



(11) Número de Publicação: **PT 1651644 E**

(51) Classificação Internacional:

C07D 417/12 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)

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

(22) Data de pedido: **2004.07.15**

(30) Prioridade(s): **2003.07.28 DE 1033430**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.05.03**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.11.22**
001/2007

(73) Titular(es):

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
BRÜNINGSTRASSE 50 65929 FRANKFURT AM
MAIN DE

(72) Inventor(es):

KARL-HEINZ BARINGHAUS DE
STEFAN PETRY DE
NORBERT TENNAGELS DE
GUENTER MUELLER DE

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1350-232 LISBOA PT

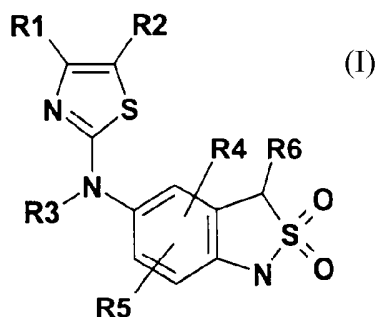
(54) Epígrafe: **DERIVADOS SUBSTITUÍDOS DE DIÓXIDO DE TIAZOL-BENZOISOTIAZOLE,**
PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO

(57) Resumo:

RESUMO

"DERIVADOS SUBSTITUÍDOS DE DIÓXIDO DE TIAZOL-BENZOISOTIAZOLE, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO"

A invenção refere-se a compostos da fórmula (I), onde os resíduos têm os significados indicados, bem como seus sais fisiologicamente aceitáveis. Os compostos adequam-se, p. ex., como medicamentos para a redução da glicemia e para a prevenção e tratamento da diabetes.



DESCRIÇÃO

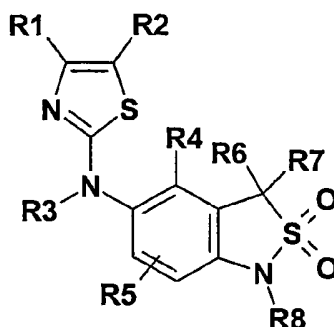
"DERIVADOS SUBSTITUÍDOS DE DIÓXIDO DE TIAZOL-BENZOISOTIAZOLE, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E SUA UTILIZAÇÃO"

A invenção refere-se a derivados substituídos de dióxido de tiazol-benzoisotiazole, bem como aos seus sais fisiologicamente aceitáveis e derivados fisiologicamente funcionais.

Derivados de dióxido de benzoisotiazole estruturalmente semelhantes já estão descritos no estado da técnica, bem como a sua utilização para o tratamento de diabetes (documento WO 02/11722).

A invenção teve como base o objectivo de disponibilizar compostos com os quais é possível uma prevenção e tratamento de *Diabetes Mellitus*. Os compostos deveriam desenvolver para este efeito uma acção redutora da glicemia aproveitável terapeuticamente. Em particular, os compostos deveriam apresentar uma acção melhorada ou um perfil ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) melhorado face aos compostos do documento WO 02/11722.

A invenção refere-se por conseguinte a compostos da fórmula I,



I

onde significam

R1, R2 independentemente um do outro, H, arilo, COOH, alquilenos (C₁-C₆)-COOH, -COO-alquilo (C₁-C₆), alquilenos (C₁-C₆)-COO-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alcenilo (C₂-C₆), alquilenos (C₁-C₆)-arilo, heterociclo, alquilenos (C₁-C₆)-heterociclo, CF₃, OCF₃, CN, (CH₂)₁₋₆-OH, O-alquilo (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), -C(O)O-alquilo, COOH, CON(R₉)(R₁₀) em que os resíduos arilo, bem como os resíduos heterocíclicos, podem estar substituídos uma ou várias vezes com F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂-OH, alquilo (C₁-C₆), alcenilo (C₂-C₆), alcinilo (C₂-C₆), CF₃, OCF₃, N(R₉)(R₁₀), piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilenos C₁-C₆)-piperazina, N-(alquilenos C₁-C₆)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), S(O)₀₋₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-N(R₉)(R₁₀), CO-alquilo (C₁-C₆), -COOH, alquilenos (C₁-C₆)-COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), alquilenos (C₁-C₆)-COO-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₁₀), fenilo, em que esta piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilenos C₁-C₆)-piperazina, N-(alquilenos C₁-C₆)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina e anéis fenilo podem estar substituídos uma ou várias vezes com F,

Cl, Br, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, COOH , CN , NO_2 , $-\text{O}-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{NH}-\text{O}-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-(\text{CO})-\text{NH}-\text{O}-\text{alquilenos}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, $-(\text{CO})-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, CF_3 , OCF_3 , $\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$;

R3 H, $\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $\text{alquilenos}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{arilo}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{arilo}$, $\text{alquilenos}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{heterociclo}$, $\text{CO}-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, em que os resíduos arilo e resíduos heterocíclicos podem estar substituídos uma ou várias vezes com F, Cl, Br, $\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, COOH , $\text{COO}-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, CF_3 ou OCF_3 ;

R4, R5 independentemente um do outro, H, F, Cl, Br, $\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , $\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, CN , $-\text{O}-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $\text{CO}-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, COOH , $\text{alquilenos}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{COOH}$, $\text{CON}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, $\text{alquilenos}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{CON}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, $\text{COO}-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $\text{alquilenos}(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{COO}-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $\text{S}(\text{O})_{0-2}-\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, $\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, CH_2OH , CH_2OCH_3 ;

R6, R7 independentemente um do outro, H, F, Cl, Br, $\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_6)$, ciclopropilo , $\text{tetrafluorociclopropilo}$, $\text{difluorociclopropilo}$; ou

R6 e R7 formam, em conjunto, o grupo $=\text{CH}_2$;

R8 H, CH_3 , CF_3 , CH_2OH ;

R9 H, $\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_4)$;

R10 H, $\text{alquilo}(\text{C}_1-\text{C}_4)$; ou

R9 e R10 formam, em conjunto com o átomo de N, ao qual estão ligados, um sistema em anel de 3-9 membros;

bem como os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Preferidos são os compostos da fórmula I onde um ou vários resíduos têm o seguinte significado:

- R1 arilo, alquilo(C₁-C₆), alcenilo(C₂-C₆), alquilenos(C₁-C₆)-arilo, heterociclo, alquilenos(C₁-C₆)-heterociclo, CF₃, OCF₃, CN, (CH₂)₁₋₆-OH, O-alquilo(C₁-C₆), CO-alquilo(C₁-C₆), C(O)O-alquilo COOH, CON(R₉)(R₁₀), em que os resíduos arilo, bem como os resíduos heterocíclicos, podem estar substituídos uma ou várias vezes com F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, alquilo(C₁-C₆), alcenilo(C₂-C₆), alcinilo(C₂-C₆), CF₃, OCF₃, N(R₉)(R₁₀), piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilenosC₁-C₆)-piperazina, N-(alquilenosC₁-C₆)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO₂, CN, O-alquilo(C₁-C₆), S(O)₀₋₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂-N(R₉)(R₁₀), CO-alquilo(C₁-C₆), -COOH, alquilenos(C₁-C₆)-COOH, -COO-alquilo(C₁-C₆), alquilenos(C₀-C₆)-COO-alquilo(C₁-C₆), cicloalquiloC₃-C₁₀, fenilo, em que esta piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilenosC₁-C₆)-piperazina, N-(alquilenosC₁-C₆)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina e anéis fenilo podem estar substituídos uma ou várias vezes com F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, COOH, CN, NO₂, -O-alquilo(C₁-C₆), -NH-O-alquilo(C₁-C₆), -(CO)-N-HO-alquilenos(C₁-C₆)-N(R₉)(R₁₀), -(CO)-alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₁-C₆), CF₃, OCF₃, N(R₉)(R₁₀);
- R2 H, arilo, COOH, alquilenos(C₁-C₆)-COOH, -COO-alquilo(C₁-C₆), alquilenos(C₁-C₆)-COO-alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), alcenilo(C₂-C₆), alquilenos(C₁-C₆)-arilo, heterociclo,

alquilenos (C_1-C_6)-heterociclos, CF_3 , OCF_3 , CN , $-(CH_2)_{1-6}-OH$, O -alquilo (C_1-C_6), CO -alquilo (C_1-C_6), $C(O)O$ -alquilo $COOH$, $CON(R_9)(R_{10})$, em que os resíduos arilo, bem como os resíduos heterocíclicos, podem estar substituídos uma ou várias vezes com F , Cl , Br , $(CH_2)_{0-2}-OH$, $alquilo(C_1-C_6)$, $alcenilo(C_2-C_6)$, $alcinilo(C_2-C_6)$, CF_3 , OCF_3 , $N(R_9)(R_{10})$, piperidinona, piperazina, piperazinona, N -(alquilenos C_1-C_6)-piperazina, N -(alquilenos C_1-C_6)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO_2 , CN , O -alquilo (C_1-C_6), $S(O)_{0-2}$ -alquilo (C_1-C_6), $SO_2-N(R_9)(R_{10})$, CO -alquilo (C_1-C_6), $-COOH$, $alquilenos(C_1-C_6)-COOH$, $-COO$ -alquilo (C_1-C_6), $alquilenos(C_1-C_6)-COO$ -alquilo (C_1-C_6), $cicloalquiloC_3-C_{10}$, fenilo;

R3 H , $alquilo(C_1-C_6)$, $alquilenos(C_1-C_6)$ -arilo, $-C(O)$ -arilo, $alquilenos(C_1-C_6)$ -heterociclos, CO -alquilo (C_1-C_6);

R4, R5 independentemente um do outro, H , F , Cl , Br , $alquilo(C_1-C_6)$, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , $N(R_9)(R_{10})$, CN , O -alquilo (C_1-C_6), CO -alquilo (C_1-C_6), $COOH$, $alquilenos(C_1-C_6)-COOH$, $-CON(R_9)(R_{10})$, $alquilenos(C_1-C_6)-CON(R_9)(R_{10})$, COO -alquilo (C_1-C_6), $alquilenos(C_1-C_6)-COO$ -alquilo (C_1-C_6), $S(O)_{0-2}$ -alquilo (C_1-C_6), $S(O)_2-N(R_9)(R_{10})$, CH_2OH , CH_2OCH_3 ;

R6, R7 independentemente um do outro, H , F , Cl , Br , $alquilo(C_1-C_6)$, $ciclopropilo$, $tetrafluorociclopropilo$, $difluorociclopropilo$; ou

R6 e R7 formam, em conjunto, o grupo $=CH_2$;

R8 H , CH_3 , CF_3 , CH_2OH ;

R9 H, alquilo(C₁-C₄);

R10 H, alquilo(C₁-C₄); ou

R9 e R10 formam, em conjunto com o átomo de N ao qual estão ligados, um sistema em anel de 3-9 membros;

bem como os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Particularmente preferidos são os compostos da fórmula I onde um ou vários resíduos têm o seguinte significado:

R1 fenilo, naftilo, tionaftilo, piridilo, em que fenilo, naftilo, tionaftilo e piridilo podem estar substituídos uma ou várias vezes com F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, alquilo(C₁-C₆), alcenilo(C₂-C₆), alcinilo(C₂-C₆), CF₃, OCF₃, N(R9)(R10), piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilenoc₁-C₆)-piperazina, N-(alquilenoc₁-C₆)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO₂, CN, O-alquilo(C₁-C₆), S(O)₀₋₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂-N(R9)(R10), CO-alquilo(C₁-C₆), COOH, alquilenoc₁-C₆-COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), alquilenoc₁-C₆-COO-alquilo(C₁-C₆), cicloalquiloC₃-C₁₀, fenilo, em que esta piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilenoc₁-C₆)-piperazina, N-(alquilenoc₁-C₆)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina e anéis fenilo podem estar substituídos uma ou várias vezes com F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, COOH, CN, NO₂, -O-alquilo(C₁-C₆), -NH-O-alquilo(C₁-C₆), -(CO)-NH-O-alquilenoc₁-C₆-N(R9)(R10), -(CO)-alquilo(C₁-C₆), -alquilo(C₁-C₆), CF₃, OCF₃, N(R9)(R10);

- R2 H, alquilo (C₁-C₆), COOH, alquilenos (C₁-C₆)-COOH, -COO-alquilo (C₁-C₆), alquilenos (C₁-C₆)-COO-alquilo (C₁-C₆);
- R3 H, alquilo (C₁-C₆), alquilenos (C₁-C₆)-arilo, -C(O)-arilo, alquilenos (C₁-C₆)-heterociclo, CO-alquilo (C₁-C₆);
- R4, R5 H;
- R6, R7 H;
- R8 H;
- R9 H, alquilo (C₁-C₄);
- R10 H, alquilo (C₁-C₄);

bem como os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Particularmente muito preferidos são os compostos da fórmula I onde um ou vários resíduos têm o seguinte significado:

- R1 fenilo, em que o fenilo pode estar substituído uma ou várias vezes com F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, alquilo (C₁-C₆), alcenilo (C₂-C₆), alcinilo (C₂-C₆), CF₃, OCF₃, N(R9) (R10), piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilenos C₁-C₆)-piperazina, N-(alquilenos C₁-C₆)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), S(O)₀₋₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-N(R9) (R10), CO-alquilo (C₁-C₆), COOH, alquilenos (C₁-C₆)-COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), alquilenos (C₁-C₆)-COO-alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, em que esta piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilenos C₁-C₆)-piperazina,

N-(alquilenoc₁₋₆)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina e anéis fenilo podem estar substituídos uma ou várias vezes com F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂-OH, COOH, CN, NO₂, -O-alquilo(C₁₋₆), -NH-O-alquilo(C₁₋₆), -(CO)-NH-O-alquilenoc(C₁₋₆)-N(R₉)(R₁₀), -(CO)-alquilo(C₁₋₆), -alquilo(C₁₋₆), CF₃, OCF₃, N(R₉)(R₁₀);

R2 H, alquilo(C₁₋₆), -C(O)O-alquilo(C₁₋₆), -alquilenoc(C₁₋₆)-C(O)O-alquilo(C₁₋₆), -COOH, -alquilenoc(C₁₋₆)-COOH;

R3 H, alquilo(C₁₋₆), alquilenoc(C₁₋₆)-arilo, -C(O)-arilo, alquilenoc(C₁₋₆)-heterociclo, CO-alquilo(C₁₋₆);

R4, R5 H;

R6, R7 H;

R8 H;

R9 H;

R10 H

bem como os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

A invenção refere-se a compostos da fórmula I, na forma dos seus racematos, misturas racémicas e enantiómeros puros, bem como aos seus diastereómeros e misturas destes.

