, de 0,1 ng a 10 mg, tipicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Por exemplo, as doses únicas podem conter de 1 mg a 10 g do ingrediente ativo. Desse modo, as ampolas para injeções podem conter, por exemplo, de 1 mg a 100 mg, e formulações de dose única que podem ser administradas oralmente, tal como, por exemplo, cápsulas ou comprimidos, podem conter, por exemplo, de 0,05 a 1000 mg, tipicamente de 0,5 a 600 mg. Para a terapia da condição acima mencionada, os compostos da fórmula I podem ser usados como o próprio composto, porém eles estão preferivelmente na forma de uma composição farmacêutica com um veículo aceitável. O veículo deve, certamente, ser aceitável no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da composição e não ser prejudicial à saúde do paciente. O veículo pode ser um sólido ou um líquido ou ambos e é preferivelmente formulado com o composto como uma única dose, por exemplo, como um comprimido que pode conter de 0,05% a 95% em peso do ingrediente ativo. Outras substâncias farmacêuticamente ativas podem estar igualmente presentes, incluindo outros compostos da fórmula I. As composições farmacêuticas da invenção podem ser produzidas por um dos métodos farmacêuticos conhecidos, que essencialmente consistem em misturar os ingredientes com veículos e/ou excipientes farmacologicamente aceitáveis.

As composições farmacêuticas da invenção são aquelas adequadas para administração oral, retal, tópica, peroral (por exemplo, sublingual) e parenteral (por exemplo, subcutânea, intramuscular, intradérmica ou intravenosa), embora o modo mais adequado de administração dependa em cada caso individual da natureza e severidade da condição sendo tratada e da natureza do composto da fórmula I usado em cada caso. As formulações revestidas e formulações de liberação lenta revestidas também se incluem na estrutura da invenção. Preferência é dada às formulações resistentes ao ácido e suco gástrico. Os revestimentos adequados resistentes ao suco gástrico compreendem ftalato de acetato celuloso, ftalato de acetato de polivinila, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e polímeros aniônicos de ácido metacrílico e metacrilato de metila.

As preparações farmacêuticas adequadas para administração oral podem estar na forma de unidades separadas tais como, por exemplo, cápsulas, sinetes, comprimidos absorvíveis ou comprimidos, cada dos quais contém uma quantidade definida do composto da fórmula I; como pós ou grânulos, como solução ou suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso; ou como uma emulsão de óleo em água ou água em óleo. Estas composições podem, como já mencionado, ser preparadas por qualquer método farmacêutico adequado que inclua uma etapa na qual o ingrediente ativo e o veículo (que pode consistir em um ou mais ingredientes adicionais) são postos em contato. As composições são geralmente produzidas por mistura uniforme e homogênea do ingrediente ativo com um líquido e/ou veículo sólido finamente dividido, após o que o produto é moldado se necessário. Desse modo, por exemplo, um comprimido pode ser produzido comprimindo-se ou moldando-se um pó ou grânulos do composto onde apropriado com um ou mais ingredientes adicionais. Os comprimidos prensados podem ser produzidos através de tabletagem do composto na forma de fluxo livre tal como, por exemplo, um pó ou grânulos, onde misturado apropriadamente com um aglutinante, deslizante, diluente inerte e/ou um (ou mais) agente tensoativo/dispersante em uma máquina adequada. Os comprimidos moldados podem ser produzidos moldando-se o composto, que está na forma de pó e é umedecido com um diluente líquido inerte, em uma máquina adequada.

As composições farmacêuticas que são adequadas para administração peroral (sublingual) compreendem comprimidos absorvíveis que contêm um composto de fórmula I com um aromatizante, normalmente sacarose e goma arábica ou tragacanto, e pastilhas que compreendem o composto em uma base inerte tal como gelatina e glicerol ou sacarose e goma arábica.

As composições farmacêuticas adequadas para administração parenteral compreendem preferivelmente preparações aquosas estéreis de um composto da fórmula I, que são preferivelmente isotônicas com o sangue do recipiente pretendido. Estas preparações são preferivelmente administradas intravenosamente, embora a administração também possa de ocorrer

por injeção subcutânea, intramuscular ou intradérmica. Estas preparações podem preferivelmente ser produzida misturando o composto com água e tornando a solução resultante estéril e isotônica com sangue. As composições injetáveis da invenção geralmente contêm de 0,1 a 5% em peso do composto ativo.

As composições farmacêuticas adequadas para administração retal são preferivelmente na forma de supositórios de dose única. Estas podem ser produzidas misturando-se um composto da fórmula I com um ou mais veículos sólidos convencionais, por exemplo, manteiga de cacau, e moldando a mistura resultante.

As composições farmacêuticas adequadas para uso tópico na pele são preferivelmente na forma de unguento, creme, loção, pasta, spray, aerossol ou óleo. Os veículos que podem ser usados são petrolato, lanolina, polietileno glicóis, álcoois e combinações de duas ou mais destas substâncias. O ingrediente ativo está geralmente presente em uma concentração de 0,1 a 15% em peso da composição, por exemplo de 0,5 a 2%.

A administração transdérmica também é possível. As composições farmacêuticas adequadas para usos transdérmicos podem estar na forma de emplastos únicos que são adequados para contato íntimo em longo prazo com a epiderme do paciente. Tais emplastos adequadamente contêm o ingrediente ativo em uma solução aquosa que é tamponada onde apropriado, dissolvida e/ou dispersa em um adesivo ou dispersa em um polímero. Uma concentração de ingrediente ativo adequado é cerca de 1% a 35%, preferivelmente cerca de 3% a 15%. Uma possibilidade particular é para o ingrediente ativo ser liberado por eletrotransporte ou iontoforese como descrito, por exemplo, em *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

Os compostos da fórmula I são distinguidos através de efeitos favoráveis em distúrbios metabólicos. Eles beneficemente influenciam o metabolismo de lipídio e açúcar, em particular, eles reduzem o nível de triglicérido e são adequados para a prevenção e tratamento de diabetes tipo II e aterosclerose e as diversas sequelas dos mesmos.

Combinações com outros medicamentos

Os compostos da invenção podem ser administrados sozinhos ou em combinação com uma ou mais outras substâncias farmacologicamente ativas. Em particular, os compostos da invenção podem ser administrados em combinação com ingredientes ativos que têm uma ação farmacológica similar. Por exemplo, eles podem ser administrados em combinação com ingredientes ativos que têm efeitos favoráveis em distúrbios metabólicos ou distúrbios frequentemente associados a isto. Os exemplos de tais medicamentos são

- 1 medicamentos que reduzem a glicose do sangue, antidiabéticos,
- 10 2 ingredientes ativos para o tratamento de dislipidemias,
- 3 medicamentos de antiateroscleróticos,
- 3 agentes antiobesidade,
- 4 ingredientes ativos antiinflamatórios
- 5 ingredientes ativos para o tratamento de tumores malignos
- 15 6 ingredientes ativos antitrombóticos
- 7 ingredientes ativos para o tratamento de pressão alta
- 8 ingredientes ativos para o tratamento de parada cardíaca e
- 9 ingredientes ativos para o tratamento e/ou prevenção de complicações causadas por diabete ou associados com diabete.
- 20 10 ingredientes ativos para o tratamento de doenças neurodegenerativas
- 11 ingredientes ativos para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central
- 12 ingredientes ativos para o tratamento de vício da droga, nicotina
- 25 e álcool
- 13 analgésicos

Eles podem ser combinados com os compostos da invenção da fórmula I em particular para um realce sinérgico da atividade. A administração da combinação de ingrediente ativo pode ocorrer por administração separada dos ingredientes ativos ao paciente ou na forma de produtos de combinação nos quais uma pluralidade de ingredientes ativos está presente em uma preparação farmacêutica.

Outros ingredientes ativos adequados para produtos de combinação são:

5 Todos os antidiabéticos que são mencionados no Rote Liste 2005, capítulo 12; todos agentes de redução de peso/ supressores de apetite que são mencionados no Rote Liste 2005, capítulo 1; todos os agentes de  
10 redução de lipídio que são mencionados no Rote Liste 2005, capítulo 58. Eles podem ser combinados com o composto da invenção da fórmula I em particular para uma melhora sinérgica no efeito. A combinação de ingrediente ativo pode ser administrada por administração separada dos ingredientes  
15 ativos ao paciente ou na forma de produtos de combinação nos quais uma pluralidade de ingredientes ativos está presente em uma preparação farmacêutica. A maioria dos ingredientes ativos mencionados a seguir é descrita no USP Dictionary de USAN e Nomes de Fármacos Internacionais, EUA  
Pharmacopeia, Rockville 2001.

20 Os antidiabéticos incluem insulina e derivados de insulina tais como, por exemplo, Lantus ((vide [www.lantus.com](http://www.lantus.com)) ou HMR 1964 ou Levemir® (insulina detemir) ou aqueles descritos em WO2005005477 (Novo Nordisk), insulinas de ação rápida (vide, US 6.221.633), insulinas inaláveis tais como, por exemplo, Exubera ® ou insulinas orais tais como, por exemplo,  
25 EM-105 (Nobex) ou Oral-lyn® (Generex Biotechnology), derivado de GLP-1 e agonistas de GLP-1 tais como, por exemplo, exenatida, liraglutida ou aqueles que foram descritos em WO98/08871, WO2005027978, WO2006037811 ou WO2006037810 de Novo Nordisk A/S, em WO01/04156 de Zelândia ou em WO00/34331 de Beaufour-Ipsen, acetato de pranlintida (Symlin; Amilina  
30 Pharmaceuticals), BIM-51077, PC-DAC-exendin-4 (um análogo de exendin-4 covalentemente ligado à albumina humana recombinante), agonistas como aqueles descritos, por exemplo, em D. Chen e outros, Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A. 104 (2007) 943, aqueles como estão descritos em WO2006124529, e ingredientes ativos hipoglicêmicos oralmente eficazes.

Os antidiabéticos também incluem agonistas do receptor de polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) como é descrito, por exemplo, em WO2006121860.

Os ingredientes oralmente ativos hipoglicêmicos eficazes incluem preferivelmente

- 5 sulfoniluréias,
- biguanidinas,
- 5 meglitinidas,
- oxadiazolidinadionas,
- tiazolidinadionas,
- inibidores de glicosidase,
- inibidores de glicogênio fosforilase,
- 10 antagonistas de glucagon,
- ativadores de glicocinase,
- inibidores de frutose-1,6-bisfosfatase,
- moduladores de transportador de glicose 4 (GLUT4),
- inibidores de glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase
- 15 (GFAT), agonistas de GLP-1,
- abridores de canal de potássio tal como, por exemplo, pinacidil, cromacalim, diazóxido ou aqueles descritos em R.D. Carr e outros, Diabetes 52, 2003, 2513-2518, em J. , B. Hansen e outros, Current Medicinal Chemistry, 2004, 1595-1615, em T.M. Tagmose e outros, J. Med. Chem. 47, 2004,
- 20 3202-3211 ou em M. J. Coghlan e outros, J. Med. Chem. 44, 2001, 1627-1653, ou aqueles que foram descritos em WO 97/26265 e WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S,
- inibidores de dipeptidilpeptidase IV (DPP-IV),
- sensibilizadores de insulina,
- 25 inibidores de enzimas biliares envolvidas na estimulação de gliconeogênese e/ou glicogenólise,
- moduladores de captação de glicose, de transporte de glicose e de reabsorção de glicose,
- inibidores de 11 $\beta$ -HSD1,
- 30 inibidores de proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B),
- moduladores do transportador 1 ou 2 de glicose dependente de sódio (SGLT1, SGLT2),

compostos que alteram o metabolismo de lipídio tal como ingredientes ativos antiiperlipidêmicos e ingredientes ativos antilipidêmicos,  
compostos que reduzem o influxo de alimento,  
compostos que aumentam a termogênese,  
5 moduladores de PPAR e RXR e  
ingredientes ativos que agem no canal de potássio dependente de ATP das células betas.

Em uma modalidade da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor de HMGCoA reductase tal como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina ou L-659699.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de absorção de colesterol tal como, por exemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (fosfato de ascorbila de sitostanol/campesterol; Forbes Medi-Tech, WO2005042692, WO2005005453), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497, WO2005021495) ou com compostos como descrito em WO2002066464, WO2005000353 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), ou WO2005044256 ou WO2005062824 (Merck & Co.) ou WO2005061451 e WO2005061452 (AstraZeneca AB), e WO2006017257 (Phenomix) ou WO2005033100 (Biotecnologia de Lipideon AG), ou como descrito em WO2004097655, WO2004000805, WO2004000804, WO2004000803, WO2002050068, WO2002050060, WO2005047248, WO2006086562, WO2006102674, WO2006116499, WO2006121861, WO2006122186, WO2006122216, 25 WO2006127893, WO2006137794, WO2006137796, WO2006137782, WO2006137793, WO2006137797, WO2006137795, WO2006137792, WO2006138163.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com Vytorin<sup>®</sup>, uma combinação fixa de ezetimiba e sinvastatina.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com uma combinação fixa de ezetimiba com

atorvastatina.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com uma combinação fixa de ezetimiba com fenofibrato.

5 Em uma modalidade adicional da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com uma combinação fixa de fenofibrato e rosuvastatina.

10 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com Synordia®, uma combinação fixa de fenofibrato com metformina.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com ISIS 301012, um oligonucleotídeo de antisentido capaz de regular o gene de apolipoproteína B.

15 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um agonista de PPAR gama tal como, por exemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570, R-483, CS-011 (rivoglitazona).

20 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com Competact®, uma combinação fixa de cloridrato de pioglitazona com cloridrato de metformina.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com Tandemact®, uma combinação fixa de pioglitazona com glimepirida.

25 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com uma combinação fixa de cloridrato de pioglitazona com um agonista de angiotensina II tal como, por exemplo, TAK-536.

30 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um agonista de PPAR alfa tal como, por exemplo, GW9578, GW-590735, K 111, LY-674, KRP-101, DRF-10945, LY-518674 ou aqueles como são descritos em WO2001040207, WO2002096894, WO2005097076.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um agonista de PPAR alfa/gama misturado tal como, por exemplo, naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, CKD-501 (sulfato de lobeglitazona) ou  
5 como descrito em WO 00/64888, WO 00/64876, WO03/020269 ou em J.P. Berger e outros, TRENDS em Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um agonista de PPAR delta tal como, por  
10 exemplo, GW 501516 ou como descrito em WO2006059744, WO2006084176, WO2006029699, WO2007039172-WO2007039178.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com metaglidasen ou com MBX-2044 ou outros agonistas/antagonistas de PPAR gama parciais.

15 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um fibrato tal como, por exemplo, fenofibrato, clofibrato ou bezafibrato.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de MTP tal como, por exemplo, implitapida, BMS-201038, R 103757, COMO-1552133 ou aqueles descritos em  
20 WO2005085226, WO2005121091, WO2006010423.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de CETP tal como, por exemplo, torcetrapib ou JTT-705 ou aqueles descritos em WO2006002342,  
25 WO2006010422, WO2006012093, WO2006073973, WO2006072362, WO2006097169, WO2007041494.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de absorção ácido biliar (vide, por exemplo, US 6.245.744, US 6.221.897 ou WO00/61568), tal como, por  
30 exemplo, HMR 1741 ou aqueles como descrito em DE 10 2005 033099.1 e DE 10 2005 033100.9, WO2007009655-56.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é

administrado em combinação com um adsorvente de ácido biliar polimérico tal como, por exemplo, colestiramina ou colesevelam.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um indutor de receptor de LDL (vide US 6.342.512), tal como, por exemplo, HMR1171, HMR1586 ou aqueles como descrito em WO2005097738.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um realçador de expressão de ABCA1 como descrito, por exemplo, em WO2006072393.

