

(11) Número de Publicação: **PT 2146991 E**

(51) Classificação Internacional:

**C07D 471/04** (2007.10) **A61K 31/437** (2007.10)

**A61P 25/00** (2007.10) **C07D 213/72** (2007.10)

**C07D 249/04** (2007.10) **A61K 31/4353**

(2007.10)

**A61P 35/00** (2007.10) **A61P 19/00** (2007.10)

**A61P 31/00** (2007.10)

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

(22) Data de pedido: **2008.04.16**

(30) Prioridade(s): **2007.04.18 FR 0702807**

(43) Data de publicação do pedido: **2010.01.27**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.07.28**  
**192/2010**

(73) Titular(es):

**SANOFI-AVENTIS**

**174 AVENUE DE FRANCE F-75013 PARIS FR**

(72) Inventor(es):

**CHRISTIAN HOORNAERT**

**FR**

(74) Mandatário:

**ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO**

**RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA**

**PT**

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE TRIAZOLOPIRIDINA-CARBOXAMIDAS, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO EM TERAPIA**

(57) Resumo:

## RESUMO

### **"DERIVADOS DE TRIAZOLOPIRIDINA-CARBOXAMIDAS, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO EM TERAPIA"**

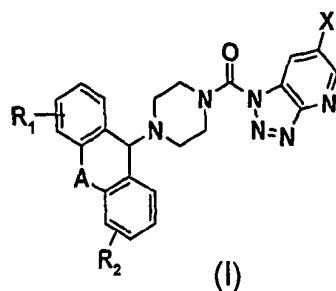
A invenção refere-se a derivados de triazolopiridina-carboxamidas, de fórmula geral (I) em que X representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halogenoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), um grupo S(O)<sub>m</sub>R'', hidroxilo ou ciano, A está ausente ou representa uma ligação, um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre, um grupo NR, C(O)NR', SO<sub>2</sub>NR', um grupo alquilenos(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) ou um grupo alcenilo(C<sub>2</sub>), R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam, independentemente um do outro, um ou mais grupos seleccionados de um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), um grupo alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), um grupo cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), um átomo de halogéneo, um grupo ciano, C(O)R', C(O)OR', C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>, NO<sub>2</sub>, um grupo NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>, NR<sub>10</sub>C(O)-R<sub>20</sub>, os grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) e alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) estando eventualmente substituídos por um ou mais átomos ou grupos seleccionados, independentemente um do outro, de um átomos de halogéneo, grupos hidroxilo, amino, NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>. Processo de preparação e aplicação em terapia.

## DESCRIÇÃO

### "DERIVADOS DE TRIAZOLOPIRIDINA-CARBOXAMIDAS, SUA PREPARAÇÃO E SUA APLICAÇÃO EM TERAPIA"

A presente invenção refere-se a derivados de triazolopiridina-carboxamidas, à sua preparação e à sua aplicação em terapia.

A presente invenção tem como objectivo os compostos correspondentes à fórmula (I)



na qual:

X representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halogenoalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), um grupo S(O)<sub>m</sub>R'', hidroxilo ou ciano,

A está ausente ou representa uma ligação, um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre, um grupo NR, C(O)NR', SO<sub>2</sub>NR', um grupo alquilenos(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) ou um grupo alcenilo(C<sub>2</sub>),

$R_1$  e  $R_2$  representam, independentemente um do outro, um ou mais grupos seleccionados de um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo( $C_1-C_6$ ), um grupo alcoxilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_7$ ), cicloalquil( $C_3-C_7$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), um grupo cicloalquil( $C_3-C_7$ )alcoxilo( $C_1-C_6$ ), um átomo de halogéneo, um grupo ciano,  $C(O)R'$ ,  $C(O)OR'$ ,  $C(O)NR_{10}R_{20}$ ,  $NO_2$ , um grupo  $NR_{10}R_{20}$ ,  $NR_{10}C(O)-R_{20}$ , estando os grupos alquilo( $C_1-C_6$ ) e alcoxilo( $C_1-C_6$ ) eventualmente substituídos por um ou mais átomos ou grupos seleccionados, independentemente uns dos outros, dos átomos de halogéneo, os grupos hidroxilo, amino,  $NR_{10}R_{20}$ ,