Caso os resíduos ou substituintes possam ocorrer várias vezes nos compostos da fórmula I, então todos eles podem ter,

independentemente uns dos outros, os significados indicados e ser iguais ou diferentes.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis, devido à sua hidrossolubilidade mais elevada face aos compostos de partida ou de base são particularmente adequados para aplicações médicas. Estes sais têm de apresentar um anião ou um catião farmaceuticamente aceitável. Sais de adição ácida farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de acordo com a invenção são sais de ácidos inorgânicos, tal como o ácido clorídrico, bromídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico e sulfúrico, bem como de ácidos orgânicos, tal como, p. ex., o ácido acético, benzenossulfónico, benzóico, cítrico, etanossulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanossulfónico, succínico, *p*-toluenossulfónico e tartárico. Sais básicos farmaceuticamente aceitáveis são sais de amónio, sais de metais alcalinos (tal como sais de sódio e potássio), sais de metais alcalino-terrosos (tal como sais de magnésio e cálcio), sais de trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina ou etilenodiamina.

Sais com um anião farmaceuticamente inaceitável, tal como, por exemplo, trifluoroacetato, pertencem igualmente ao âmbito da invenção como produtos intermediários úteis para a preparação ou purificação de sais farmaceuticamente aceitáveis e/ou para a utilização em aplicações não terapêuticas, por exemplo *in vitro*.

O termo aqui utilizado "derivado fisiologicamente funcional" designa todo o derivado fisiologicamente aceitável de um composto da fórmula I de acordo com a invenção, p. ex., um éster que, aquando da administração a um mamífero, tal como, p.

ex., o ser humano, é capaz de formar (directa ou indirectamente) um composto da fórmula I ou um metabolito activo deste.

Entre os derivados fisiologicamente funcionais contam-se também os pró-fármacos dos compostos de acordo com a invenção tal como descrito, por exemplo, em H. Okada *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Tais pró-fármacos podem ser metabolizados *in vivo* a um composto de acordo com a invenção. Estes pró-fármacos podem ser, eles próprios, activos ou não.

Os compostos de acordo com a invenção também podem estar presentes em várias formas polimórficas, p. ex., como formas polimórficas amorfas ou cristalinas. Todas as formas polimórficas dos compostos de acordo com a invenção pertencem ao âmbito da invenção e são um outro aspecto da invenção.

Em seguida, todas as referências a "composto(s) de acordo com a fórmula I" referem-se a composto(s) da fórmula I como descritos anteriormente, bem como seus sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais como aqui descritos.

Por um resíduo alquilo entende-se uma cadeia hidrocarbonada linear ou ramificada com um ou vários carbonos, tal como, p. ex., metilo, etilo, iso-propilo, terc-butilo, hexilo.

Os resíduos alquilo podem estar substituídos uma ou várias vezes com grupos adequados tal como, p. ex.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆) CONH₂, CONH-alquilo(C₁-C₆), CON[alquilo(C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alcenilo(C₂-C₆), alcinilo(C₂-C₆), O-alquilo(C₁-C₆) O-CO-alquilo(C₁-C₆), O-CO-arilo(C₁-C₆), O-CO-heterociclo(C₁-C₆), ;

PO_3H_2 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NH-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $\text{SO}_2\text{N[alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)]}_2$, $\text{S-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $\text{S-(CH}_2\text{)}_n\text{-arilo}$, $\text{S-(CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclo}$, $\text{SO-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $\text{SO-(CH}_2\text{)}_n\text{-arilo}$, $\text{SO-(CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclo}$, $\text{SO}_2\text{-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $\text{SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-arilo}$, $\text{SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclo}$, $\text{SO}_2\text{-NH(CH}_2\text{)}_n\text{-arilo}$, $\text{SO}_2\text{-NH(CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclo}$, $\text{SO}_2\text{-N(alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)) (CH}_2\text{)}_n\text{-arilo}$, $\text{SO}_2\text{-N-alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)) (CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclo}$, $\text{SO}_2\text{-N((CH}_2\text{)}_n\text{-arilo)}_2$, $\text{SO}_2\text{-N((CH}_2\text{)}_n\text{-(heterociclo)}_2$ em que n pode ser = 0 - 6 e o resíduo arilo ou o resíduo heterocíclico pode estar substituído até duas vezes com F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), NH_2 ;

$\text{C(NH)(NH}_2\text{)}$, NH_2 , $\text{NH-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $\text{N(alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{))}_2$, $\text{NH(C}_1\text{-C}_7\text{)-acilo}$, $\text{NH-CO-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $\text{NH-COO-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, NH-CO-arilo , NH-CO-heterociclo , NH-COO-arilo , $\text{NH-COO-heterociclo}$, $\text{NH-CO-NH-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, NH-CO-NH-arilo , $\text{NH-CO-NH-heterociclo}$, $\text{N-alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)-CO-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $\text{N-alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)-COO-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $\text{N-alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)-CO-arilo}$, $\text{N-alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)-CO-heterociclo}$, $\text{N-alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)-COO-arilo}$, $\text{N-alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)-COO-heterociclo}$, $\text{N-alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)-CO-NH-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{))}$, $\text{N-alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)-CO-NH-arilo}$, $\text{N-alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)-CO-NH-heterociclo}$, $\text{N(alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)) -CO-N-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquilo)}_2$, $\text{N(alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)) -CO-N(alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)) -arilo}$, $\text{N(alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)) -CO-N(alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)) -heterociclo}$, $\text{N(alquil (C}_1\text{-C}_6\text{)) -CO-N-(arilo)}_2$, $\text{N(alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)) -CO-N-(heterociclo)}_2$, $\text{N(aril)-CO-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $\text{N(heterociclo)-CO-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $\text{N(aril)-COO-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $\text{N(heterociclo)-COO-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, N(aril)-CO-arilo , $\text{N(heterociclo)-CO-arilo}$, N(aril)-COO-arilo , $\text{N(heterociclo)-COO-arilo}$, $\text{N(aril)-CO-NH-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$, $\text{N(heterociclo)-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquilo)}$, $\text{N(aril)-CO-NH-arilo}$, $\text{N(heterociclo)-CO-NH-arilo}$, $\text{N(aril)-CO-N-(alquilo-C}_1\text{-C}_6\text{))}_2$, $\text{N(heterociclo)-CO-N-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{))}_2$, $\text{N(aril)-CO-N(alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)) -arilo}$, $\text{N(heterociclo)-CO-N(alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)) -arilo}$, $\text{N(aril)-CON-(arilo)}_2$, $\text{N(heterociclo)-CO-N-(arilo)}_2$, arilo, O-(CH_2) $_n$ -arilo,

O-(CH₂)_n-heterociclo, em que n pode ser = 0 - 6, em que o resíduo arilo ou o resíduo heterocíclico pode estar substituído uma até 3 vezes com F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N(alquilo(C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CONH₂.

Por um resíduo alcenilo entende-se uma cadeia hidrocarbonada linear ou ramificada com dois ou vários carbonos, bem como uma ou várias ligações duplas tal como, p. ex., vinilo, alilo, pentenilo.

Os resíduos alcenilo podem estar substituídos uma ou várias vezes com grupos adequados, tal como, p. ex.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo(C₁-C₆), CO-N[alquilo(C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alquilo(C₁-C₁₀), alcinilo(C₂-C₆), O-alquilo(C₁-C₆) O-CO-alquilo(C₁-C₆), O-CO-(C₁-C₆)-arilo, O-CO-heterociclo(C₁-C₆);

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo(C₁-C₆), SO₂N[alquilo(C₁-C₆)]₂, S-alquilo(C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-alquilo(C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-(C₁-C₆)-alquilo, SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N-alquil(C₁-C₆)(CH₂)_n-arilo, SO₂-N-alquil(C₁-C₆)(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-(heterociclo))₂ em que n pode ser = 0 - 6 e o resíduo arilo ou o resíduo heterocíclico pode estar substituído até duas vezes com F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), NH₂;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N(alquilo(C₁-C₆))₂, NH-acilo(C₁-C₇), NH-CO-alquilo(C₁-C₆), NH-COO-alquilo(C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclo, NH-

CO-NH-alquilo(C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclo, N-alquil(C₁-C₆)-CO-alquilo(C₁-C₆), N-alquil(C₁-C₆)-COO-alquilo(C₁-C₆), N-alquil(C₁-C₆)-CO-arilo, N(alquil-C₁-C₆)-CO-heterociclo, N-alquil(C₁-C₆)-COO-arilo, N-alquil(C₁-C₆)-COO-heterociclo, N-alquil(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), N-alquil(C₁-C₆)-CO-NH-arilo, N-alquil(C₁-C₆)-CO-NH-heterociclo, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N-alquilo(C₁-C₆))₂, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N(alquil(C₁-C₆))-arilo, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N(alquil(C₁-C₆))-heterociclo, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N-(arilo)₂, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N-(heterociclo)₂, N(aril)-CO-alquilo(C₁-C₆), N(heterociclo)-CO-alquilo(C₁-C₆), N(aril)-COO-alquilo(C₁-C₆), N(heterociclo)-COO-alquilo(C₁-C₆), N(aril)-CO-arilo, N(heterociclo)-CO-arilo, N(aril)-COO-arilo, N(heterociclo)-COO-arilo, N(aril)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), N(heterociclo)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), N(aril)-CO-NH-arilo, N(heterociclo)-CO-NH-arilo, N(aril)-CO-N-alquil(C₁-C₆))₂, N(heterociclo)-CO-N-alquilo(C₁-C₆))₂, N(aril)-CO-N(alquil(C₁-C₆))-arilo, N(heterociclo)-CO-N(alquil(C₁-C₆))-arilo, N(aril)-CO-N-(arilo)₂, N(heterociclo)-CO-N-(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclo, em que n pode ser = 0 - 6, em que o resíduo arilo ou o resíduo heterocíclico pode estar substituído uma até 3 vezes com F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N(alquilo(C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CONH₂.

Por um resíduo alcinilo entende-se uma cadeia hidrocarbonada linear ou ramificada com dois ou vários carbonos, bem como uma ou várias ligações triplas, tal como, p. ex., etinilo, propinilo, hexinilo.

Os resíduos alcinilo podem estar substituídos uma ou várias vezes com grupos adequados, tal como, p. ex.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆) CONH₂, CONH-alquil(C₁-C₆)-

CON[(C₁-C₆)alquilo]₂, cicloalquilo, alcenilo(C₂-C₆), alquilo(C₁-C₁₀), O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilo(C₁-C₆), O-CO-(C₁-C₆)-arilo, O-CO-heterociclo(C₁-C₆);

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo(C₁-C₆), SO₂N[alquilo(C₁-C₆)]₂, S-alquilo(C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-alquilo(C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N-alquil(C₁-C₆)(CH₂)_n-arilo, SO₂-N-alquil(C₁-C₆)(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-(heterociclo))₂ em que n pode ser = 0 - 6 e o resíduo arilo ou o resíduo heterocíclico pode estar substituído até duas vezes com F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), NH₂;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N(alquilo(C₁-C₆))₂, NH(C₁-C₇)-acilo, NH-CO-alquilo(C₁-C₆), NH-COO-alquilo(C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclo, N-alquil(C₁-C₆)-CO-alquilo(C₁-C₆), N-alquil(C₁-C₆)-COO-alquilo(C₁-C₆), N-alquil(C₁-C₆)-CO-arilo, N-alquil(C₁-C₆)-CO-heterociclo, N-alquil(C₁-C₆)-COO-arilo, N-alquil(C₁-C₆)-COO-heterociclo, N-alquil(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), N-alquil(C₁-C₆)-CO-NH-arilo, N-alquil(C₁-C₆)-CO-NH-heterociclo, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N-alquilo(C₁-C₆))₂, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N(alquil(C₁-C₆))-arilo, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N(alquilo(C₁-C₆))-heterociclo, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N-(arilo)₂, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N-(heterociclo)₂, N(aril)-CO-alquilo(C₁-C₆), N(heterociclo)-CO-alquilo(C₁-C₆), N(aril)-COO-alquilo(C₁-C₆), N(heterociclo)-COO-alquilo(C₁-C₆), N(aril)-CO-arilo, N(heterociclo)-CO-arilo, N(aril)-COO-arilo, N(heterociclo)-COO-arilo, N(aril)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), N(heterociclo)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), N(aril)-CO-NH-arilo,

$N(\text{heterociclo})-\text{CO}-\text{NH}-\text{arilo}$, $N(\text{aril})-\text{CO}-N-\text{alquilo}(C_1-C_6))_2$,
 $N(\text{heterociclo})-\text{CO}-N-\text{alquilo}(C_1-C_6))_2$, $N(\text{aril})-\text{CO}-N(\text{alquil}(C_1-C_6))-\text{arilo}$,
 $N(\text{heterociclo})-\text{CO}-N(\text{alquil}(C_1-C_6))-\text{arilo}$, $N(\text{aril})-\text{CO}-N-(\text{arilo})_2$,
 $N(\text{heterociclo})-\text{CO}-N-(\text{arilo})_2$, arilo , $O-(CH_2)_n-\text{arilo}$, $O-(CH_2)_n-\text{heterociclo}$,
 em que n pode ser = 0 - 6, em que o resíduo arilo ou o resíduo heterocíclico pode estar substituído uma até 3 vezes com F, Cl, Br, I, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $\text{alquilo}(C_1-C_6)$, NH_2 , $NH-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $N(\text{alquilo}(C_1-C_6))_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $CONH_2$.

Por resíduo arilo entende-se um resíduo fenilo, naftilo, bifenilo, tetra-hidronaftilo, alfa ou beta-tetralona, indanilo ou indan-1-on-ilo.