10 Em uma modalidade adicional da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um RNAi terapêutico voltado contra PCSK9 (pró-proteína convertase subtilisina/cexina tipo 9).

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com Omacor® (ácidos graxos de omega-3; ésteres de etila altamente concentrados de ácido eicosapentanóico e de ácido docosaexanóico).

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de ACAT tal como, por exemplo, avasimiba ou SMP-797.

20 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um antioxidante tal como, por exemplo, OPC-14117, probucol, tocoferol, ácido ascórbico,  $\beta$ -caroteno ou selênio.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com uma vitamina tal como, por exemplo, vitamina B6 ou vitamina B12.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um modulador de lipoproteína lipase tal como, por exemplo, ibrolipim (NO-1886).

30 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de ATP citrato liase tal como, por exemplo, SB 204990.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é

administrado em combinação com um inibidor de esqualeno sintetase tal como, por exemplo, BMS-188494, TAK-475 ou como descrito em WO2005077907, JP2007022943.

5 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um antagonista de lipoproteína(a) tal como, por exemplo, gencabeno (CI 1027).

10 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um agonista de GPR109A (agonista receptor de HM74A; agonista de NAR (agonista receptor de ácido nicotínico) tal como, por exemplo, ácido nicotínico ou niacina de liberação prolongada junto com MK 0524A ou aqueles compostos descritos em WO2006045565, WO2006045564, WO2006069242, WO2006124490, WO2006113150, WO2007017261, WO2007017262, WO2007017265, WO2007015744, WO2007027532.

15 Em outra modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um agonista de GPR116 como é descrito, por exemplo, em WO2006067531, WO2006067532.

20 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de lipase tal como, por exemplo, orlistat ou cetilistat (ATL 962).

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com insulina.

25 Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com uma sulfoniluréia tal como, por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, gliclazida ou glimepirida.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com uma substância que aumenta a secreção de insulina, tal como, por exemplo, KCP 265 (WO2003097064) ou aquelas descritas em WO2007026761.

30 Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com agonistas do receptor insulínico dependente de glicose (GDIR) tal como, por exemplo, APD 668.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com uma biguanida tal como, por exemplo, metformina.

Em ainda outra modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com uma meglitinida tal como, por exemplo, repaglinida, nateglinida ou mitiglinida

Em uma modalidade adicional, o composto da fórmula I é administrado com uma combinação de mitiglinida com uma glitazona, por exemplo, cloridrato de pioglitazona.

Em uma modalidade adicional, o composto da fórmula I é administrado com uma combinação de mitiglinida com um inibidor de alfa-glucosidase.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um tiazolidinadiona tal como, por exemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona ou os compostos descritos na WO 97/41097 de Dr. Reddy's Research Foundation, em particular 5-[[4-[(3,4-diidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetóxi] fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de  $\alpha$ -glicosidase tal como, por exemplo, miglitol ou acarbose.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um ingrediente ativo que age no canal de potássio dependente de ATP das células betas, tais como, por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida ou repaglinida.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com mais do que um dos compostos acima mencionados, por exemplo, em combinação com uma sulfoniluréia e metformina, uma sulfoniluréia e acarbose, repaglinida e metformina, insulina e uma sulfoniluréia, insulina e metformina, insulina e troglitazona, insulina e lovastatina, etc.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de glicogênio fosforilase, tal como, por exemplo, PSN 357 ou FR 258900 ou aqueles como descrito em WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31 ou WO2005067932.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com antagonistas de receptor de glucagon tal como, por exemplo, UNS 770077, NNC-25-2504 ou como descrito em WO2004100875 ou WO2005065680.

5 Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com ativadores de glicocinase, tal como, por exemplo, LY 2121260 (WO2004063179), PSN 105, PSN 110, GKA 50 ou aqueles como é descrito, por exemplo, em WO2004072031, WO2004072066, WO2005080360, WO2005044801, WO2006016194, WO2006058923,  
10 WO2006112549, WO2006125972, WO2007017549, WO2007017649, WO2007007910, WO2007007040-42, WO2007006760-61, WO2007006814, WO2007007886, WO2007028135, WO2007031739, WO2007041365, WO2007041366, WO2007037534, WO2007043638, WO2007053345, WO2007051846, WO2007051845, WO2007053765, WO2007051847.

15 Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de gliconeogênese, tal como, por exemplo, FR 225654.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores de frutose-1,6-bisfosfatase (FBPase), tal como, por exemplo, CS 917 (MB 06322) ou MB 07803 ou aqueles descritos em  
20 WO2006023515, WO2006104030, WO2007014619.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com moduladores de transportador de glicose 4 (GLUT4), tal como, por exemplo, KST-48 (D. -O. Lee e outros: *Arzneim. - Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004)).  
25

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores de glutamina-frutose-6-fosfato amidotransferase (GFAT), como é descrito, por exemplo, em WO2004101528.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores de dipeptidilpeptidase IV (DPP-IV), tal como, por exemplo, vildagliptina (LAF-237), sitagliptina (MK-0431), fosfato de sitagliptina, saxagliptina ((BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322,  
30

SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X, KRP-104, DP-893, ABT-341, ABT-279 ou outros sal destes ou aqueles compostos como são descritos em WO2003074500, WO2003106456, WO2004037169, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, 5 WO2006039325, WO2006058064, WO2006015691, WO2006015701, WO2006015699, WO2006015700, WO2006018117, WO2006099943, WO2006099941, JP2006160733, WO2006071752, WO2006065826, WO2006078676, WO2006073167, WO2006068163, WO2006090915, WO2006104356, WO2006127530, WO2006111261, WO2007015767, 10 WO2007024993, WO2007029086.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com Janumet<sup>®</sup>, uma combinação fixa de fosfato de sitagliptina com cloridrato de metformina.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado 15 em combinação com inibidores de 11-beta-hidroxiesteróide deidrogenase 1 (11 $\beta$ -HSD1), tal como, por exemplo, BVT-2733, JNJ-25918646, INCB-13739 ou aqueles como é descrito, por exemplo, em WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, 20 WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004058730, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877, WO2005097759, WO2006010546, WO2006012227, WO2006012173, 25 WO2006017542, WO2006034804, WO2006040329, WO2006051662, WO2006048750, WO2006049952, WO2006048331, WO2006050908, WO2006024627, WO2006040329, WO2006066109, WO2006074244, WO2006078006, WO2006106423, WO2006132436, WO2006134481, WO2006134467, WO2006135795, WO2006136502, WO2006138695, 30 WO2006133926, WO2007003521, WO2007007688, US2007066584, WO2007047625, WO2007051811, WO2007051810.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado

em combinação com inibidores de proteína tirosina de fosfatase 1B (PTP1B), como são descritos, por exemplo, em WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, WO2005116003, WO2005116003, WO2006007959, DE 10 2004 060542.4, WO2007009911, WO2007028145,  
5 WO2007081755.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com moduladores do transportador 1 ou 2 de glicose dependente de sódio (SGLT1, SGLT2), tal como, por exemplo, KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268, SAR 7226 e sergliflozina ou como descrito, por  
10 exemplo, em WO2004007517, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630, WO2005121161, WO2006018150, WO2006035796, WO2006062224, WO2006058597, WO2006073197, WO2006080577, WO2006087997, WO2006108842, WO2007000445, WO2007014895, WO2007080170 ou por A. L. Handlon em  
15 Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com moduladores de GPR40 como é descrito, por exemplo, em WO2007013689, WO2007033002.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I, é administrado  
20 em combinação com moduladores de GPR119b como é descrito, por exemplo, em WO2004041274.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I, é administrado em combinação com moduladores de GPR119 como é descrito, por exemplo, em WO2005061489 (PSN 632408), WO2004065380, WO2007003960-  
25 62 e WO2007003964.

Em uma modalidade adicional, o composto da fórmula I é administrado em combinação com moduladores de GPR120.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores de lipase (HSL) e/ou fosfolipases sensível a  
30 hormônio como descrito, por exemplo, em WO2005073199, WO2006074957, WO2006087309, WO2006111321, WO2007042178.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado

em combinação com inibidores de acetil-CoA carboxilase (ACC), tal como, por exemplo, aqueles como descrito em WO199946262, WO200372197, WO2003072197, WO2005044814, WO2005108370, JP2006131559, WO2007011809, WO2007011811, WO2007013691.

5 Em uma modalidade adicional, o composto da fórmula I é administrado em combinação com moduladores de xantina oxidoreductase (XOR).

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de fosfoenolpiruvato carboxicinase (PEPCK), tal como, por exemplo, aqueles como descrito em  
10 WO2004074288.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de glicogênio sintase cinase 3 beta (GSK-3 beta), como descrito, por exemplo, em US2005222220, WO2005085230,  
15 WO2005111018, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 ou WO2004046117.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado  
20 em combinação com um inibidor da cinase regulada por soro/glicocorticóide (SGK) como descrito, por exemplo, em WO2006072354.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um agonista do receptor de RUP3 como descrito, por exemplo, em WO2007035355.

25 Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de proteína cinase C beta (PKC beta), tal como, por exemplo, ruboxistaurina.

Em outra modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um ativador do gene que codifica para a proteína cinase mutada por ataxia-telangiectasia (ATM), tal como, por exemplo, cloroqui-  
30 na.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado

em combinação com um antagonista de receptor de endotelina A tal como, por exemplo, avosentan (SPP 301).

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores de "I-capaB cinase" (inibidores de IKK), como são descritos, por exemplo, em WO2001000610, WO2001030774, 5 WO2004022553 ou WO2005097129.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com moduladores do receptor glicocorticóide (GR), como são descritos, por exemplo, em WO2005090336, WO2006071609, 10 WO2006135826.

Em uma modalidade adicional, o composto da fórmula I é administrado em combinação com moduladores CART (vide " Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. e outros: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558); 15

Os antagonistas de NPY tal como, por exemplo, cloridrato de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]cicloexilmetil}amida de ácido naftaleno-1-sulfônico (CGP 71683A);

Os antagonistas de receptor de NPY 5 tal como L 152804, ou 20 como são descritos, por exemplo, em WO2006001318;

Antagonistas de receptor NPY-4 como são descritos, por exemplo, em WO2007038942;

Antagonistas de receptor NPY-2 como é descrito, por exemplo, em WO2007038943;

25 Peptídeo YY 3-36 (PYY3-36) ou compostos análogos, tal como, por exemplo, CJC-1682 (PYY3-36 conjugado com albumina de soro humano por Cys34), CJC-1643 (derivado de PYY3-36 que conjuga *in vivo* para albumina de soro) ou aqueles como são descritos em WO2005080424, WO2006095166;

30 derivados do obestatina de peptídeo como são descritos em WO2006096847;

os antagonistas de CB1R (receptor 1 de canabinóide) (tal como,

- por exemplo, rimonabant, SR147778, SLV-319, AVE-1625, MK-0364 ou sais destes ou aqueles compostos como são descritos, por exemplo, em EP 0656354, WO00/15609, WO2001/64632-64634, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450,
- 5 WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249,
- 10 WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39,
- 15 WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509, WO2005077897, WO2006047516, WO2006060461, WO2006067428, WO2006067443, WO2006087480, WO2006087476, WO2006100208, WO2006106054, WO2006111849, WO2006113704, WO2007009705,
- 20 WO2007017124, WO2007017126, WO2007018459, WO2007016460, WO2007020502, WO2007026215, WO2007028849, WO2007031720, WO2007031721, WO2007036945, WO2007038045, WO2007039740, US20070015810, WO2007046548, WO2007047737, WO2007084319, WO2007084450);
- 25 compostos de modulação de receptor 1 de canabinóide/receptor 2 de canabinóide (CB1/CB2) como descrito, por exemplo, em WO2007001939, WO2007044215, WO2007047737;
- Agonistas MC4 (por exemplo, [2-(3a-benzyl-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexaidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida de ácido 1-amino-1,2,3,4-tetraidronaftaleno-2-carboxílico; (WO
- 30 01/91752)) ou LB53280, LB53279, LB53278 ou THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 ou aqueles que são descritos em WO2005060985,

WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716,  
WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793,  
WOUS20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636,  
US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797,  
5 WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901,  
WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069,  
WO2005047253, WO2005047251, WO2005118573, EP1538159,  
WO2004072076, WO2004072077, WO2006021655-57, WO2007009894,  
WO2007015162, WO2007041061, WO2007041052;

10 antagonistas de receptor de orexina (por exemplo, cloridrato de  
1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-iluréia (SB-334867-A) ou aqueles  
com são descritos, por exemplo, em WO200196302, WO200185693,  
WO2004085403, WO2005075458 ou WO2006067224);

15 agonistas de receptor de histamina H3 (por exemplo, sal de áci-  
do oxálico de 3-cicloexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetraidroimidazo[4,5-c]piridin-5-  
il)propan-1-ona (WO 00/63208) ou aqueles como são descritos em  
WO200064884, WO2005082893, WO2006107661, WO2007003804,  
WO2007016496, WO2007020213);

20 moduladores de histamina H1/histamina H3 tal como, por exem-  
plo, beta histina e seu diidrocloridrato;

Antagonistas de CRF (por exemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-  
9H-1,3,9-triazafloren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585));

Antagonistas de CRF BP (por exemplo, urocortina);

agonistas de urocortina;

25 agonistas do beta-3 adrenoceptor tal como, por exemplo, clori-  
drato de 1-(4-cloro-3-metanossulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-  
ilóxi)etilamino]etanol (WO 01/83451); ou Solabegron (GW 427353) ou N  
5984 (KRP 204) ou aqueles descritos em JP2006111553, WO2002038543,  
WO2007048840-843;

30 Agonistas de MSH (hormônio estimulante de melanócito);

Antagonistas receptores de MCH (hormônio de concentração de  
melanina) (tal como, por exemplo, NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-

0175, T-226296, T-71, GW-803430 ou compostos tais como é descrito em  
WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648,  
WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925,  
WO2004039780, WO2004092181, WO2003033476, WO2002006245,  
5 WO2002089729, WO2002002744, WO2003004027, FR2868780,  
WO2006010446, WO2006038680, WO2006044293, WO2006044174,  
JP2006176443, WO2006018280, WO2006018279, WO2006118320,  
WO2006130075, WO2007018248, WO2007012661, WO2007029847,  
WO2007024004, WO2007039462, WO2007042660, WO2007042668,  
10 WO2007042669, US2007093508, US2007093509, WO2007048802,  
JP2007091649);

Agonistas CCK-A (tal como, por exemplo, sal de ácido trifluoroa-  
cético de ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-ciclo hexiletil)tiazol-2-  
ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (WO 99/15525), SR-146131 (WO  
15 0244150) ou SSR-125180 ou aqueles como são descritos em  
WO2005116034);

inibidores de recaptação de serotonina (por exemplo, dexfenflu-  
ramina);

inibidores de recaptação de serotonina/dopamina misturados  
20 (por exemplo, bupropiona) ou combinações fixas de bupropiona com naltre-  
xona;

compostos serotoninérgicos e noradrenérgico misturados (por  
exemplo, WO 00/71549);

agonistas de receptor de 5-HT, por exemplo, sal de ácido oxálico  
25 de 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina (WO 01/09111);

inibidores de recaptação de dopamina/norepinefrina/acetilcolina  
misturados (por exemplo, tesofensina);

Agonistas de receptor 5-HT<sub>2C</sub> (tal como, por exemplo, cloridrato  
de lorcaserin (APD-356), BVT-933 ou aqueles como são descritos em  
30 WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423,  
WO200242304, WO2005035533, WO2005082859, WO2006077025,  
WO2006103511);

antagonistas de receptor de 5-HT6 tal como, por exemplo, E-6837 ou BVT-74316 ou aqueles como são descritos, por exemplo, em WO2005058858, WO2007054257;

5 agonistas de receptor de bombesina (agonistas de BRS-3);  
antagonistas de receptor de galanina;  
hormônio de crescimento (por exemplo, hormônio de crescimento humano ou AOD-9604);

10 compostos de liberação de hormônio de crescimento (6-benzilóxi-1-(2-diisopropil-aminoetilcarbamoil)-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de butila terciário (WO 01/85695));

antagonistas de receptor de secretagogo de hormônio de crescimento (antagonistas de grelina) tais como, por exemplo, A-778193 ou aqueles como são descritos em WO2005030734;

15 Agonistas de TRH (vide, por exemplo, EP 0 462 884);  
moduladores de proteína de desacoplamento 2 ou 3;  
agonistas de leptina (vide, por exemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);

20 Agonistas de DA (bromocriptina ou Doprexina);  
inibidores de lipase/amilase (por exemplo, WO 00/40569);  
inibidores de diacilglicerol O-aciltransferases (DGATs) tal como, por exemplo, BAY-74-4113 ou como descrito, por exemplo, em  
25 US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250,  
WO2005072740, JP2005206492, WO2005013907, WO2006004200,  
WO2006019020, WO2006064189, WO2006082952, WO2006120125,  
WO2006113919, WO2006134317, WO2007016538;

inibidores de ácido graxo sintase (FAS) tal como, por exemplo, C75 ou aqueles como descrito em WO2004005277;

30 inibidores de esteroila-CoA delta9 desaturase (SCD1) como descrito, por exemplo, em WO2007009236, WO2007044085, WO2007046867, WO2007046868, WO20070501124;

oxintomodulina;

oleoil-estrona

ou agonistas receptores de hormônio da tireóide ou agonistas parciais tais como, por exemplo: KB-2115 ou aqueles como descrito em  
5 WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915,  
WO2004018421, WO2005092316, WO2007003419, WO2007009913,  
WO2007039125.