$R$  representa um grupo seleccionado de um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo( $C_1-C_6$ ), um cicloalquilo( $C_3-C_7$ ), cicloalquil( $C_3-C_7$ )alquilo( $C_1-C_6$ ),  $C(O)R'$ ,  $SO_2R''$ ,  $CO_2R''$ ,  $C(O)NR_{10}R_{20}$ ,

$R'$  representa um grupo seleccionado de um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_7$ ), cicloalquil( $C_3-C_7$ )alquilo( $C_1-C_6$ ),

$R''$  representa um grupo seleccionado de um grupo alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_7$ ), cicloalquil( $C_3-C_7$ )alquilo( $C_1-C_6$ ),

$R_{10}$  e  $R_{20}$  representam, independentemente um do outro, um ou mais grupos seleccionados de um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_7$ ), cicloalquil( $C_3-C_7$ )alquilo( $C_1-C_6$ ) ou  $R_{10}$  e  $R_{20}$  podem formar um anel saturado ou parcialmente insaturado, contendo de 5 a 7 átomos de carbono e contendo eventualmente um heteroátomo seleccionado de O, N ou  $S(O)_m$ ,

m representa 0, 1 ou 2.

Os compostos de fórmula (I) podem compreender um ou mais átomos de carbono assimétricos. Estes podem, conseqüentemente, existir sob a forma de enantiómeros ou de diastereoisómeros. Estes enantiómeros, diastereoisómeros, assim como as suas misturas, incluindo as misturas racémicas, fazem parte da invenção.

Os compostos de fórmula (I) podem existir no estado de bases ou de sais de adição a ácidos. Esses sais de adição fazem parte da invenção.

Estes sais podem ser preparados com ácidos farmacêuticamente aceitáveis, mas os sais de outros ácidos úteis, por exemplo, para a purificação ou o isolamento dos compostos de fórmula (I) fazem igualmente parte da invenção.

Os compostos de fórmula (I) podem igualmente existir sob a forma de hidratos ou de solvatos, nomeadamente sob a forma de associações ou de combinações com uma ou mais moléculas de água ou com um solvente. Esses hidratos e solvatos fazem igualmente parte da invenção.

Dentro do âmbito da presente invenção, entende-se por:

- $C_{t-z}$  em que t e z podem tomar os valores de 1 a 7, uma cadeia ou um anel carbonado podendo ter de t a z átomos de carbono, por exemplo,  $C_{1-3}$  pode caracterizar uma cadeia carbonada tendo 1 a 3 átomos de carbono;
- um átomo de halogéneo: flúor, cloro, bromo ou iodo;

- um grupo alquilo: um grupo alifático saturado linear ou ramificado. A título de exemplo, pode-se referir os grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, etc.;
- um grupo cicloalquilo: grupo alifático cíclico saturado. A título de exemplo, pode-se referir os grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, etc.;
- um grupo alquilenos: grupo alifático divalente saturado, linear ou ramificado.

A título de exemplo, um grupo alquilenos- $C_{1-3}$  representa uma cadeia carbonada divalente com 1 a 3 átomos de carbono, linear ou ramificada, tal como metilenilo ( $-CH_2-$ ), etilenilo ( $-CH_2CH_2-$ ), 1-metiletilenilo ( $-CH(CH_3)CH_2-$ ), propilenilo ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), etc.;

- um grupo alcenilo: um grupo alifático mono ou poli-insaturado, linear ou ramificado, compreendendo, por exemplo, uma ou duas insaturações etilénicas; a título de exemplo, um grupo alcenilo( $C_2$ ) representa uma cadeia carbonada contendo 2 átomos de carbono e uma insaturação etilénica, tal como etenilo ( $-CH=CH-$ );
- um grupo alcóxido: um radical  $-O$ -alquilo em que o grupo alquilo é tal como anteriormente definido;
- um grupo halogenoalquilo: um grupo alquilo em que um ou mais átomos de hidrogénio foram substituídos por um átomo de

halogéneo. A título de exemplos, pode-se referir os grupos -  
CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

- os átomos de enxofre podem estar presentes no estado oxidado (sulfóxido, sulfona).