Os resíduos arilo podem estar substituídos uma ou várias vezes com grupos adequados, tal como, p. ex.: F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , N_3 , CN, $COOH$, $COO-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $CONH_2$, $CONH-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $CON[\text{alquilo}(C_1-C_6)]_2$, cicloalquilo, $\text{alquilo}(C_1-C_{10})$, $\text{alcenilo}(C_2-C_6)$, $\text{alcinilo}(C_2-C_6)$, $O-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $O-\text{CO}-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $O-\text{CO}-\text{arilo}(C_1-C_6)$, $O-\text{CO}-\text{heterociclo}(C_1-C_6)$;

PO_3H_2 , SO_3H , SO_2-NH_2 , $SO_2-NH-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $SO_2N[\text{alquilo}(C_1-C_6)]_2$, $S-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $S-(CH_2)_n-\text{arilo}$, $S-(CH_2)_n-\text{heterociclo}$, $SO-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $SO-(CH_2)_n-\text{arilo}$, $SO-(CH_2)_n-\text{heterociclo}$, $SO_2-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $SO_2-(CH_2)_n-\text{arilo}$, $SO_2-(CH_2)_n-\text{heterociclo}$, $SO_2-NH(CH_2)_n-\text{arilo}$, $SO_2-NH(CH_2)_n-\text{heterociclo}$, $SO_2-N-\text{alquil}(C_1-C_6))(CH_2)_n-\text{arilo}$, $SO_2-N-\text{alquil}(C_1-C_6))(CH_2)_n-\text{heterociclo}$, $SO_2-N((CH_2)_n-\text{arilo})_2$, $SO_2-N((CH_2)_n-(\text{heterociclo}))_2$ em que n pode ser = 0 - 6 e o resíduo arilo ou o resíduo heterocíclico pode estar substituído até duas vezes com F, Cl, Br, OH, CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $O-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $\text{alquilo}(C_1-C_6)$, NH_2 ;

$C(NH)(NH_2)$, NH_2 , NH -alquilo (C_1-C_6), N (alquilo (C_1-C_6))₂, NH -acilo (C_1-C_7), $NH-CO$ -alquilo (C_1-C_6), $NH-COO$ -alquilo (C_1-C_6), $NH-CO$ -arilo, $NH-CO$ -heterociclo, $NH-COO$ -arilo, $NH-COO$ -heterociclo, $NH-CO-NH$ -alquilo (C_1-C_6), $NH-CO-NH$ -arilo, $NH-CO-NH$ -heterociclo, N -alquil (C_1-C_6)- CO -alquilo (C_1-C_6), N -alquil (C_1-C_6)- COO -alquilo (C_1-C_6), N -alquil (C_1-C_6)- CO -arilo, N -alquil (C_1-C_6)- CO -heterociclo, N -alquil (C_1-C_6)- COO -arilo, N -alquil (C_1-C_6)- COO -heterociclo, N -alquil (C_1-C_6)- $CO-NH$ -alquilo (C_1-C_6), N -alquil (C_1-C_6)- $CO-NH$ -arilo, N -alquil (C_1-C_6)- $CO-NH$ -heterociclo, N (alquil (C_1-C_6))- $CO-N$ -alquilo (C_1-C_6))₂, N (alquil (C_1-C_6))- $CO-N$ (alquil (C_1-C_6))-arilo, N (alquil (C_1-C_6))- $CO-N$ (alquil (C_1-C_6))-heterociclo, N (alquil (C_1-C_6))- $CO-N$ -(arilo)₂, N (alquil (C_1-C_6))- $CO-N$ -(heterociclo)₂, N (aril)- CO -alquilo (C_1-C_6), N (heterociclo)- CO -alquilo (C_1-C_6), N (aril)- COO -alquilo (C_1-C_6), N (heterociclo)- COO -alquilo (C_1-C_6), N (aril)- CO -arilo, N (heterociclo)- CO -arilo, N (aril)- COO -arilo, N (heterociclo)- COO -arilo, N (aril)- $CO-NH$ -alquilo (C_1-C_6), N (heterociclo)- $CO-NH$ -alquilo (C_1-C_6), N (aril)- $CO-NH$ -arilo, N (heterociclo)- $CO-NH$ -arilo, N (aril)- $CO-N$ -alquilo (C_1-C_6))₂, N (heterociclo)- $CO-N$ -alquilo (C_1-C_6))₂, N (aril)- $CO-N$ (alquil (C_1-C_6))-arilo, N (heterociclo)- $CO-N$ (alquil (C_1-C_6))-arilo, N (aril)- CON -(arilo)₂, N (heterociclo)- $CO-N$ -(arilo)₂, arilo, $O-(CH_2)_n$ -arilo, $O-(CH_2)_n$ -heterociclo, em que n pode ser = 0 - 6, em que o resíduo arilo ou o resíduo heterocíclico pode estar substituído uma até 3 vezes com F , Cl , Br , I , OH , CF_3 , NO_2 , CN , OCF_3 , O -alquilo (C_1-C_6), $alquilo$ (C_1-C_6), NH_2 , NH -alquilo (C_1-C_6), N (alquilo (C_1-C_6))₂, SO_2-CH_3 , $COOH$, COO -alquilo (C_1-C_6), $CONH_2$.

Por um resíduo de cicloalquilo entende-se um sistema anelar contendo um ou vários anéis, o qual está presente saturado ou parcialmente insaturado (com uma ou duas ligações duplas), que é constituído exclusivamente por átomos de carbono, tal como, p.

ex., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclo-hexilo ou adamantilo.

Os resíduos de resíduos de cicloalquilo podem estar substituídos uma ou várias vezes com grupos adequados, tal como, p. ex.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆)CONH₂, CONH-alquilo(C₁-C₆), CON[alquilo(C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alquilo(C₁-C₁₀), alcenilo(C₂-C₆), alcinilo(C₂-C₆), O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilo(C₁-C₆), O-CO-(C₁-C₆)-arilo, O-CO-heterociclo(C₁-C₆);

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo(C₁-C₆), SO₂N[alquilo(C₁-C₆)]₂, S-alquilo(C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-alquilo(C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N-alquil(C₁-C₆)(CH₂)_n-arilo, SO₂-N-alquil(C₁-C₆)(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclo)₂ em que n pode ser = 0 - 6 e o resíduo arilo ou o resíduo heterocíclico pode estar substituído até duas vezes com F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), NH₂;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N(alquilo(C₁-C₆))₂, NH(C₁-C₇)-acilo, NH-CO-alquilo(C₁-C₆), NH-COO-alquilo(C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclo, N-alquil(C₁-C₆)-CO-alquilo(C₁-C₆), N-alquil(C₁-C₆)-COO-alquilo(C₁-C₆), N-alquil(C₁-C₆)-CO-arilo, N-alquil(C₁-C₆)-CO-heterociclo, N-alquil(C₁-C₆)-COO-arilo, N-alquil(C₁-C₆)-COO-heterociclo, N-alquil(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), N-alquil(C₁-C₆)-CO-NH-arilo, N-alquil(C₁-C₆)-CO-NH-heterociclo, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N-(C₁-C₆)-alquilo)₂, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N(alquil(C₁-C₆))-arilo,

$N(\text{alquil}(C_1-C_6))-\text{CO}-N(\text{alquil}(C_1-C_6))-\text{heterociclo}$, $N(\text{alquil}(C_1-C_6))-\text{CO}-N-(\text{arilo})_2$, $N(\text{alquil}(C_1-C_6))-\text{CO}-N-(\text{heterociclo})_2$, $N(\text{aril})-\text{CO}-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $N(\text{heterociclo})-\text{CO}-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $N(\text{aril})-\text{COO}-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $N(\text{heterociclo})-\text{COO}-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $N(\text{aril})-\text{CO}-\text{arilo}$, $N(\text{heterociclo})-\text{CO}-\text{arilo}$, $N(\text{aril})-\text{COO}-\text{arilo}$, $N(\text{heterociclo})-\text{COO}-\text{arilo}$, $N(\text{aril})-\text{CO}-\text{NH}-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $N(\text{heterociclo})-\text{CO}-\text{NH}-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $N(\text{aril})-\text{CO}-\text{NH}-\text{arilo}$, $N(\text{heterociclo})-\text{CO}-\text{NH}-\text{arilo}$, $N(\text{aril})-\text{CO}-N-\text{alquilo}(C_1-C_6)_2$, $N(\text{heterociclo})-\text{CO}-N-\text{alquilo}(C_1-C_6)_2$, $N(\text{aril})-\text{CO}-N(\text{alquil}(C_1-C_6))-\text{arilo}$, $N(\text{heterociclo})-\text{CO}-N(\text{alquil}(C_1-C_6))-\text{arilo}$, $N(\text{aril})-\text{CO}-N-(\text{arilo})_2$, $N(\text{heterociclo})-\text{CO}-N-(\text{arilo})_2$, arilo , $O-(\text{CH}_2)_n-\text{arilo}$, $O-(\text{CH}_2)_n-\text{heterociclo}$, em que n pode ser $= 0 - 6$, em que o resíduo arilo ou o resíduo heterocíclico pode estar substituído uma até 3 vezes com F , Cl , Br , I , OH , CF_3 , NO_2 , CN , OCF_3 , $O-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $\text{alquilo}(C_1-C_6)$, NH_2 , $NH-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $N(\text{alquilo}(C_1-C_6))_2$, SO_2-CH_3 , $COOH$, $COO-\text{alquilo}(C_1-C_6)$, $CONH_2$.

Por heterociclo ou resíduo heterocíclico entende-se anéis e sistemas de anéis que contêm, para além de carbono, ainda heteroátomos como, por exemplo, azoto, oxigénio ou enxofre. Pertencem ainda a esta definição sistemas de anéis onde o heterociclo ou o resíduo heterocíclico está condensado com núcleos benzénicos.

"Anéis heterocíclicos" ou "resíduos heterocíclicos" adequados são acridinilo, azocinilo, benzimidazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazalinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizininilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, quinolinilo, deca-hidroquinolinilo, 2H,6H-

1,5,2-ditiazinilo, di-hidrofuro[2,3-b]-tetra-hidrofurano, furilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizininilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octa-hidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazole, piridoimidazole, piridotiazole, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo und xantenilo.

Piridilo representa tanto 2-, 3- como também 4-piridilo. Tienilo representa tanto 2- como também 3-tienilo. Furilo representa tanto 2- como também 3-furilo.

Abrangidos estão ainda os correspondentes N-óxidos destes compostos, logo, p. ex., 1-oxi-2-, 3- ou 4-piridilo.

Abrangidos estão ainda derivados destes heterociclos uma ou várias vezes anelados com benzeno.

Os anéis heterocíclicos ou resíduos heterocíclicos podem estar substituídos uma ou várias vezes com grupos adequados tal como, p. ex.: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo(C₁-C₆), CON[alquilo(C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alquilo(C₁-C₁₀), alcenilo(C₂-C₆), alcinilo(C₂-C₆), O-alquilo(C₁-C₆), O-CO-alquilo(C₁-C₆), O-CO-(C₁-C₆)-arilo, O-CO-heterociclo(C₁-C₆);

PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo(C₁-C₆), SO₂N[alquilo(C₁-C₆)]₂, S-alquilo(C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-alquilo(C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N-alquil(C₁-C₆)(CH₂)_n-arilo, SO₂-N-alquil(C₁-C₆)(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclo)₂ em que n pode ser = 0 - 6 e o resíduo arilo ou o resíduo heterocíclico pode estar substituído até duas vezes com F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), NH₂;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N(alquilo(C₁-C₆))₂, NH-acilo(C₁-C₇), NH-CO-alquilo(C₁-C₆), NH-COO-alquilo(C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclo, N-alquil(C₁-C₆)-CO-alquilo(C₁-C₆), N-alquil(C₁-C₆)-COO-alquilo(C₁-C₆), N-alquil(C₁-C₆)-CO-arilo, N-alquil(C₁-C₆)-CO-heterociclo, N-alquil(C₁-C₆)-COO-arilo, N-alquil(C₁-C₆)-COO-heterociclo, N-alquil(C₁-C₆)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), N(alquil(C₁-C₆)-CO-NH-arilo, N-alquil(C₁-C₆)-CO-NH-heterociclo, N-alquil(C₁-C₆)-CO-N-alquilo(C₁-C₆))₂, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N(alquil(C₁-C₆))-arilo, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N(alquil(C₁-C₆))-heterociclo, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N-(arilo)₂, N(alquil(C₁-C₆))-CO-N-(heterociclo)₂, N(aril)-CO-alquilo(C₁-C₆), N(heterociclo)-CO-alquilo(C₁-C₆), N(aril)-COO-

alquilo(C₁-C₆), N(heterociclo)-COO-(C₁-C₆)-alquilo N(aril)-CO-arilo, N(heterociclo)-CO-arilo, N(aril)-COO-arilo, N(heterociclo)-COO-arilo, N(aril)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), N(heterociclo)-CO-NH-alquilo(C₁-C₆), N(aril)-CO-NH-arilo, N(heterociclo)-CO-NH-arilo, N(aril)-CO-N-alquilo(C₁-C₆)₂, N(heterociclo-CO-N-alquilo(C₁-C₆))₂, N(aril)-CO-N(alquil(C₁-C₆))-arilo, N(heterociclo)-CO-N(alquil(C₁-C₆))-arilo, N(aril)-CO-N(arilo)₂, N(heterociclo)-CO-N(aril)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclo, em que n pode ser = 0 - 6, em que o resíduo arilo ou o resíduo heterocíclico pode estar substituído uma até 3 vezes com F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo(C₁-C₆), N(alquilo(C₁-C₆))₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo(C₁-C₆), CONH₂.