Em uma modalidade, o ingrediente ativo adicional é tartarato de vareni-  
clina, um agonista parcial do receptor de acetilcolina alfa 4-beta 2 nicotínico.

10 Em uma modalidade, o ingrediente ativo adicional é trodusquemina.

Em uma modalidade, o ingrediente ativo adicional é um modulador da  
enzima SIRT1.

Em uma modalidade da invenção, o ingrediente ativo adicional é  
leptina; vide, por exemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin",  
15 Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion  
on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Em uma modalidade, o ingrediente ativo adicional é dexanfeta-  
mina ou anfetamina.

Em uma modalidade, o ingrediente ativo adicional é fenfluramina  
20 ou dexfenfluramina.

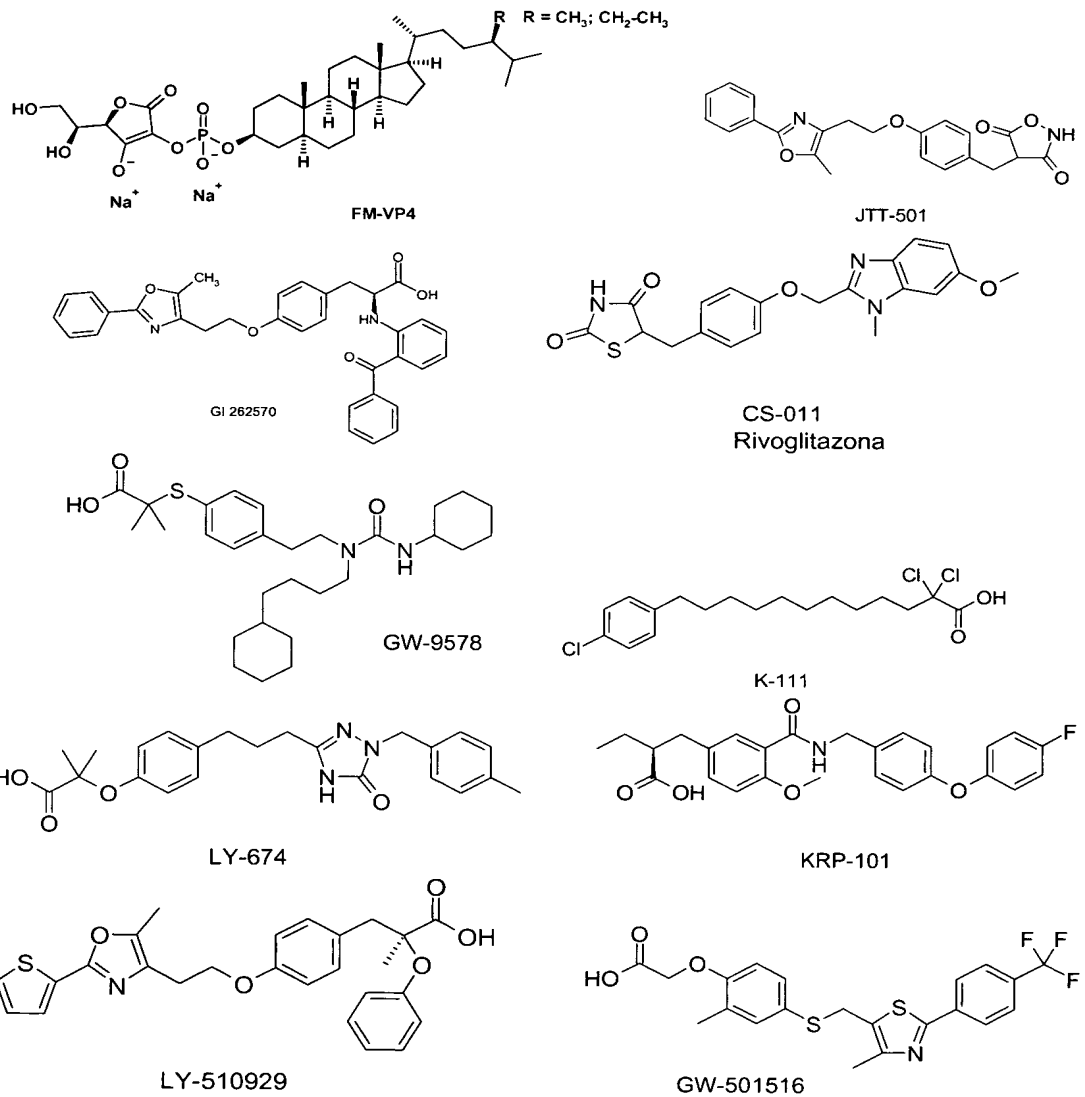
Em outra modalidade, o ingrediente ativo adicional é sibutrami-  
na.

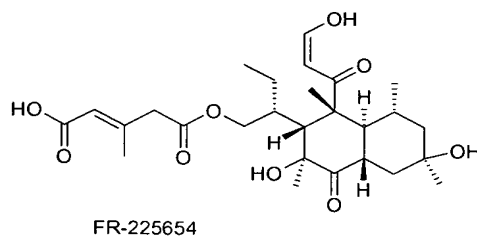
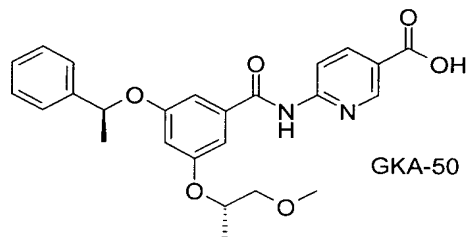
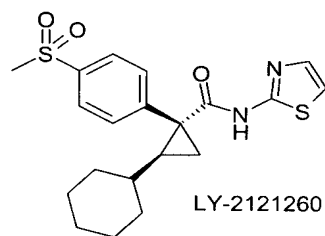
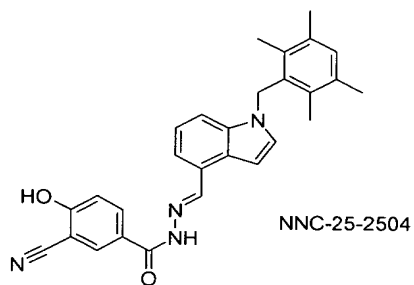
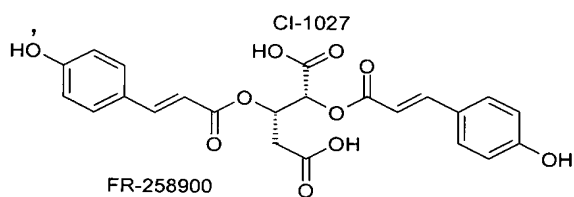
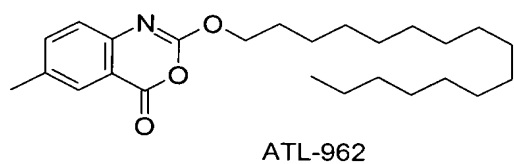
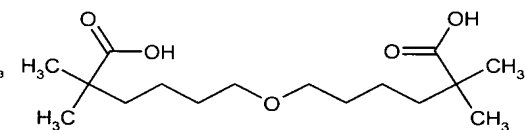
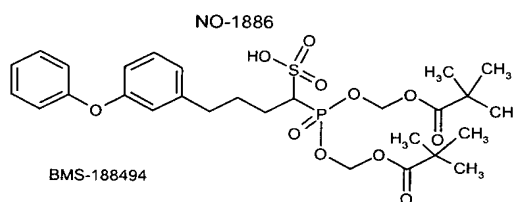
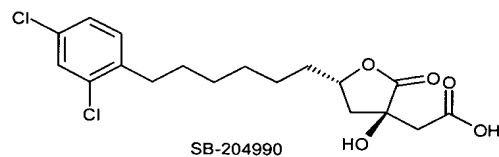
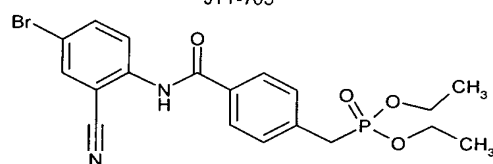
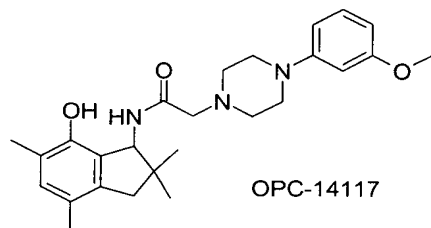
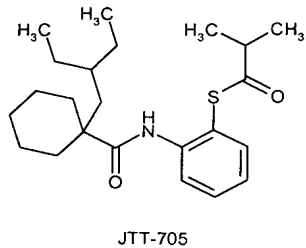
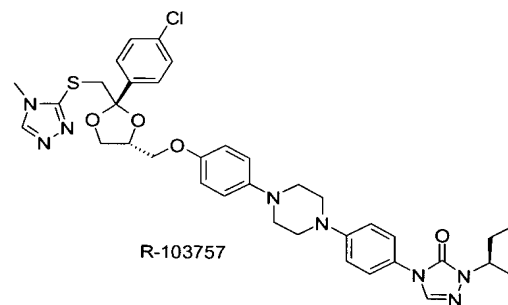
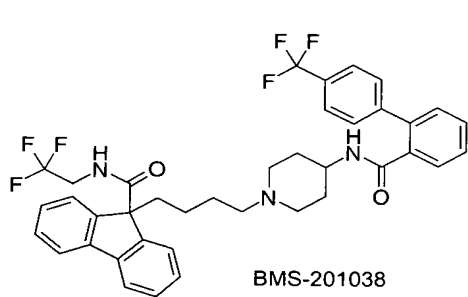
Em uma modalidade, o ingrediente ativo adicional é mazindol ou  
fentermina.

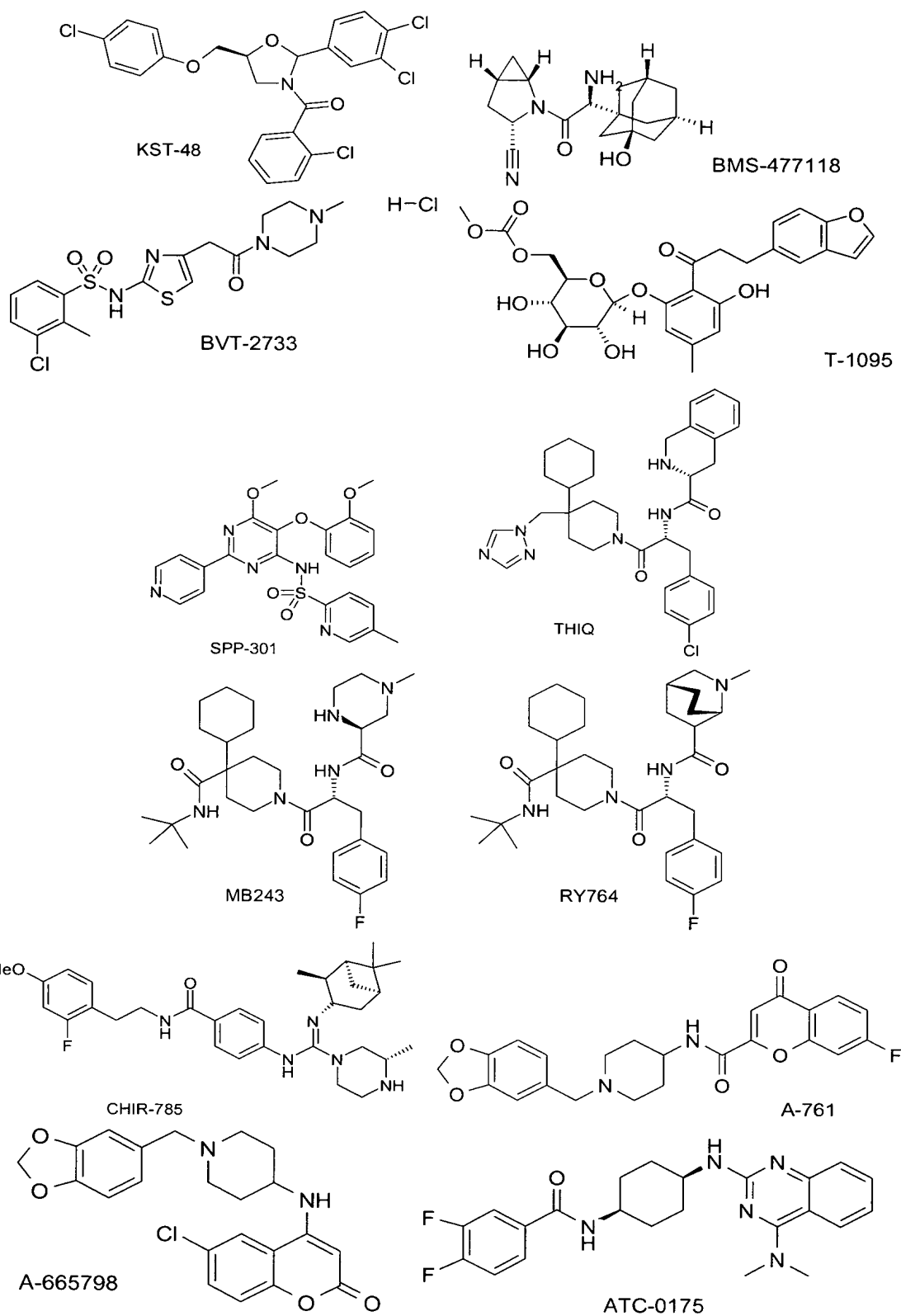
25 Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado  
em combinação com os agentes de volume, preferivelmente agentes de vo-  
lume insolúveis (vide, por exemplo, Carob/Caromax ((Zunft H J; e outros,  
Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES  
IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax é um produto conten-  
30 do carob de Nutrinova, Nutrição Specialties & Food Ingredients GmbH, In-  
dustriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main). A combinação com Caromax® é  
possível em uma preparação ou por administração separada de compostos