No diferentes grupos tais como definidos abaixo, os grupos R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R e R', quando estes não estão definidos, têm as mesmas definições que os acima referidos.

Dos compostos de fórmula (I) objectos da invenção, um primeiro grupo de compostos é constituído pelos compostos em que:

X representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo,

A está ausente ou representa uma ligação, um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre, um grupo NR, C(O)NR', SO<sub>2</sub>NR', um grupo alquilenos(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) ou um grupo alcenilo(C<sub>2</sub>).

Dos compostos de fórmula (I) objectos da invenção, um segundo grupo de compostos é constituído pelos compostos de fórmula (I) em que:

X representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo,

A está ausente ou representa uma ligação ou grupo alquilenos(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>),

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam, independentemente um do outro, um ou mais grupos seleccionados de um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo ciano ou alcóxido.

Dos compostos de fórmula (I) objectos da invenção, um terceiro grupo de compostos é constituído pelos compostos de fórmula (I) em que:

X representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo,

A está ausente ou representa uma ligação ou um grupo etileno,

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam, independentemente um do outro, um ou mais grupos seleccionados de um átomo de hidrogénio ou de halogéneo.

Dos compostos de fórmula (I) objectos da invenção, um quarto grupo de compostos é constituído pelos compostos de fórmula (I) em que:

X representa um átomo de hidrogénio ou de cloro,

A está ausente ou representa uma ligação ou um grupo etileno,

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam, independentemente um do outro, um ou mais grupos seleccionados de um átomo de hidrogénio, um átomo de flúor ou um átomo de cloro.

As combinações dos grupos um a quatro tais como definidos acima, fazem igualmente parte da invenção.

Dos compostos de fórmula (I) objectos da invenção, podem-se referir, nomeadamente, os compostos seguintes:

- (4-benzidrila-piperazina-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona;
- (4-benzidrila-piperazina-1-il)-(6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-metanona;
- {4-[bis-(4-fluorofenil)-metil]-piperazina-1-il}-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona;
- {4-[bis-(4-clorofenil)-metil]-piperazina-1-il}-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona;
- {4-[bis-(4-fluorofenil)-metil]-piperazina-1-il}-(6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-metanona;
- {4-[bis-(4-clorofenil)-metil]-piperazina-1-il}-(6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-metanona;
- [4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-il)-piperazina-1-il]-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona;
- [4-(9H-fluoren-9-il)-piperazina-1-il]-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona.

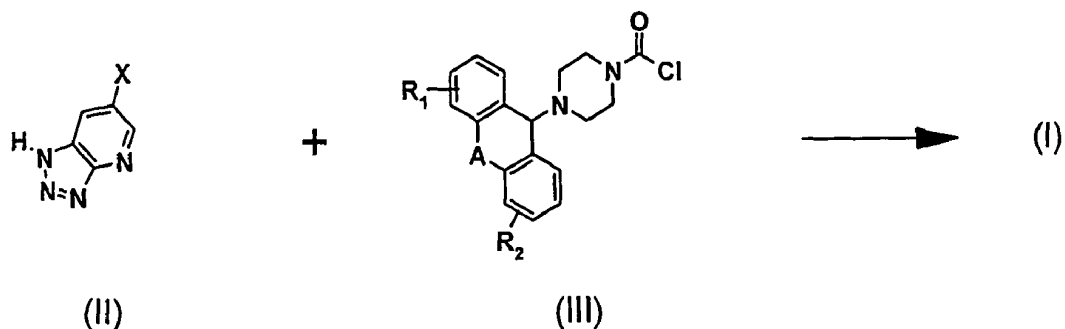
No que se segue, entende-se por grupo protector Pg um grupo que permite, por um lado, proteger uma função reactiva, tal como um hidroxilo ou uma amina, durante uma síntese e, por outro lado, regenerar a função reactiva intacta no final de síntese. Exemplos de grupos protectores assim como de métodos de protecção e desprotecção são proporcionados em “*Protective*

*Groups in Organic Synthesis*", Green et al., 2ª Edição (John Wiley and Sons, Inc, Nova Iorque), 1991.