A quantidade de um composto de acordo com a fórmula I que é necessária para alcançar o efeito biológico desejado depende de uma série de factores, p. ex., do composto específico seleccionado, da utilização prevista, do tipo da administração e do estado clínico do doente. De um modo geral, a dose diária encontra-se na gama de 0,3 mg até 100 mg (tipicamente de 3 mg e 50 mg) por cada quilograma de peso corporal por dia, p. ex., 3-10 mg/kg/dia. Uma dose intravenosa pode encontrar-se, p. ex., na gama de 0,3 mg até 1,0 mg/kg, que pode ser ministrada adequadamente na forma de infusão de 10 ng até 100 ng por cada quilograma por minuto. Soluções para infusão adequadas para estas finalidades podem conter, p. ex., de 0,1 ng até 10 mg, tipicamente de 1 ng até 10 mg por cada mililitro. Doses individuais podem conter, p. ex., de 1 mg até 10 g da substância activa. Deste modo, as ampolas para injeções podem conter, por exemplo, de 1 mg até 100 mg, e formulações individuais ministráveis por via oral, tal como, por exemplo, comprimidos ou cápsulas, por exemplo de 1,0 até 1000 mg, tipicamente de 10 até

600 mg. Para a terapia dos estados acima mencionados os compostos de acordo com a fórmula I podem ser utilizados, eles próprios, como composto, de um modo preferido, contudo, estão presentes com um suporte aceitável na forma de uma composição farmacêutica. O suporte tem naturalmente de ser aceitável no sentido de ser compatível com os outros componentes da composição e de não ser prejudicial à saúde do doente. O suporte pode ser uma substância sólida ou um líquido, ou ambos, e, de um modo preferido, é formulado com o composto na forma de dose individual, por exemplo, como comprimido que pode conter de 0,05% até 95% em peso da substância activa. Podem estar igualmente presentes outras substâncias farmacêuticamente activas, inclusivamente outros compostos de acordo com a fórmula I. As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser preparadas segundo um dos métodos farmacêuticos conhecidos que consistem, no essencial, na mistura dos componentes com suportes e/ou substâncias auxiliares farmacologicamente aceitáveis.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são tais que são adequadas para a administração por via oral, rectal, tópica, peroral (p. ex. sublingual) e parentérica (p. ex., subcutânea, intramuscular, intradérmica ou intravenosa), se bem que o modo de administração mais adequado depende, em cada caso individual, do tipo e severidade do estado a tratar e do tipo de composto de acordo com a fórmula I respectivamente utilizado. As formulações drageadas e formulações retardadas drageadas também pertencem ao âmbito da invenção. Preferidas são formulações resistentes ao ácido e ao suco gástrico. Os revestimentos gastrorresistentes adequados incluem acetato ftalato de celulose, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de

hidroxipropilmetilcelulose e polímeros aniônicos de ácido metacrílico e éster metílico do ácido metacrílico.

Compostos farmacêuticos adequados para a administração por via oral podem estar presentes em unidades separadas, tal como, por exemplo, cápsulas, cápsulas de obreira, comprimidos de chupar ou comprimidos, que contêm respectivamente uma quantidade determinada do composto de acordo com a fórmula I; na forma de pós ou granulados; na forma de solução ou suspensão num líquido aquoso ou não aquoso; ou na forma de uma emulsão óleo em água ou água em óleo. Estas composições podem ser preparadas, tal como já mencionado, segundo qualquer método farmacêutico adequado que inclua um passo no qual se juntam a substância activa e o suporte (que pode consistir num ou em vários componentes adicionais). De um modo geral, as composições são preparadas por mistura uniforme e homogénea da substância activa com um suporte líquido e/ou sólido finamente distribuído, depois da qual, caso necessário, o produto é moldado. Assim pode preparar-se, por exemplo, um comprimido, prensando ou moldando um pó ou um granulado do composto, eventualmente com um ou vários componentes adicionais. Os comprimidos prensados podem ser preparados por compressão do composto na forma fluida livre, tal como, por exemplo, um pó ou um granulado, eventualmente misturado com um aglutinante, antiaderente, diluente inerte e/ou um (vários) agentes tensioactivos/dispersantes numa máquina adequada. Os comprimidos moldados podem ser preparados por moldagem do composto pulverulento, humedecido com um diluente líquido inerte, numa máquina adequada.

As composições farmacêuticas que são adequadas para uma administração peroral (sublingual), incluem comprimidos de chupar que contêm um composto de acordo com a fórmula I com um

aromatizante, habitualmente sacarose e goma-arábica ou goma tragacante, e pastilhas, que incluem o composto numa base inerte, tal como gelatina e glicerina ou sacarose e goma-arábica.

As composições farmacêuticas adequadas para a administração parentérica incluem, de um modo preferido, preparações aquosas esterilizadas de um composto de acordo com a fórmula I que, de um modo preferido, são isotónicas com o sangue do receptor previsto. Estas preparações são ministradas, de um modo preferido, por via intravenosa, se bem que a administração também se pode realizar por via subcutânea, intramuscular ou intradérmica, na forma de injeção. Estas preparações podem ser preparadas, de um modo preferido, misturando o composto com água e tornando a solução obtida estéril e isotónica com o sangue. As composições de acordo com a invenção injectáveis contêm, de um modo geral, de 0,1 até 5% em peso do composto activo.

As composições farmacêuticas adequadas para a administração por via rectal encontram-se, de um modo preferido, na forma de supositórios de dose individual. Estes podem ser preparados misturando um composto de acordo com a fórmula I com um ou vários suportes sólidos habituais, por exemplo, manteiga de cacau, e dando forma à mistura originada.

As composições farmacêuticas adequadas para a aplicação tópica sobre a pele estão presentes, de um modo preferido, na forma de unguento, creme, loção, pasta, spray, aerossol ou óleo. Como suportes podem ser utilizados vaselina, lanolina, polietilenoglicóis, álcoois e combinações de duas ou várias destas substâncias. A substância activa existe de um modo geral

numa concentração de 0,1 até 15% em peso da composição, por exemplo de 0,5 até 2%.

Uma aplicação transdérmica também é possível. As composições farmacêuticas adequadas para aplicações transdérmicas podem estar presentes na forma de adesivos individuais que são adequados para um contacto íntimo duradouro com a epiderme do doente. Tais adesivos contêm adequadamente a substância activa numa solução aquosa eventualmente tamponada, dissolvida e/ou dispersa num agente adesivo ou dispersa num polímero. Uma concentração adequada de substância activa perfaz cerca de 1% até 35%, de um modo preferido, cerca de 3% até 15%. A substância activa pode ser libertada, como possibilidade particular, por electrotransporte ou iontoforese, tal como descrito, por exemplo, em *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

O(s) composto(s) da fórmula (I) também podem ser ministrados em combinação com outras substâncias activas. Adequados como outras substâncias activas para os preparados de combinação são:

Todos os agentes antidiabéticos que estão mencionados na *Rote Liste 2003*, capítulo 12. Estes podem ser combinados com os compostos da fórmula I de acordo com a invenção em particular para a melhoria da acção sinérgica. A administração da combinação de substâncias activas pode realizar-se por toma separada das substâncias activas pelo doente ou na forma de preparados de combinação onde, numa preparação farmacêutica, estão presentes várias substâncias activas. A maioria das substâncias activas citadas em seguida está revelada na *USP Dictionary of USAN and International Drug Names*, *US Pharmacopeia*, Rockville 2001.

Os agentes antidiabéticos incluem insulina e derivados de insulina, tal como, p. ex., Lantus® (ver www.lantus.com) ou HMR 1964, insulinas de acção rápida (ver o documento US 6221633), derivados de GLP-1, tal como, p. ex., os que foram revelados nos documentos WO 97/26265, WO 99/03861, WO 01/04156, WO 00/34331, WO00/34332, WO91/11457 e US 6380357, bem como substâncias activas hipoglicémicas activas oralmente.

As substâncias activas hipoglicémicas activas oralmente incluem, de um modo preferido, sulfonilureias, biguanidinas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, inibidores de glucosidase, antagonistas de glucagona, agonistas de GLP-1, agentes de abertura de canais de potássio, tal como, p. ex., os que foram revelados nos documentos WO 97/26265 e WO 99/03861 da Novo Nordisk A/S, sensitizadores de insulina, inibidores de enzimas hepáticas que estão envolvidas na estimulação da gluconeogénese e/ou glicogenólise, moduladores da absorção de glicose, compostos que alteram o metabolismo lipídico, tal como substâncias activas anti-hiperlipidémicas e substâncias activas anti-lipidémicas, compostos que reduzem a ingestão de alimentos, agonistas de PPAR e PXR e substâncias activas que actuam sobre o canal de potássio dependente de ATP das células beta.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um inibidor de HMGCoA redutase tal como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um inibidor de

reabsorção de colesterol tal como, p. ex., ezetimiba, tiquesida, pamaquesida.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um agonista PPAR gama tal como, p. ex., rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, Gl 262570.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um agonista PPAR alfa tal como, p. ex., GW 9578, GW 7647.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um agonista misto PPAR alfa/gama tal como, p. ex., GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, ou como descrito nos documentos PCT/US00/11833, PCT/US 11490, DE 10142734.4.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um fibrato tal como, p. ex., fenofibrato, clofibrato, bezafibrato.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um inibidor de MTP tal como, p. ex., implitapida, BMS-201038, R-103757.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um inibidor de reabsorção de ácido biliar (ver p. ex., os documentos US 6245744 ou US 6221897) tal como, p. ex., HMR 1741.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um inibidor de CETP tal como, p. ex., JTT-705.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um adsorvente polimérico de ácido biliar tal como, p. ex., colestiramina, colesevelam.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um indutor de receptor de LDL (ver o documento US 6342512) tal como, p. ex., HMR1171, HMR1586.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um inibidor de ACAT tal como, p. ex., avasimiba.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um antioxidante tal como, p. ex., OPC-14117.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um inibidor de lipoproteína lipase tal como, p. ex., NO-1886.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um inibidor de ATP-citrato-liase tal como, p. ex., SB-204990.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um inibidor de esqualeno sintetase tal como, p. ex., BMS-188494.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um antagonista de lipoproteína(a) tal como, p. ex., CI-1027 ou ácido nicotínico.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um inibidor de lipase tal como, p. ex., orlistato.

Numa forma de realização da invenção os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com insulina.

Numa forma de realização os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com uma sulfonilureia, tal como, p. ex., tolbutamida, glibenclamida, glipizida ou glimepirida.

Numa forma de realização os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com uma biguanida tal como, p. ex., metformina.

Novamente numa forma de realização os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com uma meglitinida tal como, p. ex., repaglinida.

Numa forma de realização os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com uma tiazolidindiona tal como, p. ex., troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona ou os compostos revelados no documento WO 97/41097 pela *Dr. Reddy's*

Research Foundation, em particular 5-[[4-[(3,4-di-hidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

Numa forma de realização os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com um inibidor de α -glucosidase tal como, p. ex., miglitol ou acarbose.

Numa forma de realização os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com uma substância activa que actua sobre o canal de potássio dependente de ATP das células beta tal como, p. ex., tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida ou repaglinida.

Numa forma de realização os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com mais do que um dos compostos mencionados anteriormente, p. ex., em combinação com uma sulfonilureia e metformina, uma sulfonilureia e acarbose, repaglinida e metformina, insulina e uma sulfonilureia, insulina e metformina, insulina e troglitazona, insulina e lovastatina, etc..

Numa outra forma de realização os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com moduladores CART (ver "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY p. ex., {4-[(4-amino-quinazolin-2-il-amino)-metil]-ciclo-hexilmetil}-amida do ácido naftalin-1-sulfónico; cloridrato (CGP 71683A)), agonistas de MC4 (p. ex., [2-(3a-benzil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexa-hidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-amida do ácido 1-amino-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalin-2-carboxílico; (documento WO

01/91752)), antagonistas de orexina (p. ex., 1-(2-metil-benzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-il-ureia; cloridratos (documento SB-334867-A)), agonistas de H3 (sal do ácido oxálico de 3-ciclo-hexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetra-hidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona (documento WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (p. ex., [2-metil-9-(2,4,6-trimetil-fenil)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-il]-dipropil-amina (documento WO 00/66585)), antagonistas BP de CRF (p. ex., urocortina), agonistas de urocortina, agonistas de $\beta 3$ (p. ex., 1-(4-cloro-3-metanossulfonilmetil-fenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-il-oxi)-etilamino]-etanol; cloridratos (documento WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos), agonistas de CCK-A (p. ex., sal trifluoroacético do ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenil)-5-(2-ciclo-hexil-etil)-tiazol-2-il-carbamoíl]-5,7-dimetil-indol-1-ilo}acético (documento WO 99/15525)); inibidores de reabsorção de serotonina (p. ex., dexfenfluraminas), compostos mistos de serotonina e noradrenérgicos (p. ex., documento WO 00/71549), agonistas de 5HT p. ex., sal do ácido oxálico de 1-(3-etil-benzofuran-7-il)-piperazina (documento WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crescimento (p. ex., hormona humana de crescimento), compostos libertadores de hormona de crescimento éster *terc*-butílico do ácido (6-benziloxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoíl)-3,4-di-hidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (documento WO 01/85695)), agonistas de TRH (ver p. ex., o documento EP 0462884), 2- ou 3-moduladores de proteínas desacopladoras, agonistas de leptina (ver p. ex., 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), agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inibidores de lipase/amilase (p. ex., documento WO 00/40569), moduladores de

PPAR (p. ex. documento WO 00/78312), moduladores de RXR ou agonistas de TR- β .

Numa forma de realização da invenção a outra substância activa é leptina; ver, p. ex., "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Numa forma de realização a outra substância activa é dexanfetamina ou anfetamina.

Numa forma de realização a outra substância activa é um agente hipotensor, tal como, p. ex., um inibidor de ACE.

Numa forma de realização a outra substância activa é fenfluramina ou dexfenfluramina.

Numa outra forma de realização a outra substância activa é sibutramina.

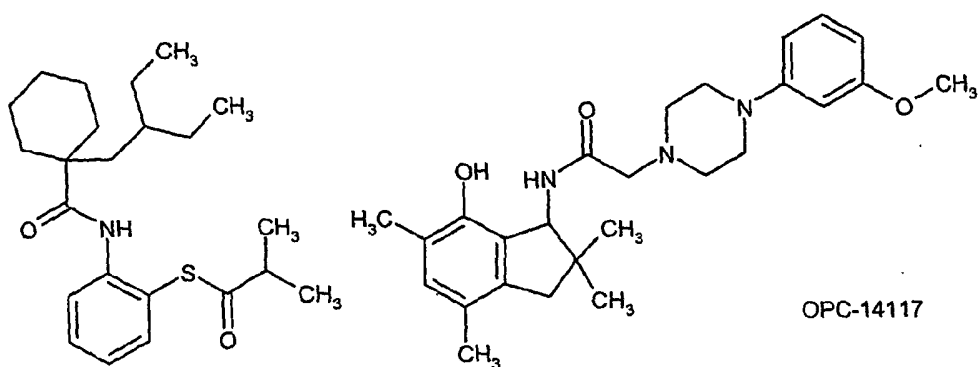
Numa forma de realização a outra substância activa é orlistato.

Numa forma de realização a outra substância activa é mazindol ou fentermina.