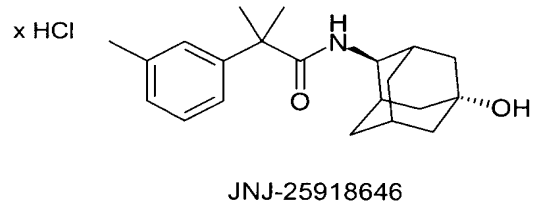
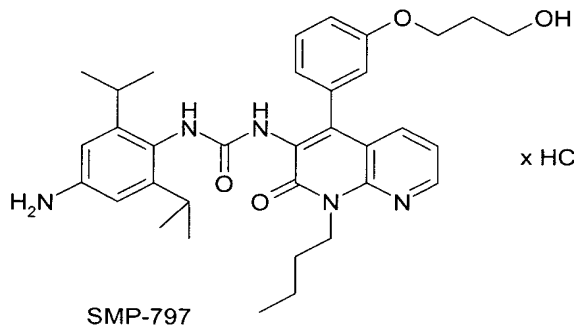
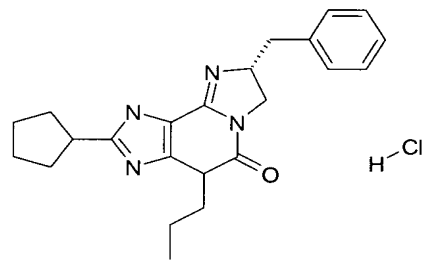
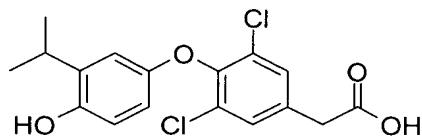
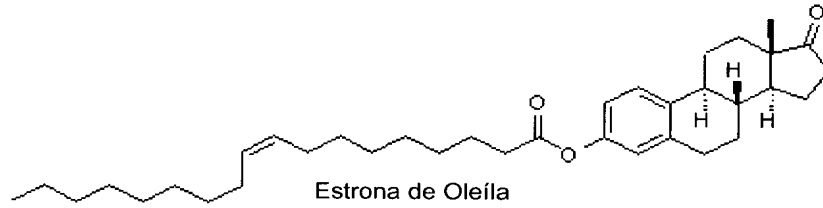
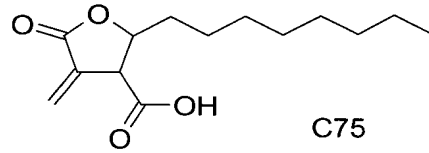
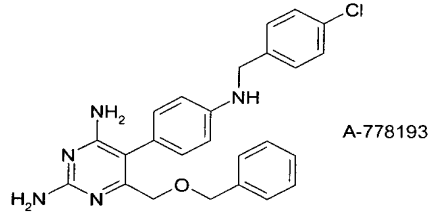
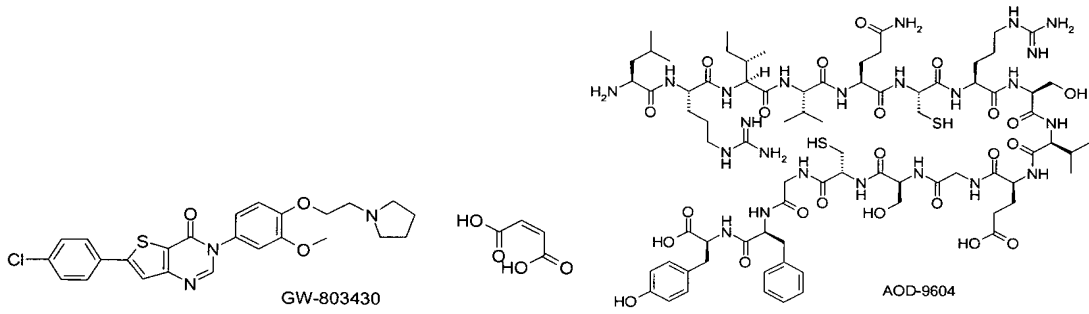
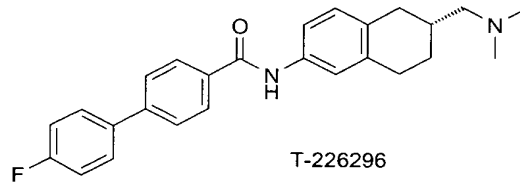
da fórmula I e Caromax<sup>®</sup>. Caromax pode, com relação a isto também ser administrado na forma de produtos de comida tal como, por exemplo, em produtos de padaria ou bares de prato feito com cereais picados, frutas secas, nozes e mel.

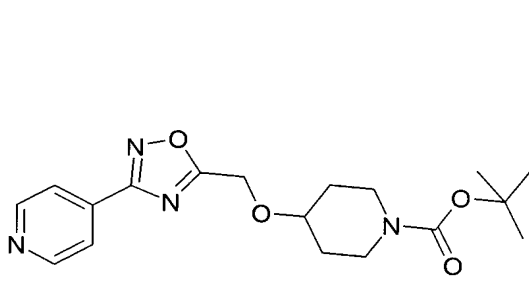
- 5 Será entendido que toda combinação adequada dos compostos da invenção com um ou mais dos compostos acima mencionados e opcionalmente uma ou mais outras substâncias farmacologicamente ativas serão consideradas como incluindo-se na proteção conferida pela presente invenção.



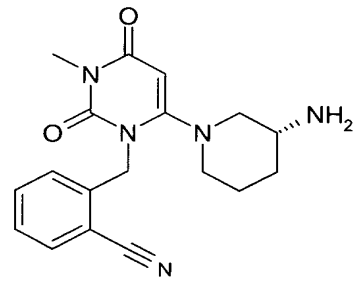




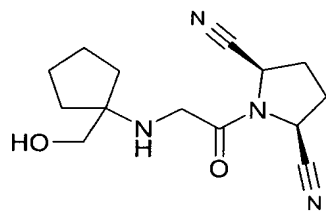




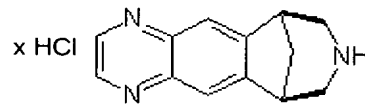
PSN-632408



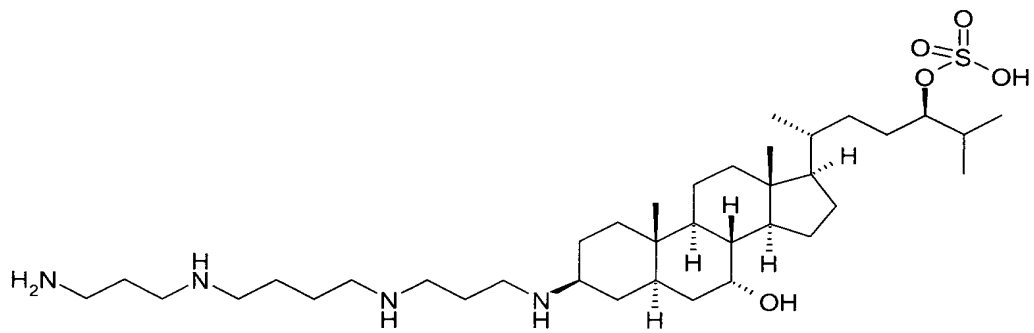
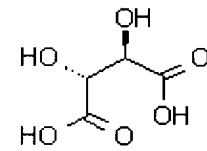
SYR-322



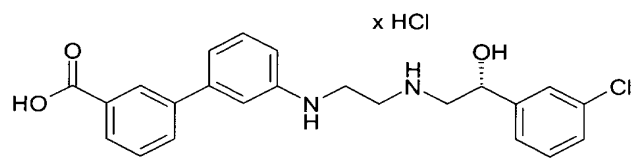
DP-893



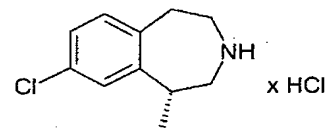
Tartarato de varenicina



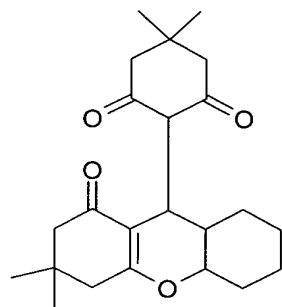
Trodusquemina



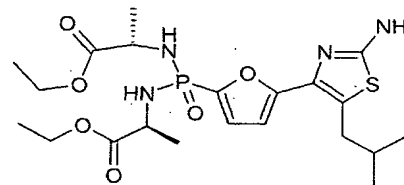
Solabegron



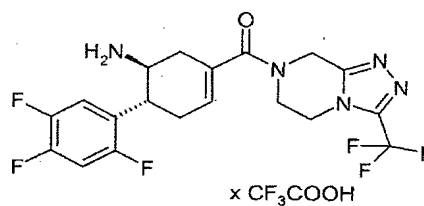
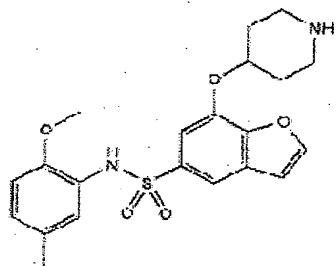
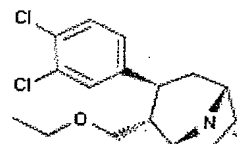
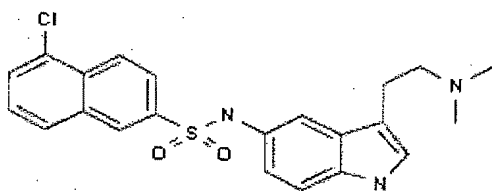
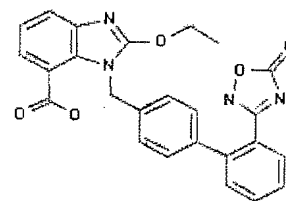
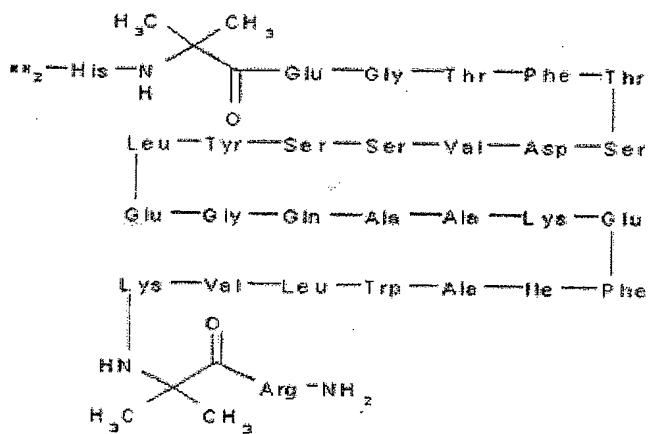
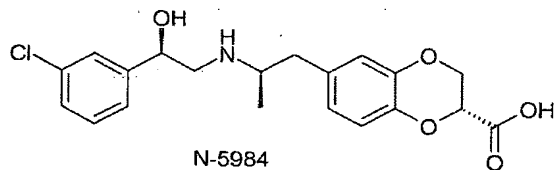
Cloridrato de Lorcaserina

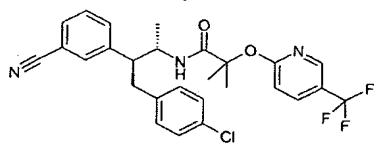


L-152804

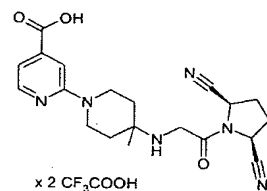


MB-06322  
CS-917

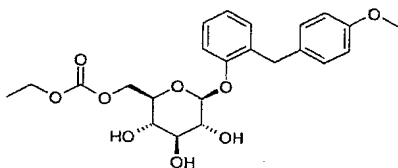




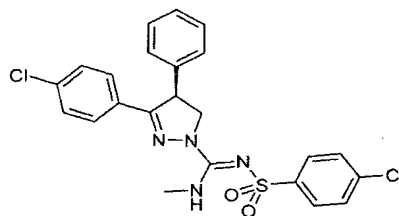
MK-0364



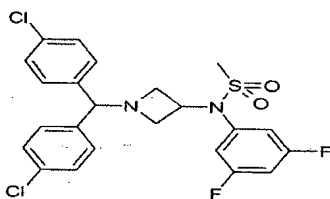
ABT-279



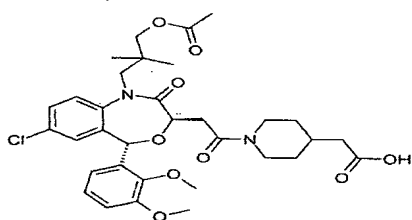
Serglifozina



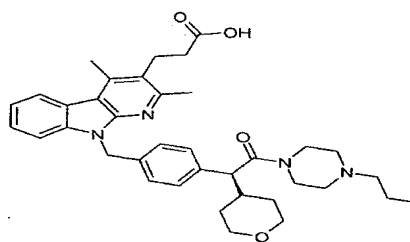
SLV-319



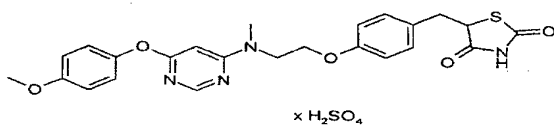
AVE 1625



TAK-475



AS-1552133



CKD-501 (Sulfato de Lobeglitazona)

A atividade dos compostos foi testada como segue:

Determinação de valores de EC50 de agonistas de PPAR no ensaio de PPARalfa celular

Princípio

5 A potência de substâncias que se ligam a PPARalfa humano e ativam de uma maneira agonística é analisada usando uma linhagem de célula HEK estavelmente transfectada (HEK = rim de embrião humano) que é referida aqui como linhagem de célula repórter de PPARalfa. Ela contém dois elementos genéticos, um elemento repórter de luciferase (pdeltaM-  
10 GAL4-Luc-Zeo) e uma proteína de fusão PPARalfa (GR-GAL4-humanoPPARalfa-LBD) que media a expressão do elemento repórter de luciferase que depende de um ligando de PPARalfa. O GR-GAL4-humanoPPARalfa-LBD de proteína de fusão estavelmente e constitutivamente expressado se liga no núcleo de célula da linhagem de célula repórter  
15 de PPARalfa pela porção de proteína GAL4 aos motivos de ligação de DNA de GAL4 5'-a montante do elemento repórter de luciferase que é estavelmente integrado no genoma da linhagem de célula. Há expressão somente fraca do gene repórter de luciferase na ausência de um ligando de PPARalfa se soro de bezerro fetal depauperado de ácido graxo (cs-FCS) for usado no  
20 ensaio. Os ligandos de PPARalfa ligam e ativam a proteína de fusão de PPARalfa e desse modo estimulam a expressão do gene repórter de luciferase. A luciferase que é formada pode ser detectada por meio de quimioluminescência por um substrato apropriado.