Entende-se por grupo abandonante, no que segue, um grupo que pode ser facilmente quebrado a partir de uma molécula pela ruptura de uma ligação heterolítica, com a saída de um par de electrões. Este grupo pode ser, deste modo, substituído facilmente por outro grupo durante uma reacção de substituição, por exemplo. Esses grupos abandonantes são, por exemplo, halogéneos ou um grupo hidroxilo activado, tais como metanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato, triflato, acetato, etc. Exemplos de grupos abandonantes assim como referências para a sua preparação, são proporcionados em *"Advances in Organic Chemistry"*, J. March, 3ª Edição, Wiley Interscience, 1985, p. 310-316.

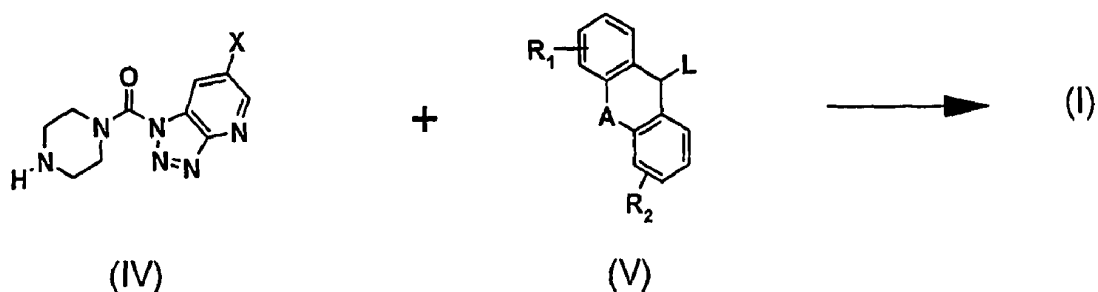
De acordo a invenção, podem-se preparar os compostos de fórmula geral (I) de acordo com o processo que se segue.

Um primeiro método (esquema 1) consiste em fazer reagir um derivado de triazolopiridina de fórmula geral (II), em que X é tal como definido acima, com um cloreto de carbamoílo de fórmula geral (III), em que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e A são tal como acima definidos, num solvente, tal como o tetra-hidrofurano, na presença de uma base, tal como di-isopropiletilamina, e de um catalisador, tal como 4-dimetilaminopiridina.



**Esquema 1**

Um segundo método (esquema 2) consiste em fazer reagir um derivado de triazolopiridina de fórmula geral (IV), em que X é tal como definido acima, com um derivado de fórmula geral (V), em que  $R_1$ ,  $R_2$  e A são tal como acima definidos, e L representa um grupo abandonante, num solvente, tal como acetonitrilo e na presença de uma base, tal como di-isopropiletilamina.



**Esquema 2**

Os compostos de fórmula geral (II), (III), (IV) e (V), quando o seu modo de preparação não é descrito acima, estão disponíveis comercialmente, estão descritos na literatura ou podem ser preparados de acordo com os métodos que aí são descritos ou que são conhecidos do Especialista na técnica.

A invenção, de acordo com um outro dos seus aspectos, tem igualmente como objecto os compostos de fórmula (IV), em que X é

tal como definido acima, na sua forma de base ou de sais. Estes compostos são úteis como intermediários de síntese de compostos de fórmula (I).

Os exemplos que se seguem ilustram a preparação de alguns compostos da invenção. Estes exemplos não são limitativos e apenas ilustram a invenção. As microanálises, os espectros de IR e de NMR e/ou as análises LC-MS confirmam as estruturas e as purezas dos compostos obtidos. Os números dos compostos exemplificados remetem para os dados na tabela abaixo, que ilustra as estruturas químicas e as propriedades físicas de alguns compostos de acordo com a invenção.