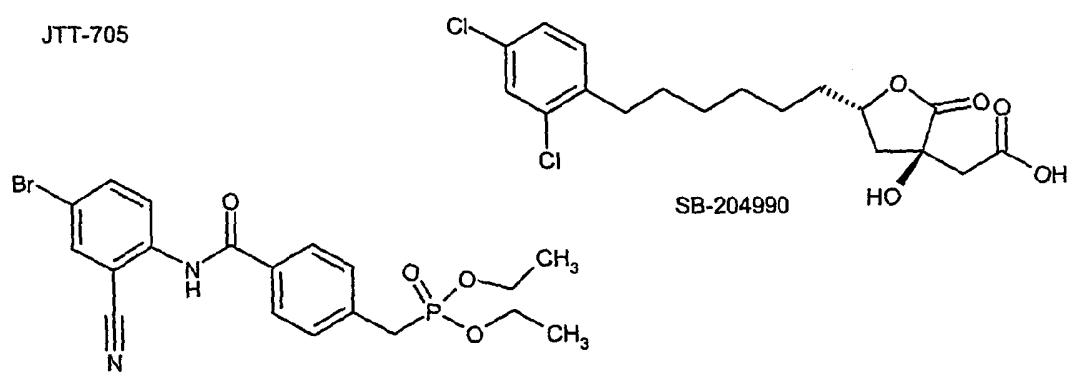
Numa forma de realização os compostos da fórmula I são ministrados em combinação com fibras alimentares, de um modo preferido fibras alimentares insolúveis (ver, p. ex., alfarroba/Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001

Sep-Oct), 18(5), 230-6.). Caromax é um produto contendo alfarroba da firma Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main)). A combinação com Caromax® pode realizar-se numa preparação ou por toma separada de compostos da fórmula I e Caromax®. Neste caso, Caromax® também pode ser ministrado na forma de alimentos tal como, p. ex., bolachas ou barras de cereais.

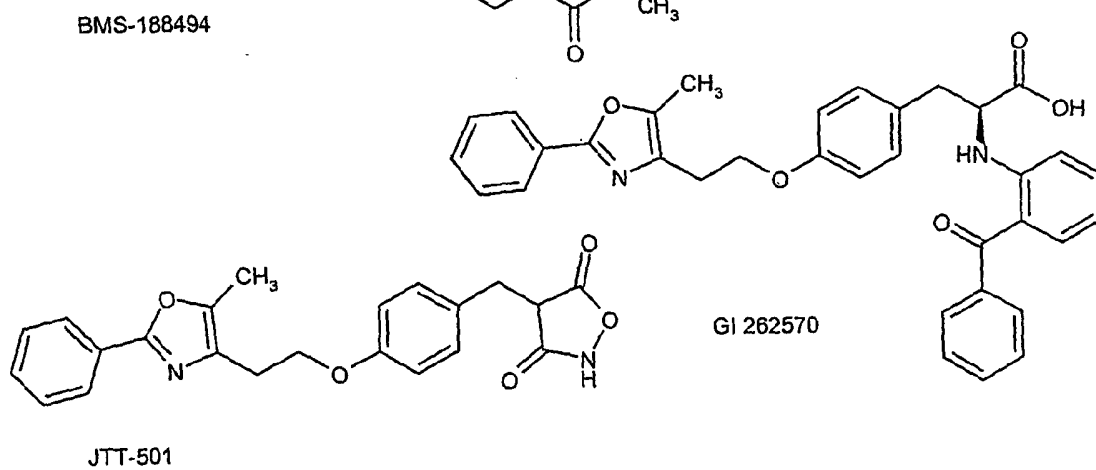
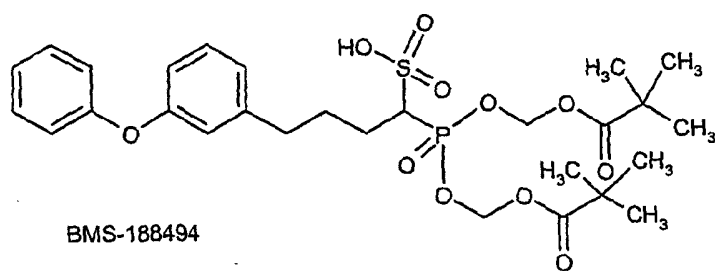
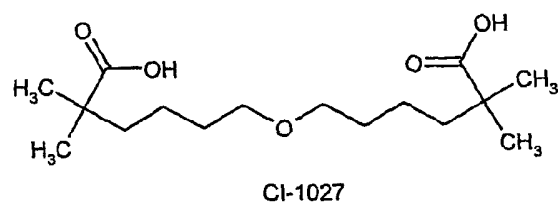
Entenda-se que qualquer combinação adequada dos compostos de acordo com a invenção com um ou vários dos compostos mencionados anteriormente e, opcionalmente, uma ou várias substâncias farmacologicamente activas, é considerada como estando incluída no campo de protecção da presente invenção.



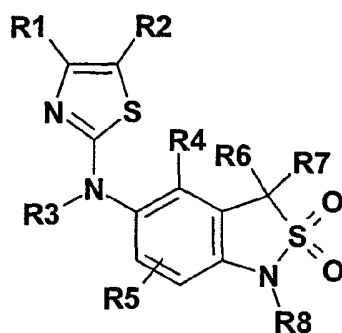
JTT-705



NO-1886

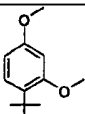
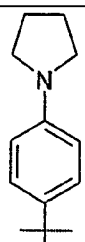
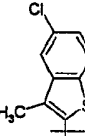
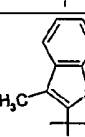
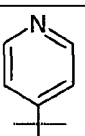
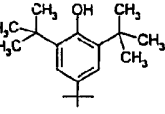


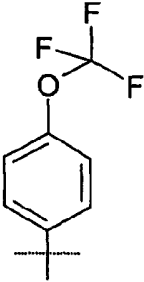
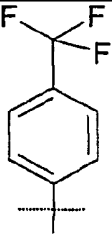
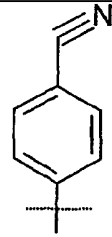
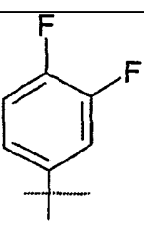
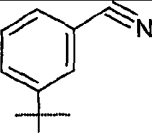
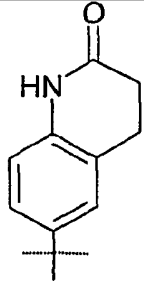
Os exemplos apresentados em seguida servem para a explicação da invenção sem contudo a limitar.

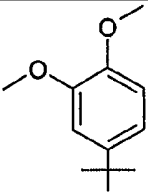
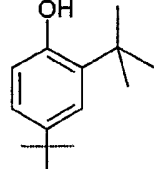
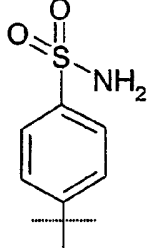
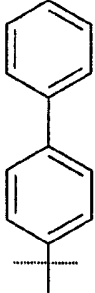
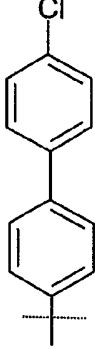


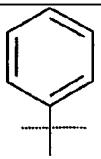
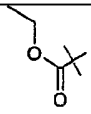
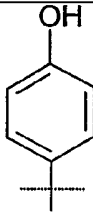
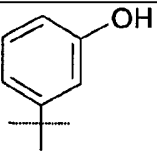
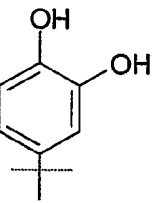
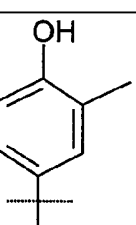
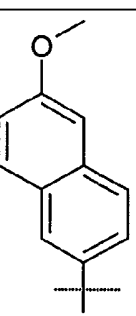
I

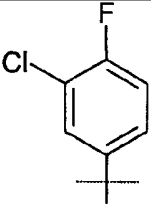
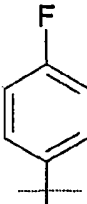
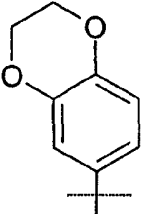
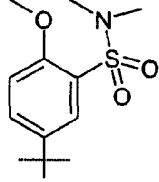
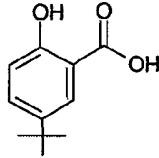
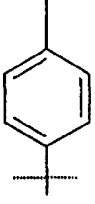
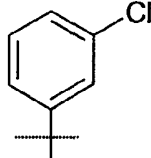
Ex.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	P. f.
1		H	H	H	H	H	H	H	
2		H	H	H	H	H	H	H	
3		H	H	H	H	H	H	H	
4		H	H	H	H	H	H	H	
5		CH ₃	H	H	H	H	H	H	

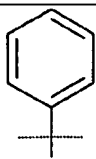
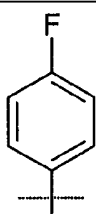
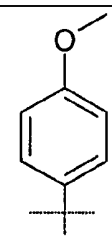
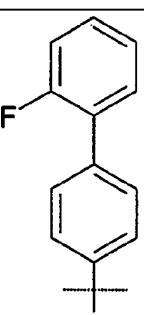
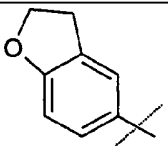
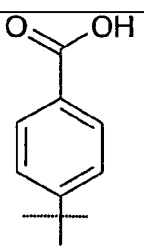
6		H	H	H	H	H	H	H	
7		H	H	H	H	H	H	H	
8		H	H	H	H	H	H	H	
9		H	H	H	H	H	H	H	
10		H	H	H	H	H	H	H	
11		H	H	H	H	H	H	H	
12		H	H	H	H	H	H	H	
13	COOH	H	H	H	H	H	H	H	
14		H	H	H	H	H	H	H	

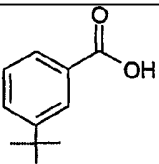
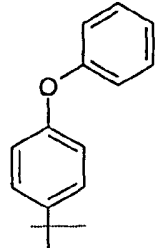
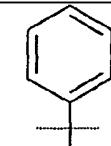
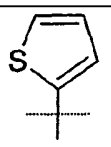
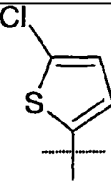
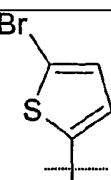
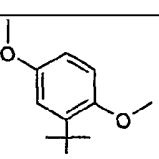
15		H	H	H	H	H	H	H	
16		H	H	H	H	H	H	H	
17		H	H	H	H	H	H	H	
18		H	H	H	H	H	H	H	
19		H	H	H	H	H	H	H	
20		H	H	H	H	H	H	H	

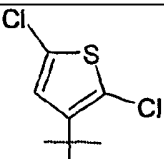
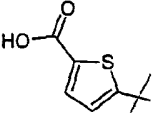
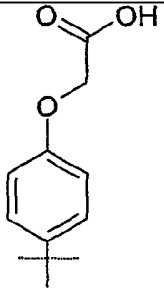
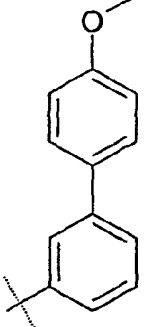
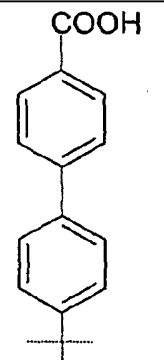
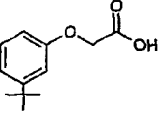
21		H	H	H	H	H	H	H	
22		H	H	H	H	H	H	H	
23		H	H	H	H	H	H	H	
24		H	H	H	H	H	H	H	
25		H	H	H	H	H	H	H	

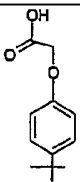
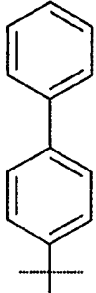
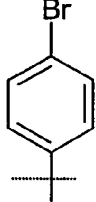
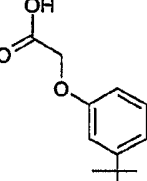
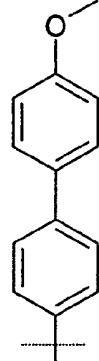
26			H	H	H	H	H	H	
27		H	H	H	H	H	H	H	
28		H	H	H	H	H	H	H	
29		H	H	H	H	H	H	H	
30		H	H	H	H	H	H	H	
31		H	H	H	H	H	H	H	

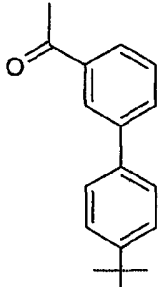
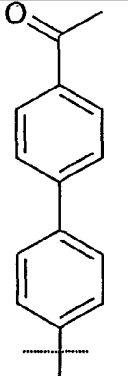
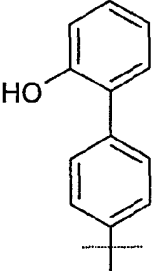
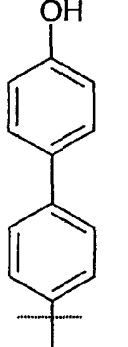
32		H		H	H	H	H	H	H	
33				H	H	H	H	H	H	
34		H		H	H	H	H	H	H	
35		H		H	H	H	H	H	H	
36		H		H	H	H	H	H	H	
37				H	H	H	H	H	H	
38		CH ₃		H	H	H	H	H	H	

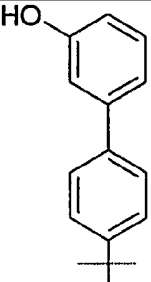
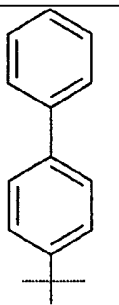
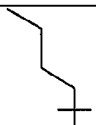
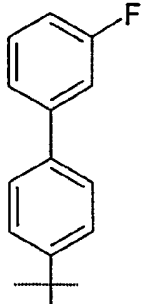
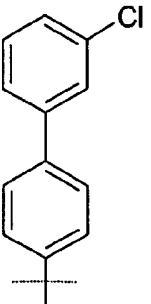
39			H	H	H	H	H	H	
40		CH ₃	H	H	H	H	H	H	
41		CH ₃	H	H	H	H	H	H	
42		CH ₃	H	H	H	H	H	H	
43		H	H	H	H	H	H	H	
44		H	H	H	H	H	H	H	