Construção da linhagem de célula repórter de PPARalfa

25 A linhagem de célula repórter PPARalfa foi preparada em dois estágios. Primeiramente, o elemento repórter de luciferase foi construído e estavelmente transfectado em células HEK. Para este propósito, cinco sítios de ligação do fator de transcrição de levedura GAL4 (Nº de Acesso AF264724) foram clonados em 5'-a montante em um promotor de MMTV  
30 mínimo de 68 pb de comprimento (Nº de Acesso V01175). A seção de promotor de MMTV mínimo contém uma caixa de CCAAT e um elemento de TATA para permitir transcrição eficiente através de polimerase II de RNA. A

clonagem e sequenciamento da construção de GAL4-MMTV ocorre em analogia à descrição de Sambrook J. e outros (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Em seguida o gene de *Photinus pyralis* completo (Nº de Acesso M15077) foi clonado de 3'-a jusante no elemento de GAL4-MMTV. Após o sequenciamento, o elemento repórter de luciferase que consiste em cinco sítios de ligação de GAL4, promotor de MMTV e gene de luciferase foi clonado novamente em um plasmídeo que confere resistência a zeocina para obter o pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo de plasmídeo. Este vetor foi transfectado em células HEK de acordo com as declarações em Ausubel, F.M. e outros (Current protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995). Em seguida, o meio contendo zeocina (0,5 mg/ml) foi usado para selecionar um clone de célula estável adequado que mostrou expressão basal muito baixa do gene de luciferase.

Em uma segunda etapa, a proteína de fusão de PPARalfa (GR-GAL4-humanoPPARalfa-LBD) foi introduzida no clone de célula estável descrito. Para este propósito, inicialmente o cDNA que codifica para os 76 aminoácidos de terminal de N do receptor de glicocorticóide (Nº de Acesso P04150) foi ligado à seção de cDNA que codifica para aminoácidos 1-147 da transcrição do fator de transcrição de levedura GAL4 (Nº de Acesso P04386). O cDNA do domínio de ligação de ligando do receptor de PPARalfa humano (S167-Y468 aminoácidos; Nº de Acesso S74349) foi clonado na extremidade 3 desta construção de GR-GAL4. A construção de fusão preparada deste modo (GR-GAL4-humanoPPARalfa-LBD) foi clonada novamente no pcDNA3 de plasmídeo (Invitrogen) para permitir a expressão constitutiva nele pelo promotor de citomegalovírus. Este plasmídeo foi linearizado com uma endonuclease de restrição e estavelmente transfectado no clone de célula previamente descrito que contém o elemento repórter de luciferase. A linhagem de célula repórter PPARalfa terminada que contém um elemento repórter de luciferase e constitutivamente expressa a proteína de fusão PPARalfa (GR-GAL4-humano PPARalfa-LBD) foi isolada através de seleção com zeocina (0,5 mg/ml) e G418 (0,5 mg/ml).

### Procedimento do Ensaio

A atividade de agonistas de PPAR $\alpha$  é determinada em um ensaio de 3 dias que é descrito abaixo:

#### Dia 1

5 A linhagem de célula repórter de PPAR $\alpha$  é cultivada para 80% de confluência em DMEM (N $^{\circ}$ . 41965-039, Invitrogen) que é misturada com as seguintes adições: 10% de cs-FCS (soro de bezerro fetal; N $^{\circ}$ . SH 30068.03, Hyclone), 0,5 mg/ml de zeocina (N $^{\circ}$ . R250-01, Invitrogen), 0,5 mg/ml de G418 (N $^{\circ}$ .10131-027, Invitrogen), 1% de solução de penicilina-estreptomicina (N $^{\circ}$ .15140-122, Invitrogen) e 2 mM de L-glutamina (N $^{\circ}$ .25030-024, Invitrogen). O cultivo ocorre em garrafas de cultura de célula padrões (N $^{\circ}$ . 353112, Becton Dickinson) em uma incubadora de cultura de célula a 37°C na presença de 5% de CO $_2$ . As células 80% confluentes são lavadas uma vez com 15 ml de PBS (N $^{\circ}$ .14190-094, Invitrogen), tratadas com 3 ml  
10 de solução de tripsina (N $^{\circ}$ .25300-054, Invitrogen) a 37°C durante 2 min, absorvidas em 5 ml do DMEM descrito e contadas em um contador de célula. Depois de diluição para 500.000 células/ml, 35.000 células são semeadas em cada cavidade de uma placa de microtítulo de 96 cavidades com uma base plástica clara (N $^{\circ}$ . 3610, Coming Costar). As placas são incubadas na  
15 incubadora de cultura de célula a 37°C e 5% de CO $_2$  durante 24 h.

#### Dia 2

Os agonistas de PPAR $\alpha$  a serem testados são dissolvidos em DMSO em uma concentração de 10 mM. Esta solução de matéria-prima é diluída em DMEM (N $^{\circ}$ .41965-039, Invitrogen) que é misturado com 5% de  
25 cs-FCS (N $^{\circ}$ .SH-30068.03, Hyclone), 2 mM de L-glutamina (N $^{\circ}$ .25030-024, Invitrogen) e os antibióticos previamente descritos (zeocina, G418, penicilina e estreptomicina). As substâncias de teste são testadas em 11 concentrações diferentes na faixa de 10  $\mu$ M a 100 pM. Os compostos mais potentes são testados em faixas de concentração de 1  $\mu$ M a 10 pM ou entre 100 nM  
30 e 1 pM.

O meio da linhagem de célula repórter de PPAR $\alpha$  semeado no dia 1 é completamente removido por aspiração, e as substâncias de teste

diluídas no meio são imediatamente adicionadas às células. A diluição e adição das substâncias são realizadas por um robô (Beckman FX). O volume final das substâncias de teste diluídas no meio é 100 µl por cavidade de uma placa de microtítulo de 96 cavidades. A concentração de DMSO no ensaio é menos de 0,1% em volume/volume para evitar efeitos citotóxicos do solvente.

Cada placa foi carregada com um agonista de PPARalfa padrão que foi diluído igualmente em 11 concentrações diferentes, para demonstrar o funcionamento do ensaio em cada placa individual. As placas de ensaio são incubadas em uma incubadora a 37°C e 5% de CO<sub>2</sub> durante 24 h.

### Dia 3

As células repórter de PPARalfa tratadas com as substâncias de teste são removidas da incubadora, e o meio é aspirado para fora. As células são lisadas através de pipetagem de 50 µl de reagente Bright Glo (de Promega) em cada cavidade da placa de microtítulo de 96 cavidades. Após a incubação em temperatura ambiente no escuro durante 10 minutos, as placas de microtítulo foram medidas no luminômetro (Trilux de Wallac). A medição de tempo para cada cavidade de uma placa de microtítulo é 1 segundo.

### Avaliação

Os dados brutos do luminômetro são transferidos em um arquivo de Microsoft Excel. As plotagens de efeito de dose e valores de EC<sub>50</sub> de agonistas de PPAR são calculadas usando o programa XL.Fit como especificado pelo fabricante (IDBS).

Os valores de EC<sub>50</sub> de PPARalfa para os compostos dos Exemplos 1 a 5 neste ensaio são na faixa de 1 µM a 5 µM. Os compostos da invenção da fórmula I ativam o receptor de PPARalfa.

### Determinação de valores de EC<sub>50</sub> de agonistas de PPAR no ensaio de PPARdelta celular

### Princípio

A potência de substâncias que se ligam a PPARdelta humano e o ativam de uma maneira agonística é analisada usando uma linhagem de

célula HEK estavelmente transfeccionada (HEK = rim de embrião humano) que é referido aqui como linhagem de célula repórter de PPARdelta. Em analogia ao ensaio descrito para PPARalfa, a linhagem de célula repórter de PPARdelta contém também dois elementos genéticos, um elemento repórter de luciferase (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) e uma proteína de fusão de PPARdelta (GR-GAL4-humanoPPARdelta-LBD) que media expressão do elemento repórter de luciferase que depende de um ligando de PPARdelta. O GR-GAL4-humanPPARdelta-LBD de proteína de fusão estavelmente e constitutivamente expresso se liga no núcleo de célula da linhagem de célula repórter de PPARdelta através da porção de proteína GAL4 para os motivos de ligação de DNA de GAL4 5'-a montante do elemento repórter de luciferase que é estavelmente integrado no genoma da linhagem de célula. Há somente pouca expressão do gene repórter de luciferase na ausência de um ligando de PPARdelta se o soro de bezerro fetal depauperado de ácido graxo (cs-FCS) for usado no ensaio. Os ligandos de PPARdelta ligam e ativam a proteína de fusão de PPARdelta e desse modo estimulam a expressão do gene repórter de luciferase. A luciferase que é formada pode ser detectada por meio de quimioluminescência por um substrato apropriado.

#### Construção da linhagem de célula repórter de PPARdelta

A produção da linhagem de célula repórter de PPARdelta estável é com base em um clone de célula HEK estável que foi estavelmente transfectado com um elemento repórter de luciferase. Esta etapa já foi descrita acima na seção "construção da linhagem de célula repórter de PPARalfa". Em uma segunda etapa, a proteína de fusão de PPARdelta (GR-GAL4-humanoPPARdelta-LBD) foi estavelmente introduzido neste clone de célula. Para este propósito, o cDNA que codifica para os 76 aminoácidos de terminal de N do receptor de glicocorticóide (Nº. de Acesso P04150) foi ligado à seção de cDNA que codifica para aminoácidos 1-147 do GAL4 de fator de transcrição de levedura (Nº de Acesso P04386). O cDNA do domínio de ligação de ligando do receptor de PPARdelta humano (aminoácidos S139-Y441; Nº. de Acesso L07592) foi clonado na extremidade 3' desta construção de GR-GAL4. A construção de fusão preparada deste modo (GR-GAL4-

humanPPARdelta-LBD) foi clonada novamente no pcDNA3 de plasmídeo (Invitrogen) para permitir a expressão constitutiva pelo promotor de citomegalovírus. Este plasmídeo foi linearizado com uma endonuclease de restrição e estavelmente transfectado no clone de célula previamente descrito que contém o elemento repórter de luciferase. A linhagem de célula repórter de PPARdelta resultante que contém um elemento repórter de luciferase e constitutivamente expressa a proteína de fusão de PPARdelta (GR-GAL4-humano PPARdelta-LBD) foi isolada através de seleção com zeocina (0,5 mg/ml) e G418 (0,5 mg/ml).

#### 10 Avaliação e Procedimento de Ensaio

A atividade de agonistas de PPARdelta é determinada em um ensaio de 3 dias em analogia exata ao procedimento já descrito para a linhagem de célula repórter PPARalfa exceto que a linhagem de célula repórter de PPARdelta e um agonista de PPARdelta específico foi usado como um padrão para controlar a eficácia de teste.

Os valores de EC50 de PPARdelta na faixa de 1 nM a >10 µM foram medidos pelos agonistas de PPAR dos Exemplos 1 a 12 descritos neste pedido. Os compostos da invenção da fórmula I ativam o receptor de PPARdelta.

20 Os exemplos determinados na Tabela I servem para ilustrar a invenção, porém sem limitá-la.

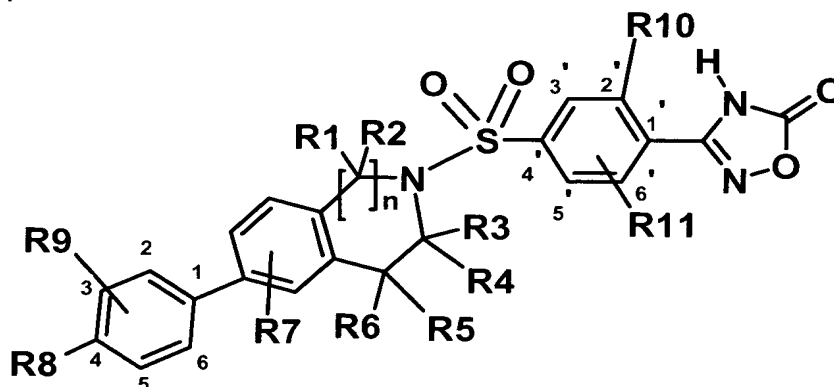


Tabela I

onde R3, R4 e R7 = H.

Exemplo	n	R1	R2	R5	R6	R8	R9	R10	R11
1	0	-	-	H	H	-CF <sub>3</sub>	H	H	H

Exemplo	n	R1	R2	R5	R6	R8	R9	R10	R11
2	0	-	-	- CH <sub>3</sub>	- CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H
3	0	-	-	H	H	- CF <sub>3</sub>	H	- Cl	H
4	0	-	-	- CH <sub>3</sub>	- CH <sub>3</sub>	- CF <sub>3</sub>	H	- Cl	H
5	1	H	H	H	H	- CF <sub>3</sub>	H	- Cl	H
6	0	-	-	H	H	- CF <sub>3</sub>	H	H	Cl
7	0	-	-	H	H	- CF <sub>3</sub>	- OCH <sub>3</sub>	H	H
8	0	-	-	H	H	- Cl	- CO-O-Ph	H	H
9	0	-	-	H	H	- Cl	- CO-OH	H	H
10	0	-	-	H	H	- O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		H	H
11	0	-	-	- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		- CF <sub>3</sub>	H	H	H
12	0	-	-	H	H	- CF <sub>3</sub>	H	H	- Ph- CF <sub>3</sub>

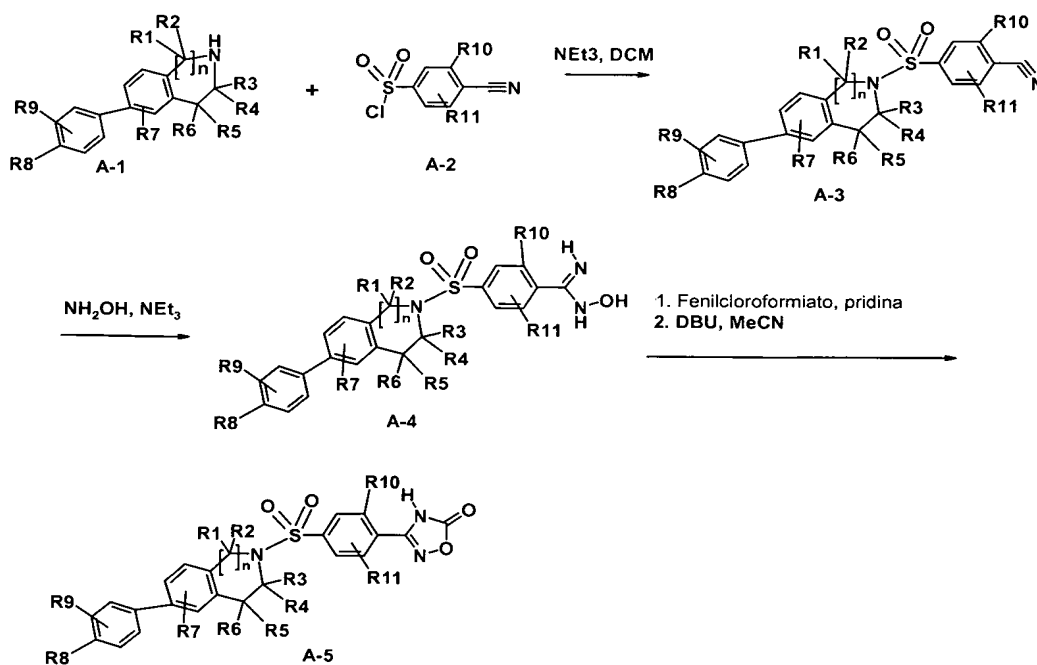
A potência de alguns dos exemplos descritos é indicada na seguinte tabela:

Exemplo	PPARdelta EC <sub>50</sub> (μM)	PPARalfa EC <sub>50</sub> (μM)
2	0,015	3,52
3	0,003	1,11
5	0,035	1,64

### Processos

Os compostos da fórmula geral I de acordo com a invenção podem ser obtidos como descrito para os esquemas de reação abaixo:

#### Processo A

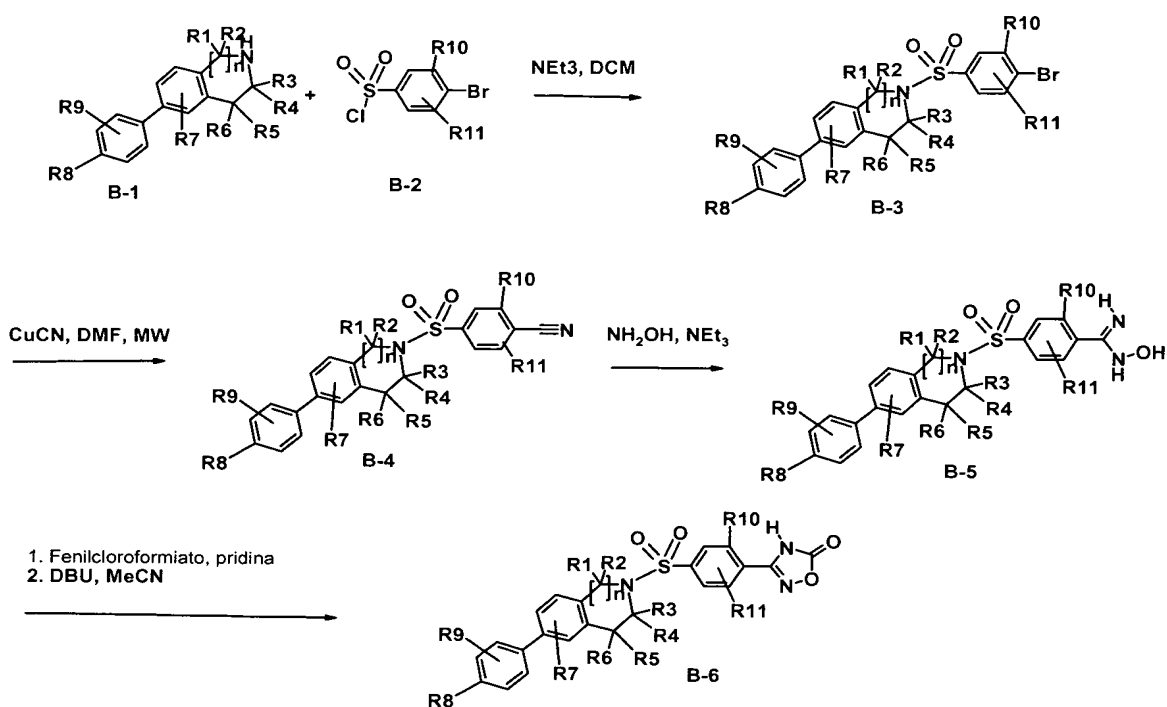


- Um composto da fórmula geral A-1 onde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> e R<sub>9</sub> são como definidos é reagido com um sulfonylcloroeto da fórmula geral A-2 onde R<sub>10</sub> e R<sub>11</sub> são como definidos na presença de uma base como trietilamina em um solvente como diclorometano para produzir
- 5 um composto da fórmula geral A-3. O composto da fórmula geral A-3 é reagido com cloridrato de hidroxilamina na presença de uma base como trietilamina em um solvente como tetraidrofurano e metanol para obter um composto da fórmula geral A-4. Esta reação pode ser facilitada aquecendo-se a mistura de reação sob irradiação de micro-onda. Este composto da fórmula
- 10 geral A-4 é convertido para o produto da fórmula geral A-5 por reação com fenilcloroformiato na presença de uma base como piridina ou diisopropiletilamina seguido por aquecimento da mistura de reação com irradiação de micro-onda para permitir a ciclização ou alternativamente isolamento do intermediário resultante e o tratando com uma base como 1,8-
- 15 diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno em um solvente como acetonitrila.

Exemplos 1 – 2 foram obtidos de acordo com processo A.

Outros compostos podem ser obtidos consequentemente ou por processos conhecidos.

Processo B:



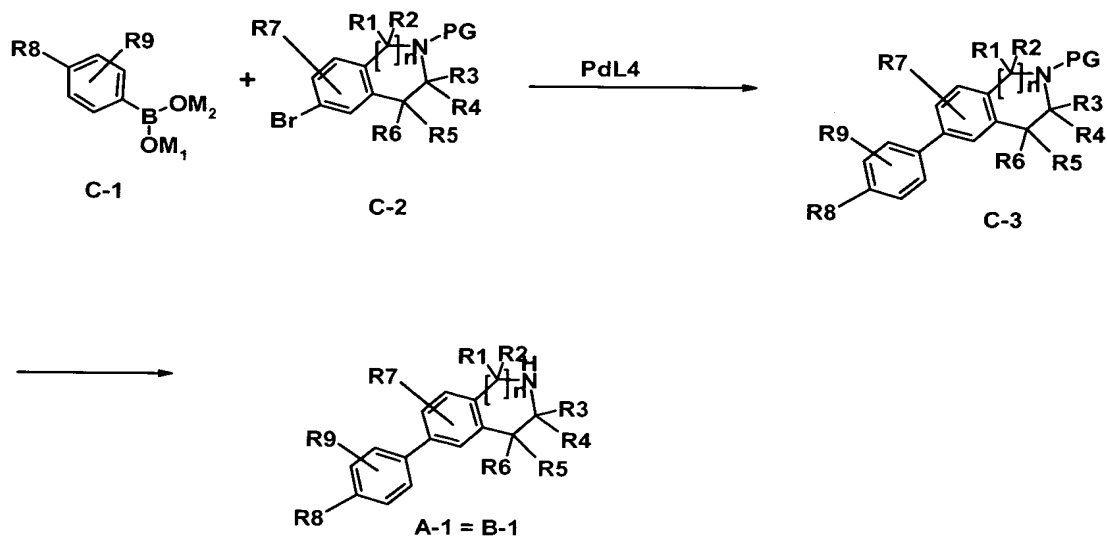
Um composto da fórmula geral B-1 onde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 e R9 são como definidos é reagido com um sulfonilcloreto da fórmula geral B-2 onde R10 e R11 são como definidos na presença de uma base como trietilamina em um solvente como diclorometano para produzir um composto da fórmula geral A-3. O composto da fórmula geral A-3 é reagido com cianeto de cobre em um solvente como dimetilformamida sob irradiação de micro-onda a uma temperatura, por exemplo, de 200°C para produzir o cianeto da fórmula geral B-4. O composto da fórmula geral B-4 é reagido com cloridrato de hidroxilamina na presença de uma base como trietilamina em um solvente como tetraidrofurano e metanol para obter um composto da fórmula geral B-5. Esta reação pode ser facilitada aquecendo-se a mistura de reação sob irradiação de micro-onda. Este composto da fórmula geral B-5 é convertido para o produto da fórmula geral B-6 através de reação com fenilcloroformato na presença de uma base como piridina ou diisopropiletilamina seguido por aquecimento da mistura de reação com irradiação de micro-onda para permitir a ciclização ou alternativamente isolando-se o intermediário resultante e o tratando com uma base como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno em um solvente como acetonitrila.

Exemplos 3 – 5 foram obtidos de acordo com processo B.

Outros compostos podem ser obtidos conseqüentemente ou através de processos conhecidos.

Processe C:

Este processo é empregado para sintetizar os blocos de construção A-1 e B-1 onde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 e R9 são como definidos.



Um ácido borônico ou um éster borônico da fórmula geral C-1, onde M1 e M2 podem ser independentemente hidrogênio ou alquila (no caso de alquila, M1 e M2 podem formar um sistema de anel) e R8 e R9 são como definidos são reagidos com um arilbrometo da fórmula geral C-2, onde R1, R2, R3, R4, R5, R6 e R7 são como definidos e PG quer dizer um grupo de proteção (como, por exemplo, terc-Butiloxicarbonila (BOC)), usando uma quantidade catalítica de um metal de transição como, por exemplo, paládio e um ligando como, por exemplo, trifenilfosfina na presença de uma base como, por exemplo, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em um solvente como, por exemplo, DMF/água, para obter um composto da fórmula geral C-3. O grupo de proteção PG do composto da fórmula geral C-3 é removido, no caso de BOC, por exemplo, por tratamento com um ácido como ácido trifluoroacético em um solvente como diclorometano, por exemplo, para obter o composto da fórmula geral A1 = B1.

Lista de abreviação:

Ac	acetila
AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrila)
Bn	benzila
iBu	Isobutila
tBu	terc-Butila
BuLi	n-butil lítio
Bz	Benzoíla
Cy	Cicloexila
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCI	Ionização química direta (MS)
DCM	Diclorometano
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EE	Acetato de etila
eq	Equivalentes
ESI	Ionização por Eletrovaporização (MS)
FG	Grupo de partida
Hal	halogênio
HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho
LC-MS	cromatografia líquida acoplada com espectroscopia de massa
Eu	metila
MS	Espectroscopia de massa
MsCl	Metansulfonilcloreto
NBS	N-Bromossucinimida
NMR	Ressonância magnética nuclear
p	para
Pd/C	Paládio em carbono
iPr	Isopropila
nPr	n-propila
Rf	fator de retenção (TLC)

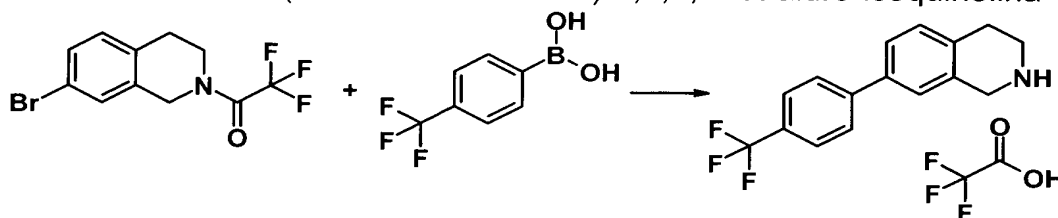
tert	Terciário
TBAF	Fluoreto de amônio de tetrabutila
TFA	Ácido Trifluoroacético
TLC	Cromatografia de camada fina

Outros compostos da fórmula I podem ser correspondentemente preparados ou através de processos conhecidos.

Os procedimentos experimentais para preparar os exemplos mencionados acima são descritos abaixo:

5 Síntese do bloco de construção de acordo com processo C:

Trifluoroacetato de 7-(4-Trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina



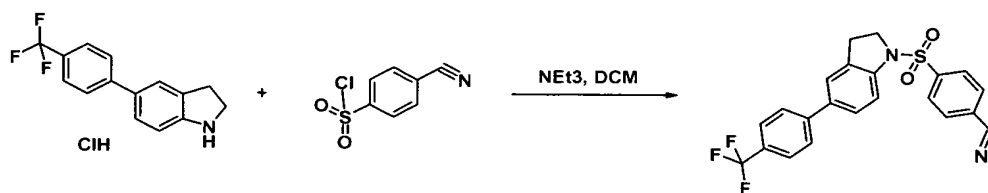
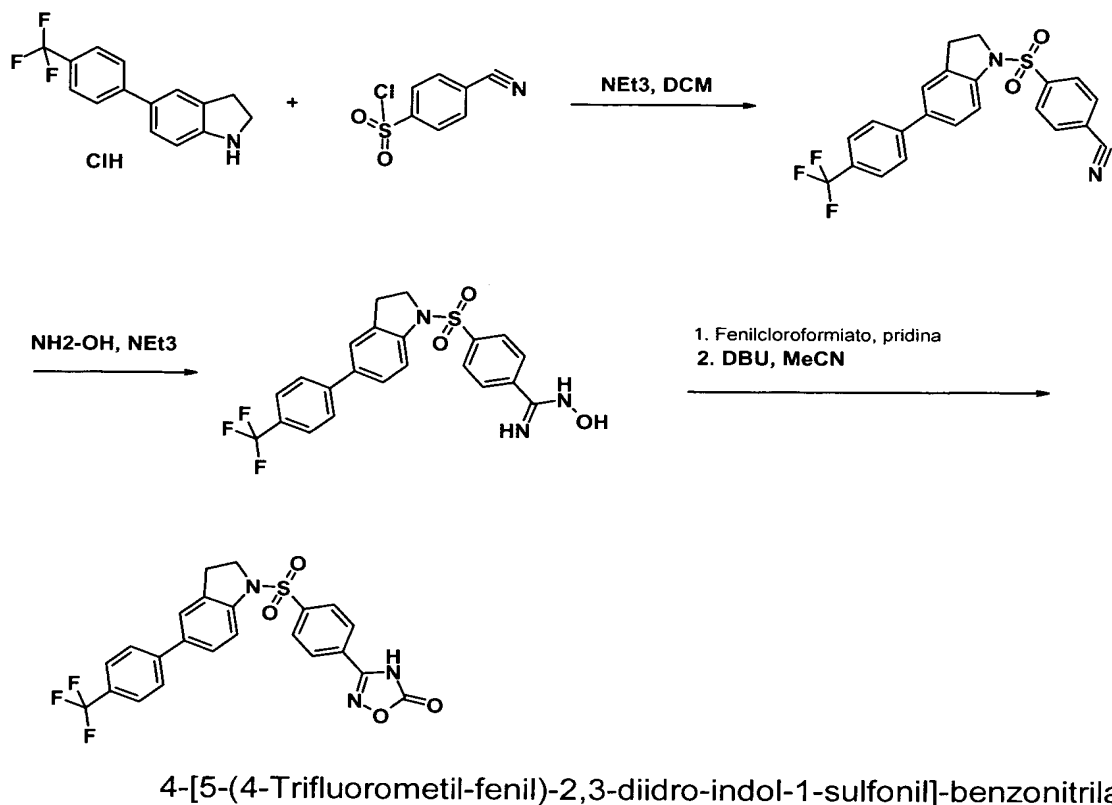
4,63 g de ácido 4-(trifluormetil)fenilborônico foram dissolvidos em 15 ml de etanol e adicionados a uma mistura de 5,0 g de 1-(7-bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona entre 150 ml de tolueno e 54 ml de uma solução de carbonato de sódio de 2 molares. A mistura de reação foi desgaseificada em seguida 940 mg de tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) foram adicionados e a mistura aqueceu sob refluxo durante duas horas. A mistura de reação esfriada foi evaporada, o resíduo resultante foi dissolvido em 150 ml de acetato de etila e lavado com 50 ml de água e salmoura. A camada orgânica foi secada em MgSO<sub>4</sub> e o solvente removido em vácuo. O material bruto resultante foi purificado através de HPLC de fase reversa para obter 2,0 g de 7-(4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina como seu sal de trifluoroacetato.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N.C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (391,3), MS(ESI<sup>+</sup>): 288,3 (M+H<sup>+</sup>).

Os seguintes exemplos foram preparados de acordo com processo A:

Exemplo 1

3-{4-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-2,3-dihidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



1,25 g de cloreto de 4-ciano-benzenossulfonila comercialmente disponível foram dissolvidos em 35 ml de diclorometano. Em seguida, 760 mg de cloridrato de 5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-indol foram adicionados seguido por 2,14 ml de trietilamina. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante quinze minutos. Em seguida foram adicionados 100 ml de diclorometano, a mistura lavada com 40ml de água e salmoura e em seguida secada em  $MgSO_4$ . O solvente foi removido em vácuo. O material bruto resultante foi purificado através de HPLC de fase reversa para obter 517 mg de 4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-benzonitrila como liofilisato amorfo.

$C_{22}H_{15}F_3N_2O_2S$  (428.44),  $R_f$ (n-heptano: acetato de etila = 1:1) = 0,57.