### **Exemplo 1**

(4-benzidrila-piperazina-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona

#### 1.1. Cloreto de 4-benzidrila-piperazina-1-carbonila

Adiciona-se, gota a gota, uma solução de 2,522 g (10 mmoles) de 1-benzidrila-piperazina e 1,62 mL (20 mmoles) de piridina em 15 mL de diclorometano a uma solução de 1,187 g (4 mmoles) de trisfogênio em 10 mL de diclorometano, arrefecido a -5 °C sob atmosfera de Árgon. Prossegue-se a agitação, a -5 °C, durante 15 minutos, depois, à temperatura ambiente durante 3 horas. Adiciona-se, de seguida, 50 mL de diclorometano e 50 mL de água. Decanta-se e lava-se a fase orgânica com 2 x 25 mL de água, depois com 25 mL de uma solução aquosa saturada com cloreto de sódio. Seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se

sob vácuo, para obter 2,72 g de produto sob a forma de goma, utilizada como tal na etapa seguinte.

1.2. (4-benzidrila-piperazina-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona

Adiciona-se 0,62 mL (3,75 mmoles) de di-isopropiletilamina a uma suspensão de 0,865 g (2,75 mmoles) de cloreto de 4-benzidrila-piperazina-1-carbonila obtido na etapa 1.1., 0,300 g (2,50 mmoles) de 1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina e 0,015 g (0,12 mmole) de 4-dimetilaminopiridina em 5 mL de tetra-hidrofurano. Agita-se, à temperatura ambiente, durante 4 horas, depois, adiciona-se 60 mL de acetato de etila e 15 mL de água. Decanta-se a fase orgânica e lava-se com 2 x 15 mL de água, depois com 15 mL de uma solução aquosa saturada com cloreto de sódio. Seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se sob vácuo. Purifica-se o produto por cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura 25:75 depois 30:70, 35:65 e 40:60 de acetato de etila e ciclo-hexano. Recristaliza-se, de seguida, em isopropanol, para obter 0,63 g (1,58 mmole) de produto sob a forma de cristais brancos.

Ponto de fusão (°C): 146-148 (decomposição)

LC-MS (*m/z*): 399 (MH<sup>+</sup>)

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1697

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8,80 (dd, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,45-7,15 (m, 10H), 4,35 (s, 1 H), 4,00 (m, 4H), 2,60 (m, 4H).

## **Exemplo 2**

(4-benzidrila-piperazina-1-il)-(6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-metanona

Procede-se como descrito no exemplo 1, utilizando 0,651 g (2,07 mmole) de cloreto de 4-benzidrila-piperazina-1-carbonila e 0,278 g (1,80 mmole) de 6-cloro-1-*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina (*J. Am. Chem. Soc.* 1949, 1885). Recristaliza-se o produto numa mistura de 2-butanona e éter di-isopropílico, para obter 0,46 g (1,06 mmole) de produto sob a forma de cristais brancos.

Ponto de fusão (°C): 173–175 (decomposição)

LC-MS (*m/z*): 455 (MNa<sup>+</sup>), 471 (MK<sup>+</sup>)

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1706

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8,75 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,35–7,20 (m, 6H), 4,35 (s, 1H), 4,00 (m, 4H), 2,65 (m, 4H).

### **Exemplo 3**

{4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-[1,2,3]  
triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona

Procede-se de acordo com o exemplo 1 utilizando 0,757 g (2,16 mmoles) de cloreto de 4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazina-1-carbonilo (obtido de acordo com o exemplo 1.1) e 0,216 g (1,80 mmole) de 1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina. Recristaliza-se em isopropanol, para obter 0,50 g (1,15 mmole) de produto sob a forma de cristais brancos.