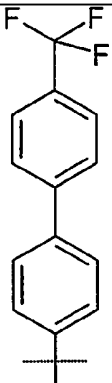
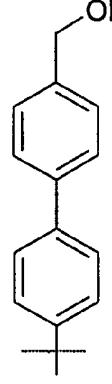
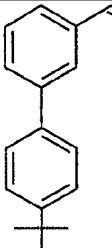
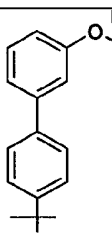
45		H	H	H	H	H	H	H	
46		H	H	H	H	H	H	H	
47		H	H	H	H	H	H	H	
48		H	H	H	H	H	H	H	
49		H	H	H	H	H	H	H	
50		H	H	H	H	H	H	H	
51		H	H	H	H	H	H	H	

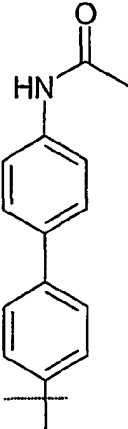
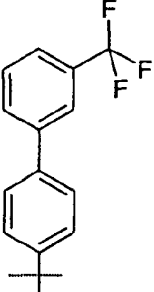
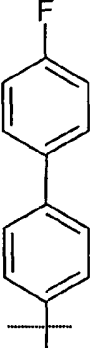
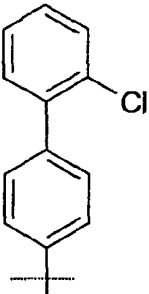
52		H	H	H	H	H	H	H	
53		H	H	H	H	H	H	H	
54		H	H	H	H	H	H	H	
55		H	H	H	H	H	H	H	
56		H	H	H	H	H	H	H	
57		H	H	H	H	H	H	H	

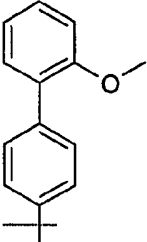
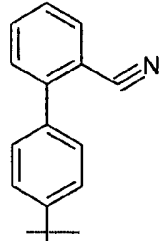
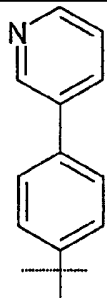
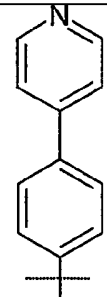
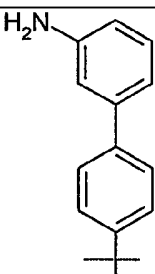
58		H		H	H	H	H	H	
64		H		H	H	H	H	H	
65		H		H	H	H	H	H	
66		H		H	H	H	H	H	
67		H	H	H	H	H	H	H	

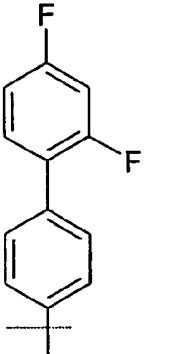
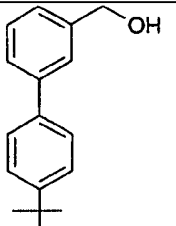
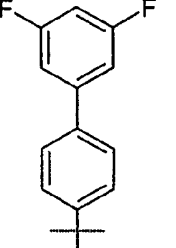
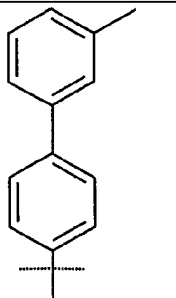
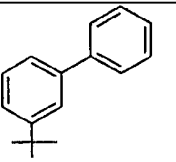
68		H	H	H	H	H	H	H	
69		H	H	H	H	H	H	H	
72		H	H	H	H	H	H	H	H
73		H	H	H	H	H	H	H	H

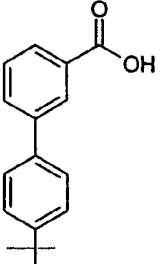
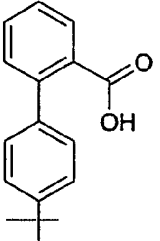
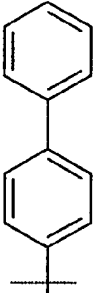
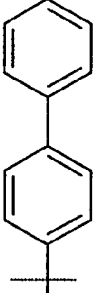
74		H	H	H	H	H	H	H	
75			H	H	H	H	H	H	
76		H	H	H	H	H	H	H	
77		H	H	H	H	H	H	H	

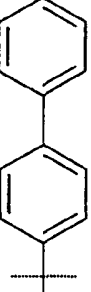
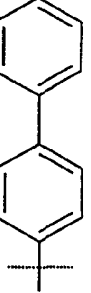
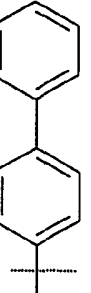
78		H	H	H	H	H	H	H	
79		H	H	H	H	H	H	H	
80		H	H	H	H	H	H	H	
81		H	H	H	H	H	H	H	

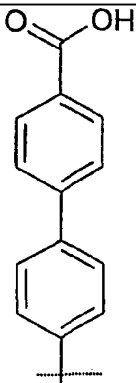
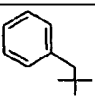
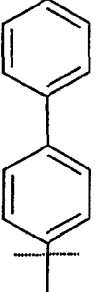
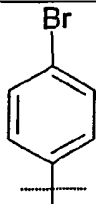
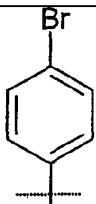
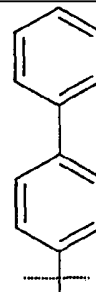
82		H	H	H	H	H	H	H	
83		H	H	H	H	H	H	H	
84		H	H	H	H	H	H	H	
85		H	H	H	H	H	H	H	

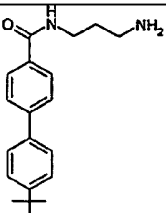
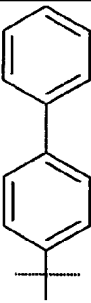
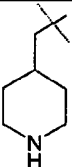
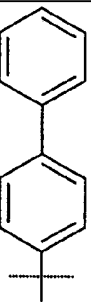
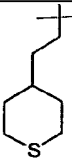
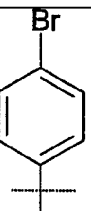
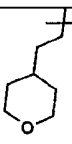
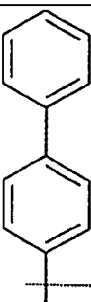
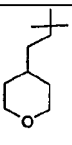
86		H	H	H	H	H	H	H	
87		H	H	H	H	H	H	H	
88		H	H	H	H	H	H	H	
89		H	H	H	H	H	H	H	
90		H	H	H	H	H	H	H	

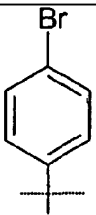
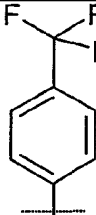
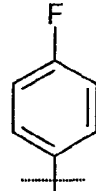
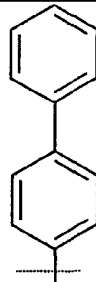
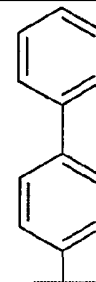
91		H	H	H	H	H	H	H	
92		H	H	H	H	H	H	H	
93		H	H	H	H	H	H	H	
94		H	H	H	H	H	H	H	
95		H	H	H	H	H	H	H	

96		H	H	H	H	H	H	H	
106		H	H	H	H	H	H	H	
107		H		H	H	H	H	H	
108				H	H	H	H	H	

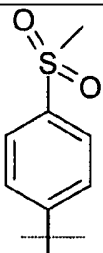
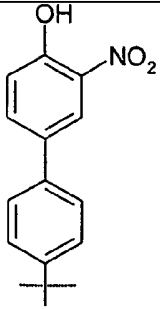
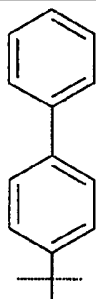
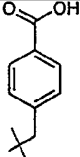
109				H	H	H	H	H	
110		CH ₃		H	H	H	H	H	
111				H	H	H	H	H	
114		H		H	H	H	H	H	

115		H		H	H	H	H	H	
116		H		H	H	H	H	H	
117		H		H	H	H	H	H	
118		H		H	H	H	H	H	
119		H		H	H	H	H	H	

120		H	H	H	H	H	H	H	
121		H		H	H	H	H	H	
122		H		H	H	H	H	H	
123		H		H	H	H	H	H	
124		H		H	H	H	H	H	

125			H	H	H	H	H	H	
126			H	H	H	H	H	H	
127			H	H	H	H	H	H	
128		H		H	H	H	H	H	
129		H		H	H	H	H	H	

130		H		H	H	H	H	H	
131		H		H	H	H	H	H	
132		H	H	H	H	H	H	H	
133		H		H	H	H	H	H	
134		H		H	H	H	H	H	

135		H	H	H	H	H	H	H	
138		H	H	H	H	H	H	H	
139		H		H	H	H	H	H	

A actividade dos compostos foi testada do seguinte modo:

Sistemas de teste enzimáticos para a detecção da inibição de uma fosfatase

Os compostos da fórmula I foram testados quanto à sua acção inibidora de fosfatase num ensaio *in vitro*. A preparação enzimática e a realização do ensaio foram realizadas do seguinte modo.

Obtenção do preparado de enzimático:

A) Cultura celular:

Cultivam-se células Sf9 (= tipo celular de *Spodoptera frugiperda*; obténível na invitrogen) em frascos *Spinner* a 28 °C em meio de Grace suplementado (Gibco-BRL) com 10% de soro bovino fetal inactivado por calor (Gibco-BRL) de acordo com o protocolo de Summers e Smith (A Manual for Methods for Baculovirus Vectors and Insect Culture Procedures [Bulletin No. 15555]. Texas A & M University, Texas Agricultural Experiment Station, College Station, TX, 1987).

Construção de vectores de transferência de baculovírus recombinante: O ADNc codificante para os domínios regulatórios e catalíticos da PTP1B humana, mas sem a região hidrofóbica do carboxilo terminal (correspondendo a 1-299 aa) obteve-se por reacção em cadeia da polimerase por via de iniciadores com locais de clonagem acrescentados e matrizes adequadas de ADNc (obteníveis, por exemplo, na invitrogen) e clonou-se depois em vectores de expressão de baculovírus (Amersham Pharmacia Biotech.). Prepararam-se os baculovírus recombinantes com auxílio do sistema de expressão de baculovírus *Bac-to-Bac* (obtenível na Gibco-BRL). Clonou-se o gene no plasmídeo doador pFASTBAC (obtenível na Life Technologies). Transformou-se o plasmídeo resultante em células competentes DH10BAC de *Escherichia coli* (obtenível na Life Technologies). Após a transposição e selecção por antibiótico isolou-se o plasmídeo de ADN recombinante de colónias de *E. coli* seleccionadas e utilizou-se depois para a transfecção de células de insecto Sf9. A partícula de vírus no meio sobrenadante foi amplificada três vezes até um volume de stock viral de 500 mL.

B) Produção de proteína recombinante:

A infecção de baculovírus de uma cultura de *Spinner* de células Sf9 de 500 mL realizou-se no essencial como descrito por Summers e Smith (ver acima). Agregaram-se células Sf9 numa densidade de $1-3 \times 10^6$ células/mL por centrifugação a 300 g durante 5 min., removeu-se o sobrenadante e ressuspenderam-se as células numa densidade de 1×10^7 células/mL num stock viral recombinante adequado (MOI 10). Após agitação cuidadosa durante 1,5 horas à temperatura ambiente, adicionou-se meio fresco para alcançar uma densidade celular de 1×10^6 células/mL. Cultivaram-se depois as células em suspensão a 28 °C, durante períodos adequados após pós-infecção.

C) Fraccionamento celular e extractos celulares totais de células infectadas Sf9:

No seguimento da pós-infecção submeteram-se aliquotas a uma análise de expressão proteica por SDS-PAGE e análise de Westernblot. Realizou-se o fraccionamento celular como descrito (Cromlish, W. and Kennedy, B. Biochem. Pharmacol. 52: 1777-1785, 1996). Obtiveram-se os extractos celulares totais de alíquotas de 1 mL das células infectadas Sf9 após determinados tempos de pós-infecção. Lavaram-se as células depletadas (300 x g, 5 min.), uma vez em solução salina tamponada com fosfato (4 °C), ressuspenderam-se em 50 µL de água e desintegraram-se por congelamento/descongelamento repetido. Determinaram-se as concentrações proteicas com auxílio do método de Bradford e albumina de soro bovino como padrão.

Realização do ensaio:

A) Desfosforilação de um fosfopéptido:

Este ensaio assenta sobre a libertação de fosfato a partir de um substrato peptídico de consenso, o qual é detectado na gama de concentração nanomolar pelo método de verde de malaquita-molibdato de amónio (Lanzetta, P.A., Alvarez, L.J., Reinach, P.S., Candia, O.A. Anal Biochem. 100: 95-97, 1979) adaptado para o formato de placas de microtitulação. O dodecatrisfosfopéptido, TRDIYETDYRK (Biotrend, Köln) corresponde aos aminoácidos 1142-1153 do domínio catalítico do receptor de insulina e é (auto)fosforilado nos resíduos de tirosina 1146, 1150, e 1151. Diluiu-se a hPTP1B recombinante com tampão de ensaio (40 mM Tris/HCl, pH 7,4, EDTA 1 mM, DTT 20 mM), correspondendo a uma actividade de 1000-1500 nmole/min/mg de proteína e (uma porção de 20 mL) préincubou-se depois (15 min., 30 °C) na ausência ou presença da substância de teste (5 µL), na concentração desejada (concentração final de DMSO 2% máx.), num volume total de 90 µL (tampão de ensaio). Para o início da reacção de desfosforilação adicionou-se o substrato peptídico (10 µL, préaquecidos aos 30 °C) à preparação enzimática préincubada com ou sem substância de teste (concentração final 0,2-200 µM) e prosseguiu-se a incubação durante 1 hora. Terminou-se a reacção por adição de 100 mL de cloridrato de verde de malaquita (0,45%, 3 partes), tetra-hidrato de molibdato de amónio (4,2% em HCl 4 N, 1 parte) e 0,5% de Tween 20 como solução travão. Após 30 min. de incubação a 22 °C para o desenvolvimento da cor, determinou-se a absorção a 650 nm com auxílio de um aparelho de leitura de placas de microtitulação (Molecular Devices). As amostras e valores em branco foram medidos em triplicado. A actividade da PTP1B foi calculada como

nanomole de fosfato libertado por min. e mg de proteína, com fosfato de potássio como padrão. A inibição da hPTP1B recombinante por substâncias de teste foi calculada como percentagem do controlo fosfatase. Os valores de IC₅₀ mostram uma concordância significativa com uma curva de regressão logística, não linear de quatro parâmetros.