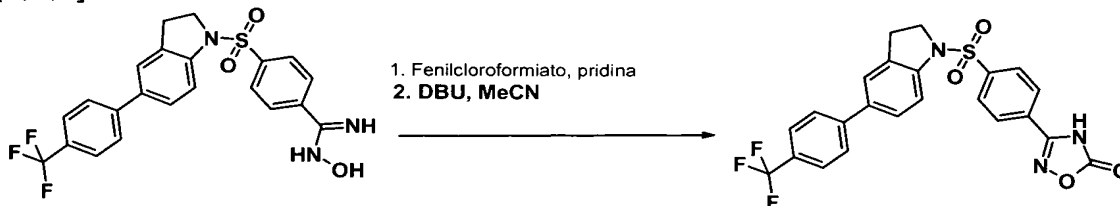
N-Hidr3xi-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-benzamidina



517 mg de 4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-benzonitrila foram dissolvidos em uma mistura de 10 ml de tetraidrofurano e 10 ml de metanol. 1,68 g de cloridrato de hidroxilamina foram adicionados seguido pela adiç3o de 3,35 ml de trietilamina. A mistura de reaç3o foi agitada a 65°C durante oito horas. Os solventes foram removidos em v3cuo e o res3duo resultante derramado em 3gua e extra3do cinco vezes com etilacetato. Os extratos org3nicos combinados foram lavados com salmoura, secados em MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado em v3cuo para obter 550 mg de N-hidr3xi-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-benzamidina como um 3leo.

C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (461,47), MS(ESI): 462,2 (M+H<sup>+</sup>).

3-{4-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



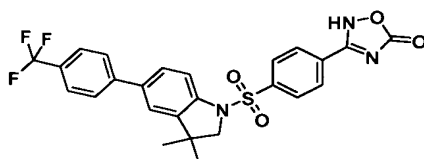
550 mg de N-hidr3xi-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-benzamidina foram dissolvidos em 10 ml de diclorometano. 0,17 ml de piridina e 0,18 ml de fenilcloroformiato foram adicionados e a mistura agitada em temperatura ambiente durante dez minutos. A mistura foi dilu3da pela adiç3o de 20 ml de acetonitrila e 0,89 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno foi adicionado. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos. A mistura foi evaporada em v3cuo e o material bruto resultante foi purificado atrav3s de HPLC de fase reversa para obter 330 mg de 3-{4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-

fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona como um liofilisato amorfo.

C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (487,46), MS(ESI<sup>-</sup>): 486,2 (M-H<sup>+</sup>).

### Exemplo 2

3-{4-[3,3-Dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



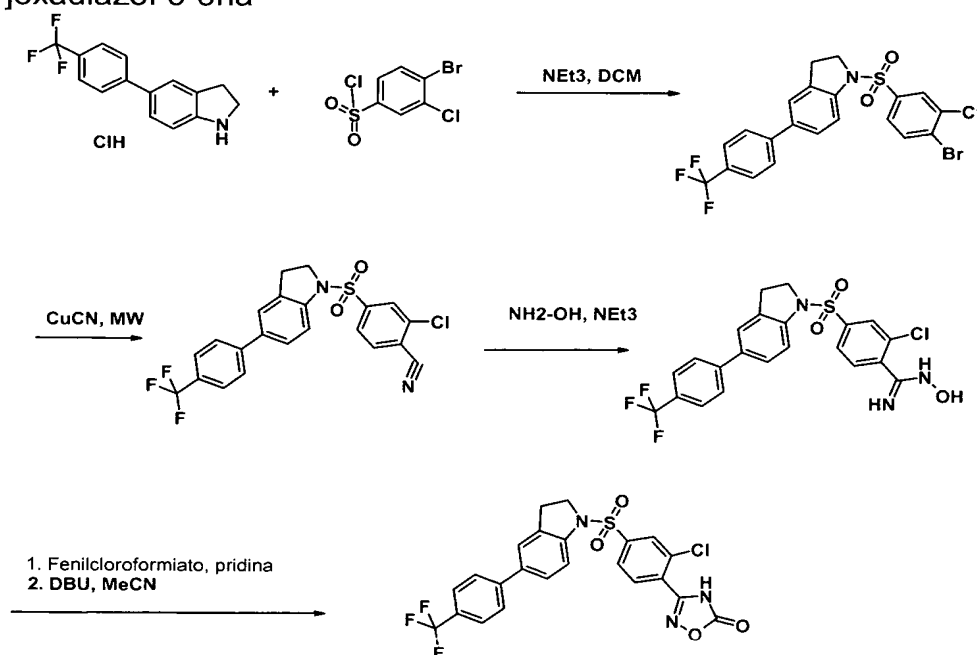
De acordo com o método descrito para 3-{4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 1, 3-{4-[3,3-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtido de cloreto de 4-ciano-benzenossulfonila comercialmente disponível e 3,3-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-indol.

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (515,51), MS(ESI<sup>-</sup>): 514,10 (M-H<sup>+</sup>).

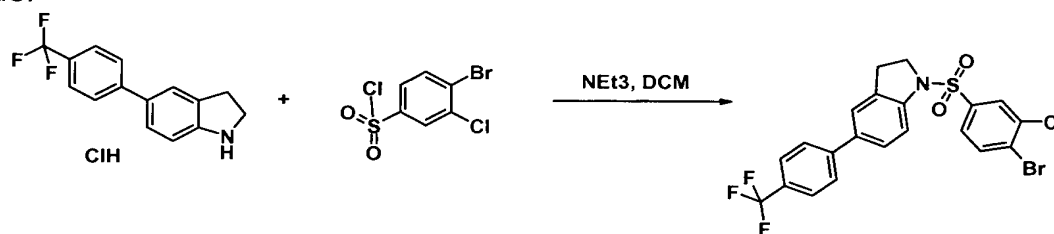
Os seguintes exemplos foram preparados de acordo com processo B:

### Exemplo 3

3-{2-Cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



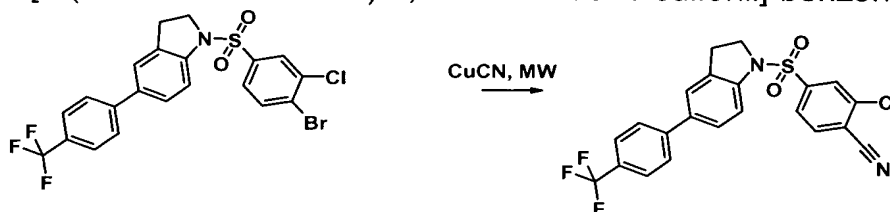
1-(4-Bromo-3-cloro-benzenossulfonil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-indol



1,79 g de cloreto de 4-bromo-benzenossulfonila comercialmente disponível foram dissolvidos em 35 ml de diclorometano. Em seguida, 1,85 g de cloridrato de 5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-indol foi adicionado seguido por 2,14 ml de trietilamina. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante quinze minutos. Em seguida, 100 ml de diclorometano foram adicionados, a mistura lavada com 40ml de água e salmoura e em seguida secada em MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi removido em vácuo para obter 2,48g de 1-(4-bromo-3-cloro-benzenossulfonil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-indol bruto. Este material foi empregado sem purificação adicional.

C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>BrClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S (516.77), R<sub>f</sub>(n-heptano: acetato de etila = 1:1) = 0,61.

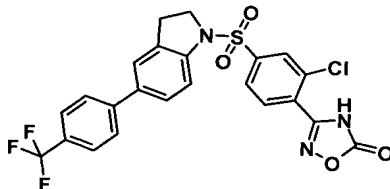
2-Cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-benzonitrila



2,48 g de 1-(4-bromo-3-cloro-benzenossulfonil)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-indol foram dissolvidos em 10 ml de dimetilformamida. 2,15g de cianeto de cobre foram adicionados e a mistura resultante agitada sob irradiação de micro-onda a 200°C durante trinta minutos. A mistura foi diluída por adição de 100 ml de acetato de etila e lavada cinco vezes com porções de 50 ml de solução de cloreto de amônio saturada. A camada orgânica foi secada em MgSO<sub>4</sub> em seguida o solvente foi removido em vácuo para obter 935 mg de 2-cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-benzonitrila bruto. Este material foi empregado sem purificação adicional.

C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (462,88).

3-{2-Cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

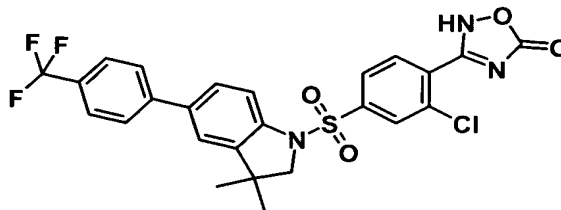


De acordo com o método descrito para 3-{4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 1, 3-{2-cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtido de 2-cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-benzonitrila.

C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (521,91), MS(ESI<sup>-</sup>): 520,5 (M-H<sup>+</sup>).

#### 10 Exemplo 4

3-{2-Cloro-4-[3,3-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

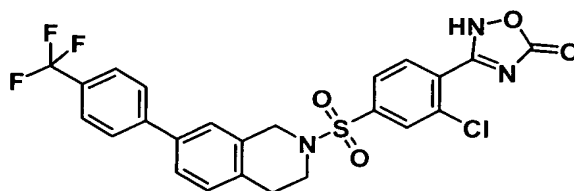


De acordo com o método descrito para 3-{2-cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 3, 3-{2-cloro-4-[3,3-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtido de cloreto de 4-bromo-benzenossulfonila comercialmente disponível e 3,3-dimetil-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-indol.

C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (549,96), MS(ESI<sup>+</sup>): 550,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### 20 Exemplo 5

3-{2-Cloro-4-[7-(4-trifluorometil-fenil)-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-sulfonil]-fenil}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

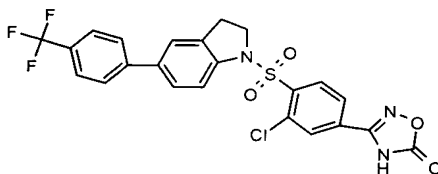


De acordo com o método descrito para 3-{2-cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no exemplo 3, 3-{2-cloro-4-[7-(4-trifluorometil-fenil)-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-sulfonil]-fenil}-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtido de cloreto de 4-bromo-benzenossulfonila comercialmente disponível e 7-(4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina trifluoroacetato.

C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (535,93), MS(ESI<sup>+</sup>): 536,1 (M+H<sup>+</sup>).

#### Exemplo 6

3-{3-Cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

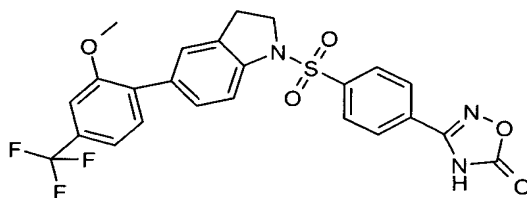


De acordo com o método descrito para 3-{4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona no Exemplo 1, 3-{3-Cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtido de cloreto de 2-Cloro-4-ciano-benzenossulfonila comercialmente disponível e 5-(4-Trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-indol.

C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (521,04), MS(ESI<sup>-</sup>): 520,09 (M-H<sup>-</sup>).

#### Exemplo 7

3-{4-[5-(2-Metóxi-4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



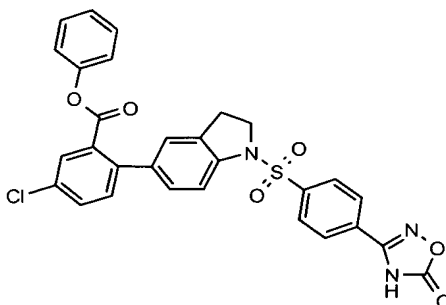
De acordo com o método descrito nos processos C e A, 3-{4-[5-

(2-Metóxi-4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtido de ácido 2-Metóxi-4-trifluorometil-benzeno-borônico, 5-Bromo-2,3-diidro-1H-indol e cloreto de 4-Ciano-benzenossulfonila comercialmente disponíveis.

5 C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (517,09), MS(ESI -): 516,00 (M-H<sup>+</sup>)

#### Exemplo 8

Éster de fenila de ácido 5-Cloro-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzenossulfonil]-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-benzóico

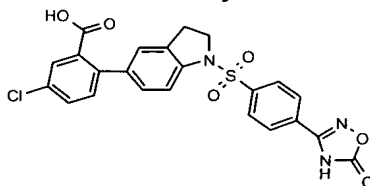


De acordo com o método descrito nos processos C e A, éster de  
 10 fenila de ácido 5-Cloro-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-  
 benzenossulfonil]-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-benzóico foi obtido de ácido 4-  
 Cloro-2-(etoxicarbonil)benzeno-borônico, 5-Bromo-2,3-diidro-1H-indol e clo-  
 reto de 4-Ciano-benzenossulfonila comercialmente disponíveis. Sob as con-  
 dições descritas para a síntese de 3-{4-[5-(4-Trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-  
 15 indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, o grupo etoxicarbonila foi  
 convertido para um grupo fenoxicarbonila.

C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (573,08), MS(ESI -): 571,98 (M-H<sup>+</sup>)

#### Exemplo 9

Ácido  
 20 5-Cloro-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-  
 benzenossulfonil]-2,3-diidro-1H-indol-5-il}-benzóico



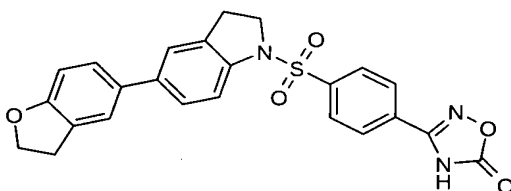
De acordo com o método descrito nos processos C e A, o ácido  
 5-Cloro-2-{1-[4-(5-oxo-4,5-diidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzenossulfonil]-2,3-

diidro-1H-indol-5-il}-benzóico foi obtido de ácido 4-Cloro-2-(etoxicarbonil)benzeno-borônico, 5-Bromo-2,3-diidro-1H-indol e cloreto de 4-Ciano-benzenossulfonila comercialmente disponíveis. Sob as condições descritas para a síntese de trifluoroacetato de 7-(4-Trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina, o grupo etoxicarbonila foi convertido para um grupo de ácido de carboxila.

C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (497,04), MS(ESI -): 495,95 (M-H<sup>+</sup>)

#### Exemplo 10

3-{4-[5-(2,3-Diidro-benzofuran-5-il)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



De acordo com o método descrito nos processos C e A, 3-{4-[5-(2,3-Diidro-benzofuran-5-il)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi obtido de ácido 2,3-diidro-benzofuran-5-borônico, 5-Bromo-2,3-diidro-1H-indol e cloreto de 4-Ciano-benzenossulfonila comercialmente disponível.

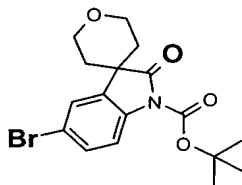
C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (461,10), MS(ESI -): 459,95 (M-H<sup>+</sup>)

#### Exemplo 11:

3-{4-[3,3-(4-Espiro-tetraidropirano)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

20 Etapa 1:

Éster de terc-butila de ácido 5-Bromo-3,3-(4-espiro-tetraidropirano)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico

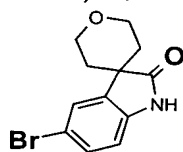


A uma solução gelada de éster de terc-butila de ácido 5-Bromo-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (270 mg, 0,86 mmol) em DMF seco (7

mL) foi cuidadosamente adicionado NaH (60%) (38 mg, 0,95 mmol). A mistura foi agitada durante 30 minutos e em seguida permitida aquecer em temperatura ambiente. 1-Iodo-2-(2-iodo-etóxi)-etano (395 mg, 1,2 mmol) foi adicionado e a agitação foi continuada. Após 4 h, a água (50 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi secada em MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de sílica gel para produzir 207 mg de um material sólido.