Ponto de fusão (°C): 151-153 (decomposição)

LC-MS (m/z): 435 (MH<sup>+</sup>)

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1712

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8,85 (d, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,40 (m, 4H), 7,05 (m, 4H), 4,40 (s, 1 H), 4,00 (m, 4H), 2,60 (m, 4H).

### **Exemplo 4**

{4-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-[1,2,3]  
triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona

Procede-se de acordo com o exemplo 1 utilizando 0,882 g (2,30 mmoles) de cloreto de 4-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-piperazina-1-carbonilo (obtido de acordo com o exemplo 1.1) e 0,240 g (2 mmoles) de 1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina.

Recristaliza-se numa mistura de 2-butanona e éter di-isopropílico para obter 0,57 g (1,22 mmole) de produto sob a forma de cristais brancos.

Ponto de fusão (°C): 163-165 (decomposição)

LC-MS (m/z): 467 (MH<sup>+</sup>)

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1715

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8,70 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,30-7,15 (m, 8H), 4,25 (s, 1 H), 3,90 (m, 4H), 2,50 (m, 4H).

### **Exemplo 5**

{4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-(6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-metanona

Procede-se de acordo com o exemplo 1 utilizando 0,757 g (2,16 mmoles) de cloreto de 4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazina-1-carbonilo e 0,278 g (1,80 mmole) de 6-cloro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina. Recristaliza-se em isopropanol para obter 0,60 g (1,28 mmole) de produto sob a forma de cristais brancos.

Ponto de fusão (°C): 167-169 (decomposição)

LC-MS (m/z): 469 (MH<sup>+</sup>)

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1704

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8,75 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,05 (m, 4H), 4,35 (s, 1 H), 4,00 (m, 4H), 2,60 (m, 4H).

### **Exemplo 6**

{4-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-(6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-metanona

Procede-se de acordo com o exemplo 1 utilizando 0,926 g (2,41 mmoles) de cloreto de 4-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-piperazina-1-carbonilo e 0,324 g (2,10 mmoles) de 6-cloro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina. Recristaliza-se numa mistura de 2-butanona e éter di-isopropílico para obter 0,71 g (1,41 mmole) de produto sob a forma de cristais brancos.

Ponto de fusão ( $^{\circ}\text{C}$ ): 172-174 (decomposição)

IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1702

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO,  $\delta$  ppm): 8,85 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,45 (d, 4H), 7,40 (d, 4H), 4,55 (s, 1H), 3,80 (m, 4H), 2,45 (m, 4H).

### **Exemplo 7**

[4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-il)-piperazin-1-il]-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona

Procede-se de acordo com o exemplo 1 utilizando 0,790 g (2,32 mmoles) de cloreto de 4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-il)-piperazina-1-carbonilo (obtido de acordo com o exemplo 1.1) e 0,278 g (2,32 mmoles) de 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina. Recristaliza-se em acetato de etilo para obter 0,26 g (0,61 mmole) de produto sob a forma de cristais brancos.

Ponto de fusão (°C): 190-194 (decomposição)

LC-MS (m/z): 447 (MNa+), 463 (MK+), 871 (MMNa+)

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1707

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 8,80 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,25-7,05 (m, 8H), 4,15-3,85 (m, 7H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,55 (m, 4H).

### **Exemplo 8**

[4-(9H-Fluoren-9-il)-piperazin-1-il]-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona

8.1. 4-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina-1-carbonilo)-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Adiciona-se 1,39 mL (8,40 mmoles) de di-isopropiletilamina a uma suspensão de 0,840 g (7 mmoles) de 1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina, 1,741 g (7 mmoles) de 4-clorocarbonil-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, **10**, 2357) e 0,042 g (0,35 mmole) de 4-dimetilaminopiridina em 14 mL de tetrahidrofurano. Agita-se durante 4 horas à temperatura ambiente, depois, adiciona-se 80 mL de acetato de etilo e 20 mL de água. Decanta-se a fase orgânica depois lava-se com 3 x 20 mL de água e 20 mL de uma solução aquosa saturada com cloreto de sódio. Seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se até à secura. Recristaliza-se o resíduo em isopropanol para obter 1,70 g (5,1 mmoles) de produto sob a forma de cristais brancos.