B) Dissociação de *p*-nitrofenilfosfato:

Este ensaio assenta sobre a alteração de absorção do substrato não fisiológico *p*-nitrofenilfosfato durante a dissociação a nitrofenol sob condições padrão (Tonks, N.K., Diltz, C.D., Fischer, E.H. J. Biol. Chem. 263: 6731-6737, 1988; Burke T.R., Ye, B., Yan, X.J., Wang, S.M., Jia, Z.C., Chen, L., Zhang, Z.Y., Barford, D. Biochemistry 35: 15989-15996, 1996). Pipetam-se os inibidores em diluição adequada para as misturas reaccionais que contêm 0,5 - 5 mM de *p*-nitrofenilfosfato. Utilizaram-se os seguintes tampões (volume total 100 µL): (a) acetato de sódio 100 mM (pH 5,5), NaCl 50 mM, albumina de soro bovino 0,1% (p/v), glutatíão 5 mM, DTT 5 mM, EGTA 0,4 mM e EDTA 1 mM; (b) Hepes/KOH 50 mM (pH 7,4), NaCl 100 mM, albumina de soro bovino 0,1% (p/v), glutatíão 5 mM, DTT 5 mM e EDTA 1 mM. Iniciou-se a reacção por adição de enzima e realizou-se em placas de microtitulação a 25 °C durante 1 hora. Terminou-se a reacção por adição de 100 µL de NaOH 0,2 N. Determinou-se a actividade enzimática por medição da absorção a 405 nm com correcções adequadas para absorção das substâncias de teste e de *p*-nitrofenilfosfato. Exprimiram-se os resultados como percentagem do controlo, em que se comparou a quantidade de *p*-nitrofenol formada nas amostras tratadas com substâncias de teste (nmole/min/mg proteína) com a quantidade nas amostras não tratadas. Calcularam-se o valor médio e o desvio padrão, os

valores de IC₅₀ determinaram-se por análise de regressão da fracção linear das curvas de inibição.

Tabela 2: Actividade biológica

Ex.	IC-50 (µM)
1	>80
2	27,8
3	8,8
4	6,2
5	15,9
6	48,0
7	7,9
8	5,9
9	6,3
10	5,3
11	6,2
12	>80
13	>80
14	2,77

A partir da tabela pode inferir-se que os compostos da fórmula I inibem a actividade da fosfotirosina fosfatase 1B (PTP1B) e são deste modo bem adequados para a redução da taxa da glicemia. Adequam-se assim em particular para o tratamento da diabetes do tipo I e II, da resistência à insulina, de dislipidemias, do síndrome metabólico / síndrome X, de obesidade patológica e para a redução de peso em mamíferos.

Os compostos da fórmula I adequam-se ainda, devido à sua inibição da PTP1B, para o tratamento de hiperglicemia, hipertensão, aterosclerose, disfunções do sistema imunitário, doenças de autoimunidade, doenças alérgicas, tal como, p. ex., asma, artrite, osteoartrite, osteoporose, distúrbios de proliferação, tal como cancro e psoríase, doenças com produção reduzida ou aumentada de factores de crescimento, hormonas ou citoquinas, que desencadeiam a libertação de hormonas de crescimento.

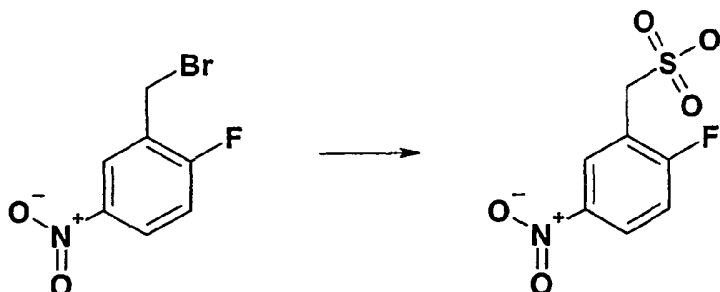
Os compostos também se adequam para o tratamento de doenças do sistema nervoso, tal como, por exemplo, Alzheimer ou esclerose múltipla.

Os compostos também se adequam para o tratamento de distúrbios emocionais e outras indicações psiquiátricas, tal como, por exemplo, depressões, ansiedades, neuroses ansiosas, esquizofrenia, para o tratamento de distúrbios associados com o ritmo circadiano e para o tratamento de abuso de drogas.

Estes adequam-se ainda para o tratamento de distúrbios do sono, apneia do sono, distúrbios sexuais femininos e masculinos, inflamações, acne, pigmentação da pele, distúrbios do metabolismo esteróide, doenças de pele e micoses.

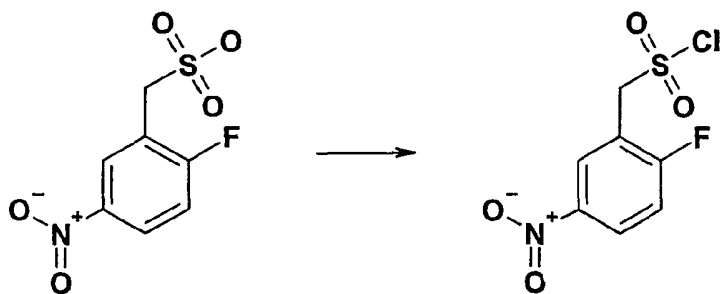
Em seguida descreve-se detalhadamente a preparação de alguns exemplos, os outros compostos da fórmula I foram obtidos de forma análoga:

Parte experimental:



A uma solução de Na₂SO₃ (27,36 g, 0,128 mole) em H₂O (375 mL) adiciona-se uma solução de brometo de 2-fluoro-5-nitrobenzilo (30 g, 0,128 mole) em acetonitrilo (250 mL) e agita-se a mistura 24 h à TA. Separa-se o solvente por destilação em vácuo, agita-se o resíduo com 100 mL de isopropanol, separa-se a substância sólida por filtração e lava-se com pouco isopropanol ou éter dietílico.

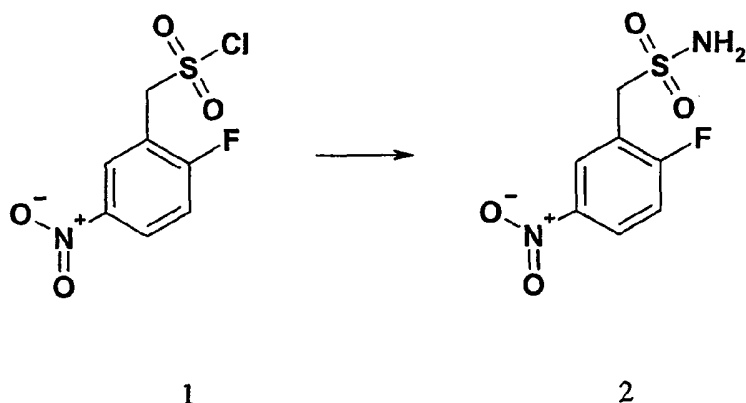
Rendimento: 28,15 g



Coloca-se previamente o sal de sódio do ácido sulfônico 1 (35,19 g, 0,1368 mole) em POCl₃ (430 mL) e adiciona-se subsequentemente PCl₅ (28,78 g, 0,137 mole). Aquece-se a mistura 5 h sob refluxo. Para o processamento concentra-se em vácuo e verte-se o resíduo sobre gelo/água. O produto reaccional separa-

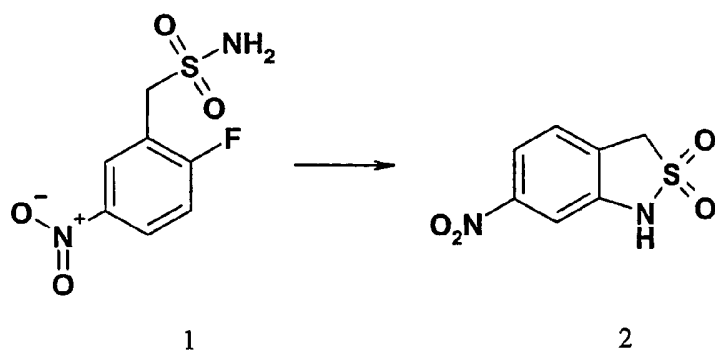
se neste caso como substância sólida amarelo claro, a qual é separada por filtração.

Rendimento: 30,3 g



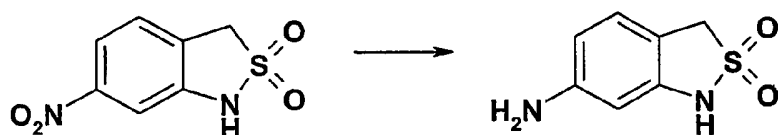
Junta-se, gota a gota, à TA, uma solução do cloreto de ácido sulfônico 1 (30,3 g, 0,12 mole) em CH₂Cl₂ (125 mL) a amoníaco concentrado (90 mL, 1,2 mole). Agita-se a mistura 20 h à TA e acidifica-se subsequentemente com HCl (1 N) a pH 1. Separa-se subsequentemente a fase orgânica por destilação sob pressão reduzida, em que o produto reaccional se separa como substância sólida amarelo claro. Separa-se subsequentemente o produto reaccional por filtração.

Rendimento 25,01 g (89,4%).



A uma solução do composto 1 (25 g, 0,107 mole) em DMF (1 L) adiciona-se, à TA, diazabicycloundeceno (34,1 g, 33,42 mL, 0,22 mole) e agita-se a mistura reaccional 2 h a 130° C. Separa-se subsequentemente o solvente por destilação em vácuo, mistura-se o resíduo com água (400 mL), mistura-se com HCl (2 N, 400 mL) e extrai-se o produto várias vezes com diclorometano. Secam-se as fases orgânicas reunidas (Na₂SO₄) e separa-se o solvente por destilação sob pressão reduzida. Agita-se o resíduo remanescente com pouco isopropanol frio e separa-se subsequentemente o produto reaccional por filtração.

Rendimento: 20,8 g (91,3%).

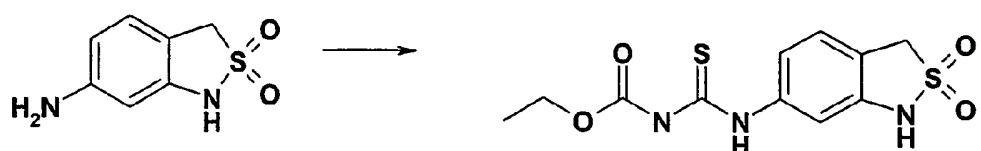


Dissolvem-se 535 mg do composto nitro em 100 mL de mistura de metanol/THF (1:1) e mistura-se com 5% em mole de Pd (10% sobre carvão activo). Hidrogena-se subsequentemente com

hidrogénio num aparelho de hidrogenação, à temperatura ambiente, até terminar a absorção de hidrogénio (tempo reaccional: 1 h).

Para o processamento, separa-se o catalisador por filtração sobre o auxiliar de filtração Celite® e concentra-se o filtrado sob pressão reduzida. Agita-se o resíduo oleoso com pouco éter dietílico, separa-se por filtração, lava-se com *n*-pentano e seca-se em vácuo.

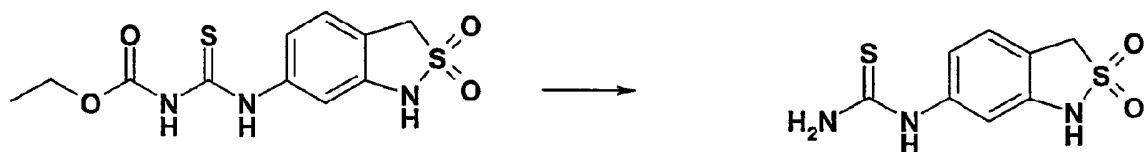
Rendimento: 397 mg (86 % do valor teórico)



Dissolvem-se 368 mg (2 mmole) da amina preparada acima em 30 mL de THF absoluto e misturam-se sob agitação à temperatura ambiente com 250 µL de isotiocianato de etoxycarbonilo. Agita-se subsequentemente 4 h à temperatura ambiente.

Para o processamento, remove-se o solvente sob pressão reduzida, agita-se o resíduo oleoso com éter dietílico e separa-se o produto reaccional por filtração.

Rendimento 613 mg (97% do valor teórico), cristais beges

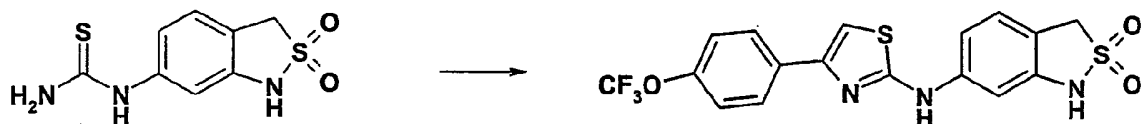


Suspendem-se 504 mg (1,6 mmole) do carbamato em 10 mL de THF/água (1:1) e misturam-se sob agitação à temperatura ambiente com 3,2 mL 3,2 (mmole) de NaOH aquoso 1 M. Agita-se a mistura reaccional, 5 horas à temperatura ambiente.

Para o processamento concentra-se sob pressão reduzida até cerca de 1/3 do volume original e ajusta-se a mistura reaccional por meio de adição de solução aquosa 2 N de HCl a pH 6, em que a tioureia obtida precipita lentamente na forma de cristais bege claro. Separa-se o produto reaccional por filtração e lava-se com água.

Rendimento 300 mg (77% do valor teórico)

Exemplo 1:



Dissolvem-se 73 mg (0,3 mmole) da tioureia em 5 mL de etanol absoluto e misturam-se com 85 mg (0,3 mmole) de brometo de 4-(trifluorometoxi)fenacilo. A mistura reaccional é 5 horas sob refluxo do solvente.

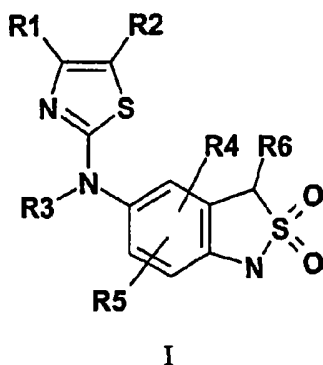
Para o processamento remove-se o solvente sob pressão reduzida e purifica-se o resíduo por meio de cromatografia em sílica gel (15 - 25 μ ; firma Merck) com acetato de etilo/*n*-heptano, proporção de mistura 1:1, como fase móvel.