Etapa 2:

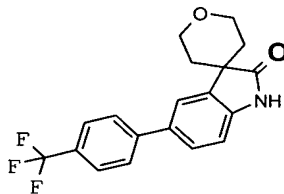
10 5-Bromo-3,3-(4-espiro-tetraidropirano)-1,3-diidro-indol-2-ona



Uma solução de éster de terc-butila de ácido 5-Bromo-3,3-(4-espiro-tetraidropirano)-2-oxo-2,3-diidro-indol-1-carboxílico (207 mg, 0,54 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,7 mL) e ácido trifluoroacético (0,8 mL) foi agitado em temperatura ambiente durante 2 h. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida. O óleo restante foi empregado na próxima etapa sem purificação adicional.

Etapa 3:

3,3-(4-Espiro-tetraidropirano)-5-(4-trifluorometil-fenil)-1,3-diidro-indol-2-ona

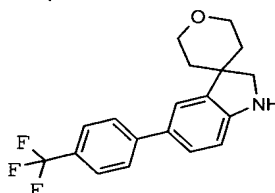


20 Uma solução de 5-Bromo-3,3-(4-espiro-tetraidropirano)-1,3-diidro-indol-2-ona (195 mg, 0,69 mol), ácido 4-trifluorometilfenil-borônico (144 mg, 0,76 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (675 mg, 2,07 mmol) e tetracis-trifenilfosfinpaládio (39,9 mg, 0,034 mmol) em DMF (10 mL) e água (3 mL) foi aquecida a 90°C durante 6h. A mistura de reação foi permitida esfriar em temperatura ambiente. A água (50 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato

de etila (50 mL). A fase orgânica foi secada em  $MgSO_4$  e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia de sílica gel para produzir 285 mg de material sólido.

Etapa 4:

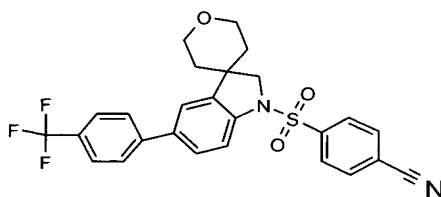
- 5 3,3-(4-Espiro-tetrahidropirano)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-indol



A uma solução de 3,3-(4-Espiro-tetrahidropirano)-5-(4-trifluorometil-fenil)-1,3-diidro-indol-2-ona (255 mg, 0,73 mmol) em THF seco (20 mL) foi cuidadosamente adicionada uma solução de 1 M de  $LiAlH_4$  em THF (2,4 mL, 2,4 mmol). Após 2 h em temperatura ambiente, 100  $\mu$ L de água, 100  $\mu$ L de solução de NaOH a 15% e 100  $\mu$ L de água foram adicionados sucessivamente. A mistura foi agitada durante 1 h, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 253 mg de um material oleoso que foi empregado sem purificação adicional na etapa seguinte.

Etapa 5:

- 15 4-[3,3-(4-Espiro-tetrahidropirano)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-benzonitrila

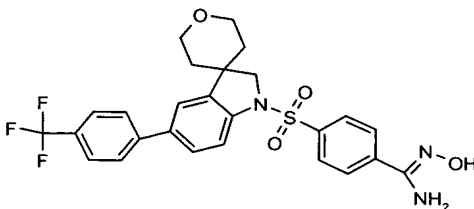


A uma solução de 3,3-(4-Espiro-tetrahidropirano)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-1H-indol (103 mg, 0,31 mmol) e trietilamina (149  $\mu$ L, 0,93 mmol) em  $CH_2Cl_2$  (5 mL) foi lentamente adicionado cloreto de 4-ciano-benzenossulfonila (62,3 mg, 0,31 mmol). A mistura foi agitada durante 10 h em temperatura ambiente. Água (50 mL) foi adicionada e a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila (50 mL cada). A fase orgânica foi secada em  $MgSO_4$  e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia de sílica gel para produzir 57 mg

de material sólido.

Etapa 6:

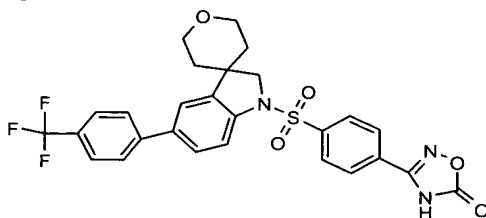
4-[3,3-(4-Espiro-tetrahidropirano)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-N-hidróxi-benzamidina



- 5 A uma solução de 4-[3,3-(4-Espiro-tetrahidropirano)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-benzonitrila em THF (9 mL) e metanol (9 mL) foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (198,6 mg, 2,85 mmol) e trietilamina (400 µL, 2,85 mmol). A mistura foi aquecida a 90°C durante 2 h. A mistura foi permitida esfriar em temperatura ambiente, diluída com água (50 mL) e extraída três vezes com acetato de etila (50 mL cada).
- 10 A fase orgânica foi secada em MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para produzir 66 mg de material sólido que foi diretamente empregado na etapa seguinte.

Etapa 7:

- 15 3-{4-[3,3-(4-Espiro-tetrahidropirano)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



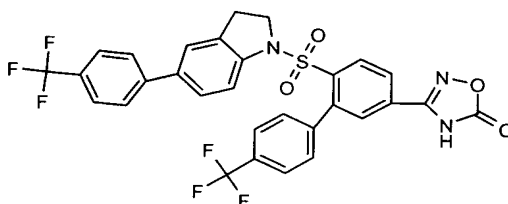
- 20 A uma solução gelo-fria de 4-[3,3-(4-Espiro-tetrahidropirano)-5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-N-hidróxi-benzamidina (66 mg, 0,12 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4mL) e piridina (12 µL, 0,15 mmol) foi lentamente adicionada uma solução de fenilcloroformiato (19 µL, 0,15 mmol). A mistura foi agitada durante 15 min, o banho de resfriamento foi removido e a solução foi permitida aquecer em temperatura ambiente. A mistura foi diluída com CH<sub>3</sub>CN (4 mL) e DBU (93 µL, 0,62 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 1 h. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e o

resíduo foi purificado por cromatografia PR para produzir 10 mg de produto.

C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (557,12), MS(ESI<sup>-</sup>): 556,23 (M-H<sup>+</sup>)

Exemplo 12:

5 3-{4'-Trifluorometil-6-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-bifenil-3-il}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

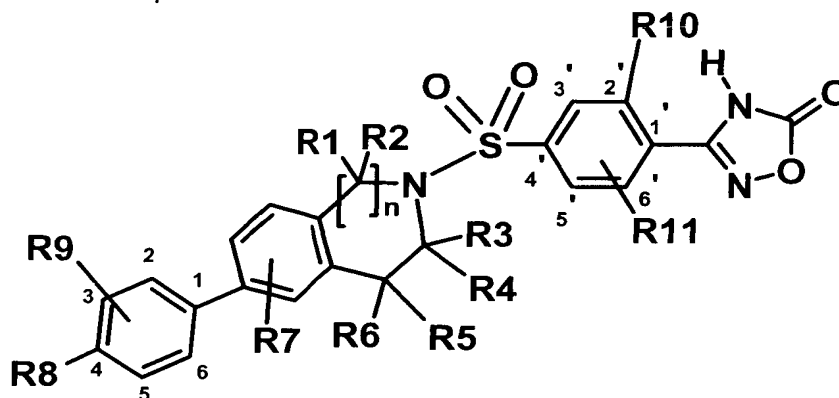


10 3-{4'-Trifluorometil-6-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-bifenil-3-il}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona foi sintetizado de 3-{3-Cloro-4-[5-(4-trifluorometil-fenil)-2,3-diidro-indol-1-sulfonil]-fenil}-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona (Exemplo 6) por reação do tipo Suzuki com ácido borônico de 4-trifluorometil-fenila sob as condições descritas no Exemplo 11.

C<sub>30</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (631,10), MS(ESI<sup>-</sup>): 630,04 (M-H<sup>+</sup>)

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I:



fórmula I

em que

n é 0,1

5

R1, R2 são independentemente H, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos - (C3-C7) cicloalquila, (C0-C4) alquilenos - (C6-C10) arila, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou 1 a 3 vezes substituídos por F;

10

R3, R4 são independentemente H, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos - (C3-C7) cicloalquila, (C0-C4) alquilenos - (C6-C10) arila, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou 1 a 3 vezes substituídos por F;

15

R5, R6 são independentemente H, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos - (C3-C7) cicloalquila, (C0-C4) alquilenos - (C6-C10) arila, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou 1 a 3 vezes substituídos por F; ou

R5 e R6 junto com o átomo de carbono que os carrega formam um anel de (C3-C7) cicloalquila, em que um átomo de carbono pode ser substituído por um heteroátomo O, S, N;

20

R7 é H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, (C3-C7) cicloalquila, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou 1 a 3 vezes substituídos por F;

25

R8, R9 são independentemente H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, (C3-C7) cicloalquila, - CO-O-(C0-C4)-alquilenos-H, CO-O-fenila, - CO-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou 1 a 3 vezes substituídos por F, NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> e fenila é não-substituída ou 1 a 3 vezes substituída por halogênio, (C1-C4) alquila,

(C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, ou NR12R13; ou

R8 e R9 juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de (C5-C7) cicloalquila, em que um átomo de carbono pode ser substituído por um heteroátomo O, S, N;

5 R10, R11 são independentemente H, halogênio, (C1-C8) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, (C3-C7) cicloalquila, (C6-C10) arila, em que cicloalquila e arila são não-substituídas ou 1 a 2 vezes substituídas por (C1-C4) alquila e em que alquila e alquilenos são não-substituídos ou 1 a 3 vezes substituídos por F;

10 R12, R13 são independentemente H, (C1-C6) alquila; em todas suas formas estereoisoméricas e misturas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e formas tautoméricas

2. Composto da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, em que R9 está na posição 2.

15 3. Composto da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que

R11 está na posição 3'.

4. Composto da fórmula I, de acordo com as reivindicações 1 a 3, em que

20 R11 está na posição 3' e

R10 é H.

5. Composto da fórmula I, de acordo com as reivindicações 1 a 4, em que

$n$  é 0,1;

25 R1, R2 são H;

R3, R4 são H;

R5, R6 são independentemente H, (C1-C6) alquila; ou

R5 e R6 juntos com o átomo de carbono que os carrega formam um anel de cicloalquila (C5-C6) em que um átomo de carbono pode ser substituído por um heteroátomo O ou N;

30

R7 é H;

R8 é CF<sub>3</sub>, Cl;

R9 está na posição 2 e

R9 é H, F, O-(C1-C4) alquila, COOH, CO-O-fenila, O-(C1-C4) alquil-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, CO-O-(C1-C4) alquil-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, CO-NH-(C1-C4) alquil-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; ou

5 R8 e R9 juntos com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados formam um anel de cicloalquila (C5-C6), em que um átomo de carbono é substituído por um heteroátomo O;

R10 é H, Cl, F, CH<sub>3</sub>;

R11 é H, Cl, fenil-CF<sub>3</sub>;

10 R12, R13 são (C1-C4) alquila.

6. Composto da fórmula I, de acordo com as reivindicações 1 a 5, em que

n é 0, 1;

R1, R2 são H;

15 R3, R4 são H;

R5, R6 são independentemente H, (C1-C6) alquila, preferivelmente, H, CH<sub>3</sub>;

R7 é H;

R8 é CF<sub>3</sub>;

20 R9 é H;

R10 é Cl;

R11 é o H.

7. Farmacêutico compreendendo um ou mais compostos da fórmula I, como definido nas reivindicações 1 a 6.

25 8. Farmacêutico compreendendo um ou mais compostos da fórmula I, como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 6, e uma ou mais substâncias ativas que frequentemente têm efeitos favoráveis em perturbações metabólicas ou distúrbios associados a isto.

9. Farmacêutico compreendendo um ou mais compostos da fórmula I, como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 6, e um ou mais antidiabéticos.

10. Farmacêutico compreendendo um ou mais compostos da

fórmula I, como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 6 e um ou mais moduladores de lipídio.

5 11. Compostos da fórmula I, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 6, para uso no tratamento e/ou prevenção de distúrbios de metabolismo de ácido graxo e distúrbios de utilização de glicose.

12. Compostos da fórmula I, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 6, para uso no tratamento e/ou prevenção de distúrbios nos quais a resistência à insulina está envolvida.

10 13. Compostos da fórmula I, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 6, para uso no tratamento e/ou prevenção de diabetes melito incluindo a prevenção das sequelas associadas a isto.

14. Compostos da fórmula I, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 6, para uso no tratamento e/ou prevenção de dislipidemias e suas sequelas.

15 15. Compostos da fórmula I, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 6, para uso no tratamento e/ou prevenção de condições que podem ser associadas com a síndrome metabólica.

20 16. Compostos da fórmula I, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 6, para uso no tratamento e/ou prevenção de desmielinização e outro distúrbio neurodegenerativo do sistema nervoso central e periférico.

17. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 6, em combinação com pelo menos um outro composto ativo para uso no tratamento de distúrbios de metabolismo de ácido graxo e distúrbios de utilização de glicose.

25 18. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 6, em combinação com pelo menos um outro composto ativo para uso no tratamento de distúrbios nos quais a resistência à insulina está envolvida.

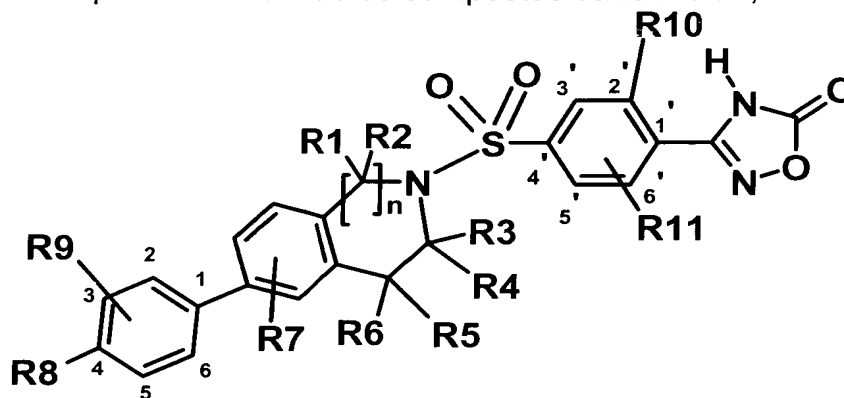
30 19. Processo para preparar um farmacêutico, compreendendo um ou mais dos compostos, como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 6, que compreende misturar o composto ativo com um veículo farmacêuticamente adequado e trazendo esta mistura em uma forma adequada para administração.

## RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE SULFONIL-FENIL-2H-[1,2,4]OXADIAZOL-5-ONAS, PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO E SEU USO COMO FARMACÊUTICOS".

5 A presente invenção refere-se a sulfonil-fenil-oxadiazolonas e aos seus sais fisiologicamente aceitáveis e derivados fisiologicamente funcionais que mostram atividade agonistas de PPARdelta ou PPARdelta e PPARgama.

O que é descrito são os compostos da fórmula I,



10

fórmula I

em que os radicais são como definidos, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e processos para sua preparação. Os compostos são adequados para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios de metabolismo de ácido graxo e distúrbios de utilização de glicose bem como de distúrbios nos  
15 quais a resistência à insulina está envolvida e desmielinização e outro distúrbio neurodegenerativo do sistema nervoso central e periférico.