Ponto de fusão (°C): 155-157 (decomposição)

#### 8.2. Dicloridrato de piperazin-1-il-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-1-il-metanona

Adiciona-se 1,8 mL da solução 5 N de ácido clorídrico (9 mmoles) em isopropanol a uma solução de 0,498 g (1,50 mmole) de 4-([1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina-1-carbonilo)-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo preparado na etapa 8.1., em 7,5 mL de diclorometano. Prossegue-se a agitação durante uma noite, à temperatura ambiente. Filtra-se o sólido formado, lava-se com 3 mL de diclorometano e com 2 x 6 mL de éter di-isopropílico depois seca-se sob vácuo na presença de pentóxido de fósforo para obter 0,46 g (1,5 mmole) de produto sob a forma de pó branco.

Ponto de fusão (°C): 160 (decomposição)

LC-MS (m/z): 233 (MH<sup>+</sup>)

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1714

RMN de <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO, δ ppm): 9,60 (m, 2H), 8,80 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 4,05 (m, 4H), 3,25 (m, 4H)

### 8.3. [4-(9H-fluoren-9-il)-piperazin-1-il]-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-1-il-metanona

Adicionam-se 0,83 mL (5 mmoles) de di-isopropiletilamina a uma suspensão de 0,381 g (1,25 mmole) de dicloridrato de piperazin-1-il-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona, preparada na etapa 8.2. e de 0,337 g (1,38 mmole) de 9-bromo-9H-fluoreno em 4 mL de acetonitrilo. Agita-se a solução durante uma noite, à temperatura ambiente, depois, evapora-se. Retoma-se o resíduo numa mistura de 40 mL de acetato de etilo e 10 mL de água. Decanta-se e lava-se a fase orgânica com 2 x 10 mL de água depois com 10 mL de uma solução aquosa saturada com cloreto de sódio. Seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se sob vácuo. Purifica-se o produto por cromatografia em sílica gel eluindo com uma mistura 40:60 depois 50:50 de acetato de etilo e de ciclo-hexano depois recristaliza-se em isopropanol para obter 0,40 g (1,01 mole) de produto sob a forma de cristais brancos.

Ponto de fusão (°C): 170-172 (decomposição)

LC-MS (m/z): 397 (MH<sup>+</sup>), 815 (MMNa<sup>+</sup>)

IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1723

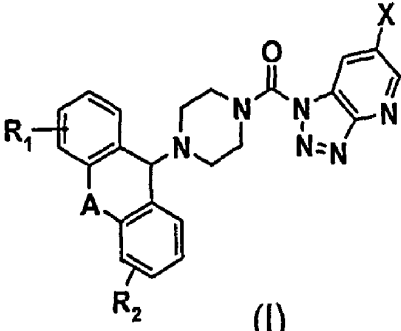
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 8,80 (dd, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,75–7,65 (m, 4H), 7,55 (dd, 1H), 7,45–7,25 (m, 4H), 4,95 (s, 1H), 3,95 (m, 4H), 2,85 (m, 4H).

A tabela que se segue ilustra as estruturas químicas e as propriedades físicas de alguns exemplos de compostos de acordo com a invenção. Nesta tabela:

- PF ( $^{\circ}\text{C}$ ) representa o ponto de fusão do composto em graus Celsius;
- na coluna "A", "-" significa que A está ausente;
- na coluna "sal", "-" representa um composto sob a forma de base livre, enquanto que "HCl" representa um composto sob a forma de cloridrato.

Os compostos descritos nesta tabela foram preparados de acordo com os métodos descritos anteriormente.