Rendimento 79 mg (61% do valor teórico)

Lisboa, 28 de Dezembro de 2006

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula I



onde significam

R1, R2 independentemente um do outro, H, arilo, COOH, alquilenos (C₁-C₆)-COOH, -COO-alquilo (C₁-C₆), alquilenos (C₁-C₆)-COO-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alcenilo (C₂-C₆), alquilenos (C₁-C₆)-arilo, heterociclo, alquilenos (C₁-C₆)-heterociclo, CF₃, OCF₃, CN, (CH₂)₁₋₆-OH, O-alquilo (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), -C(O)O-alquilo, COOH, CON(R₉)(R₁₀) em que os resíduos arilo, bem como os resíduos heterocíclicos, podem estar substituídos uma ou várias vezes com F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, alquilo (C₁-C₆), alcenilo (C₂-C₆), alcinilo (C₂-C₆), CF₃, OCF₃, N(R₉)(R₁₀), piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilenos C₁-C₆)-piperazina, N-(alquilenos C₁-C₆)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), S(O)₀₋₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-N(R₉)(R₁₀), CO-alquilo (C₁-C₆), -COOH, alquilenos (C₁-C₆)-COOH, COO-alquilo (C₁-C₆),

- alquilenos(C_1-C_6)-COO-alquilo(C_1-C_6), (C_3-C_{10})-cicloalquilo, fenilo, em que esta piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilenos(C_1-C_6))-piperazina, N-(alquilenos(C_1-C_6))-piperazinona, morfolina, tiomorfolina e anéis fenilo podem estar substituídos uma ou várias vezes com F, Cl, Br, $(CH_2)_{0-2}OH$, $COOH$, CN , NO_2 , -O-alquilo(C_1-C_6), -NH-O-alquilo(C_1-C_6), -(CO)-NH-O-alquilenos(C_1-C_6)-N(R9)(R10), -(CO)-alquilo(C_1-C_6), -alquilo(C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , N(R9)(R10);
- R3 H, alquilo(C_1-C_6), alquilenos(C_1-C_6)-arilo, -C(O)-arilo, alquilenos(C_1-C_6)-heterociclo, CO-alquilo(C_1-C_6), em que os resíduos arilo e resíduos heterocíclicos podem estar substituídos uma ou várias vezes com F, Cl, Br, alquilo(C_1-C_6), $COOH$, COO-alquilo(C_1-C_6), CF_3 ou OCF_3 ;
- R4, R5 independentemente um do outro, H, F, Cl, Br, alquilo(C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , NO_2 , N(R9)(R10), CN , O-alquilo(C_1-C_6), CO-alquilo(C_1-C_6), $COOH$, alquilenos(C_1-C_6)- $COOH$, CON(R9)(R10), alquilenos(C_1-C_6)-CON(R9)(R10), COO-alquilo(C_1-C_6), alquilenos(C_1-C_6)-COO-alquilo(C_1-C_6), $S(O)_{0-2}$ -alquilo(C_1-C_6), $S(O)_2$ -N(R9)(R10), CH_2OH , CH_2OCH_3 ;
- R6, R7 independentemente um do outro, H, F, Cl, Br, alquilo(C_1-C_6), ciclopropilo, tetrafluorociclopropilo, difluorociclopropilo; ou
- R6 e R7 formam, em conjunto, o grupo $=CH_2$;
- R8 H, CH_3 , CF_3 , CH_2OH ;

R9 H, alquilo (C₁-C₄);

R10 H, alquilo (C₁-C₄); ou

R9 e R10 formam, em conjunto com o átomo de N, ao qual estão ligados, um sistema em anel de 3-9 membros;

bem como os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

2. Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados por nesta significarem

R1 arilo, alquilo (C₁-C₆), alcenilo (C₂-C₆),
alquilenos (C₁-C₆)-arilo, heterociclo, alquilenos (C₁-C₆)-heterociclo, CF₃, OCF₃, CN, (CH₂)₁₋₆-OH, O-alquilo (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), C(O)O-alquilo COOH, CON(R9) (R10), em que os resíduos arilo, bem como os resíduos heterocíclicos, podem estar substituídos uma ou várias vezes com F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, alquilo (C₁-C₆), alcenilo (C₂-C₆), alcinilo (C₂-C₆), CF₃, OCF₃, N(R9) (R10), piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilenos C₁-C₆)-piperazina, N-(alquilenos C₁-C₆)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), S(O)₀₋₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-N(R9) (R10), CO-alquilo (C₁-C₆), -COOH, alquilenos (C₁-C₆)-COOH, -COO-alquilo (C₁-C₆), (C₀-C₆)-alquilenos COO-alquilo (C₁-C₆), C₃-C₁₀-cicloalquilo, fenilo, em que esta piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilenos C₁-C₆)-piperazina, N-(alquilenos C₁-C₆)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina e anéis

- fenilo podem estar substituídos uma ou várias vezes com F, Cl, Br, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$, COOH , CN , NO_2 , -O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), -NH-O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), -(CO)-NH-O-alquilenos ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-N(R9) (R10), -(CO)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), CF_3 , OCF_3 , N(R9) (R10);
- R2 H, arilo, COOH , alquilenos ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- COOH , -COO-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilenos ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-COO-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcenilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alquilenos ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-arilo, heterociclo, alquilenos ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-heterociclo, CF_3 , OCF_3 , CN , $-(\text{CH}_2)_{1-6}\text{-OH}$, O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), CO-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), C(O)O-alquilo, COOH , CON(R9) (R10), em que os resíduos arilo, bem como os resíduos heterocíclicos, podem estar substituídos uma ou várias vezes com F, Cl, Br, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{-OH}$, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcenilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), alcinilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), CF_3 , OCF_3 , N(R9) (R10), piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilenos $\text{C}_1\text{-C}_6$)-piperazina, N-(alquilenos $\text{C}_1\text{-C}_6$)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO_2 , CN , O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), S(O) $_{0-2}$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $\text{SO}_2\text{-N(R9) (R10)}$, CO-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), - COOH , alquilenos ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- COOH , -COO-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilenos ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-COO-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo- $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, fenilo;
- R3 H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilenos ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-arilo, -C(O)-arilo, alquilenos ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-heterociclo, CO-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);
- R4, R5 independentemente um do outro, H, F, Cl, Br, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), CF_3 , OCF_3 , NO_2 , N(R9) (R10), CN , O-

alquilo (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), COOH,
 alquilenos (C₁-C₆)-COOH, -CON(R₉)(R₁₀),
 alquilenos (C₁-C₆)-CON(R₉)(R₁₀), COO-alquilo (C₁-C₆),
 alquilenos (C₁-C₆)-COO-alquilo (C₁-C₆), S(O)₀₋₂-
 alquilo (C₁-C₆), S(O)₂-N(R₉)(R₁₀), CH₂OH, CH₂OCH₃;

R₆, R₇ independentemente um do outro, H, F, Cl, Br,
 alquilo (C₁-C₆), ciclopropilo,
 tetrafluorociclopropilo, difluorociclopropilo; ou

R₆ e R₇ formam, em conjunto, o grupo =CH₂;

R₈ H, CH₃, CF₃, CH₂OH;

R₉ H, alquilo (C₁-C₄);

R₁₀ H, alquilo (C₁-C₄); ou

R₉ e R₁₀ formam, em conjunto com o átomo de N ao qual estão
 ligados, um sistema em anel de 3-9 membros;

bem como seus sais fisiologicamente aceitáveis.

3. Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1 ou
 2, caracterizados por nesta significarem

R₁ fenilo, naftilo, tionaftilo, piridilo, em que fenilo,
 naftilo, tionaftilo e piridilo podem estar
 substituídos uma ou várias vezes com F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂
 OH, alquilo (C₁-C₆), alcenilo (C₂-C₆), alcinilo (C₂-C₆),
 CF₃, OCF₃, N(R₉)(R₁₀), piperidinona, piperazina,
 piperazinona, N-(alquilenos C₁-C₆)-piperazina, N-

(alquilenoc₁₋₆)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO₂, CN, O-alquilo(C₁₋₆), S(O)₀₋₂-alquilo(C₁₋₆), SO₂-N(R₉)(R₁₀), CO-alquilo(C₁₋₆), COOH, alquilenoc₁₋₆-COOH, COO-alquilo(C₁₋₆), alquilenoc₁₋₆-COO-alquilo(C₁₋₆), C₃₋₁₀-cicloalquilo, fenilo, em que esta piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilenoc₁₋₆)-piperazina, N-(alquilenoc₁₋₆)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina e anéis fenilo podem estar substituídos uma ou várias vezes com F, Cl, Br, (CH₂)₀₋₂OH, COOH, CN, NO₂, -O-alquilo(C₁₋₆), -NH-O-alquilo(C₁₋₆), -(CO)-NH-O-alquilenoc₁₋₆-N(R₉)(R₁₀), -(CO)-alquilo(C₁₋₆), -alquilo(C₁₋₆), CF₃, OCF₃, N(R₉)(R₁₀);

R2 H, alquilo(C₁₋₆), COOH, alquilenoc₁₋₆-COOH, -COO-alquilo(C₁₋₆), alquilenoc₁₋₆-COO-alquilo(C₁₋₆);

R3 H, alquilo(C₁₋₆), alquilenoc₁₋₆-arilo, -C(O)-arilo, alquilenoc₁₋₆-heterociclo, CO-alquilo(C₁₋₆);

R4, R5 H;

R6, R7 H;

R8 H;

R9 H, alquilo(C₁₋₄);

R10 H, alquilo(C₁₋₄);

bem como seus sais fisiologicamente aceitáveis.

4. Compostos da fórmula I, de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 3, caracterizados por nesta significarem

R1 fenilo, em que o fenilo pode estar substituído uma ou várias vezes com F, Cl, Br, $(CH_2)_{0-2}OH$, alquilo(C_1-C_6), alcenilo(C_2-C_6), alcinilo(C_2-C_6), CF_3 , OCF_3 , $N(R_9)(R_{10})$, piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilenoc $_1-C_6$)-piperazina, N-(alquilenoc $_1-C_6$)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina, NO_2 , CN, O-alquilo(C_1-C_6), $S(O)_{0-2}$ -alquilo(C_1-C_6), $SO_2-N(R_9)(R_{10})$, CO-alquilo(C_1-C_6), COOH, alquilenoc $_1-C_6$ -COOH, COO-alquilo(C_1-C_6), alquilenoc $_1-C_6$ -COO-alquilo(C_1-C_6), C_3-C_{10} -cicloalquilo, fenilo, em que esta piperidinona, piperazina, piperazinona, N-(alquilenoc $_1-C_6$)-piperazina, N-(alquilenoc $_1-C_6$)-piperazinona, morfolina, tiomorfolina e anéis fenilo podem estar substituídos uma ou várias vezes com F, Cl, Br, $(CH_2)_{0-2}-OH$, COOH, CN, NO_2 , -O-alquilo(C_1-C_6), -NH-O-alquilo(C_1-C_6), -(CO)-NH-O-alquilenoc $_1-C_6$ - $N(R_9)(R_{10})$, -(CO)-alquilo(C_1-C_6), -alquilo(C_1-C_6), CF_3 , OCF_3 , $N(R_9)(R_{10})$;

R2 H, alquilo(C_1-C_6), -C(O)O-alquilo(C_1-C_6), alquilenoc $_1-C_6$ -C(O)O-alquilo(C_1-C_6), -COOH, alquilenoc $_1-C_6$ -COOH;

R3 H, alquilo(C_1-C_6), alquilenoc $_1-C_6$ -arilo, -C(O)-arilo, alquilenoc $_1-C_6$ -heterociclo, CO-alquilo(C_1-C_6);

R4, R5 H;

R6, R7 H;

R8 H;

R9 H;

R10 H

bem como seus sais fisiologicamente aceitáveis.

5. Utilização dos compostos de acordo uma ou várias das reivindicações 1 até 4 para a preparação de um fármaco.
6. Fármaco contendo um ou vários dos compostos de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 4.
7. Fármaco contendo um ou vários dos compostos de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 4 e pelo menos uma substância activa adicional.
8. Fármaco de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por este conter, como substância activa adicional, um ou vários agentes antidiabéticos, substâncias activas hipoglicémicas, inibidores de HMGCoA redutase, inibidores de reabsorção de colesterol, agonistas de PPAR gama, agonistas de PPAR alfa, agonistas de PPAR alfa/gama, fibratos, inibidores de MTP, inibidores de reabsorção de ácido biliar, inibidores de CETP, adsorventes poliméricos de ácido biliar, indutores de receptor de LDL, inibidores de ACAT, antioxidantes, inibidores de lipoproteína lipase, inibidores de ATP-citrato-liase, inibidores de esqualeno sintetase, antagonistas de lipoproteína(a), inibidores de lipase, insulinas, sulfonilureias, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, inibidores de α -glucosidase, substâncias

activas que actuam sobre o canal de potássio dependente de ATP das células beta, agonistas de CART, agonistas de NPY, agonistas de MC4, agonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, antagonistas BP de CRF, agonistas de urocortina, agonistas de $\beta 3$, agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos), agonistas de CCK, inibidores de reabsorção de serotonina, compostos mistos de serotonina e noradrenérgicos, agonistas de 5HT, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas de crescimento, compostos libertadores de hormonas de crescimento, agonistas de TRH, 2- ou 3-moduladores de proteínas desacopladoras, agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inibidores de lipase/amilase, moduladores de PPAR, moduladores de RXR ou agonistas de TR- β ou anfetaminas.

9. Utilização dos compostos de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 4 para a preparação de um medicamento para a redução da glicemia.
10. Utilização dos compostos de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 4 para a preparação de um medicamento para o tratamento da diabetes do tipo II.
11. Utilização dos compostos de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 4 para a preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbios do metabolismo lipídico e dos hidratos de carbono.
12. Utilização dos compostos de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 4 para a preparação de um medicamento para o tratamento de sintomas arterioescleróticos.

13. Utilização dos compostos de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 4 para a preparação de um medicamento para o tratamento de resistência à insulina.
14. Processo para a preparação de um fármaco contendo um ou vários dos compostos de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 até 4, caracterizado por a substância activa ser misturada com um suporte farmacologicamente adequado e a esta mistura ser dada uma forma adequada para a administração.

Lisboa, 28 de Dezembro de 2006