**Tabela 1**

| <div style="text-align: center;"><br/>(I)</div> |    |                                    |      |      |     |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------|------|------|-----|---------|
| Nº                                                                                                                               | X  | A                                  | R1   | R2   | Sal | PF (°C) |
| 1                                                                                                                                | H  | –                                  | H    | H    | –   | 146–148 |
| 2                                                                                                                                | Cl | –                                  | H    | H    | –   | 173–175 |
| 3                                                                                                                                | H  | –                                  | 4-F  | 4-F  | –   | 151–153 |
| 4                                                                                                                                | H  | –                                  | 4-Cl | 4-Cl | –   | 163–165 |
| 5                                                                                                                                | Cl | –                                  | 4-F  | 4-F  | –   | 167–169 |
| 6                                                                                                                                | Cl | –                                  | 4-Cl | 4-Cl | –   | 172–174 |
| 7                                                                                                                                | H  | –CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> – | H    | H    | –   | 190–194 |
| 8                                                                                                                                | H  | ligação                            | H    | H    | –   | 170–172 |

Os compostos de acordo com a invenção apresentam, de um modo surpreendente, um efeito de inibição sobre a enzima MGL (lipase do monoacilglicerol). A enzima MGL catalisa a hidrólise de derivados endógenos de ésteres monoglicerídicos de diferentes ácidos gordos (FEBS Letters 1998, **429**, 152-156) e, em particular, a hidrólise de 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e de 1(3)-araquidonoilglicerol (1(3)-AG) (*J. Biol. Chem.* 1987, **272** (48), 27218-27223; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, **99** (16), 10819-10824; *Biochem. Pharmacol.* 2004, **67**, 1381-1387; *Mol.*

*Pharmacol.* 2004, **66** (5), 1260-1264). Os derivados 2-AG e 1-(3)-AG, em particular, interagem com os receptores canabinóides (*J. Biol. Chem.* 1999, **274** (5), 2794-2801; *J. Biol. Chem.* 2000, **275** (1), 605-612; *British. J. Pharmacol.* 2001, **134**, 664-672).

Os compostos da invenção bloqueiam esta via de degradação e aumentam as razões tecidulares destes derivados e, em particular, de 2-AG e/ou de 1(3)-AG. Por esse motivo, estes podem ser utilizados na prevenção e no tratamento de patologias em que estão envolvidos 2-AG e/ou 1(3)-AG, em particular, e/ou qualquer outro substrato metabolizado pela enzima MGL (*Progress Lipid Research* 2006, **45**, 405-446).

Os compostos de acordo com a invenção foram o objectivo de ensaios farmacológicos permitindo determinar o seu efeito de inibição da enzima MGL.

Os ensaios consistiram na medição da actividade *in vitro* dos compostos da invenção sobre a enzima MGL.

A actividade de inibição no que respeita à MGL é proporcionada pela concentração que inibe 50% da actividade da MGL.

A actividade de inibição foi medida num teste radio-enzimático baseado na medição do produto da hidrólise do 2-Oleoilglicerol ([<sup>3</sup>H]2-OG) pela MGL. Os produtos da hidrólise do [<sup>3</sup>H]2-OG, marcado no glicerol, são ácido oleico e [<sup>3</sup>H]glicerol e a fonte da enzima MGL é um homogeneizado de cérebro de murganho em que o cerebelo e o bolbo raquidiano foram eliminados. Os cérebros do murganho são recolhidos e armazenados a -80 °C até à

sua utilização ou são homogeneizados imediatamente 2 vezes, durante 5 segundos, utilizando o equipamento Precellys a 5000 rpm (Bertin) num tampão Tris-HCl a 10 mM, NaCl a 150 mM, EDTA a 1 mM (pH 8) a 4 °C. A concentração dos homogeneizados é, de seguida, ajustada para 7,5 µg/µL.

A gama de diluição dos compostos é realizada a partir de soluções stock a 20 mM em DMSO a 100%. A primeira diluição desta gama é realizada em DMSO a 100%, depois, a segunda em tampão de reacção enzimática (fosfato 50 mM, BSA a 0,1%) terminando na realização de uma gama de concentrações concentrada 10 vezes. Os compostos a serem testados são pré-incubados com a concentração seleccionada durante 20 minutos com a preparação de homogeneizado de cérebros do murganho. A concentração final de DMSO na reacção enzimática não excede 0,1%.

O doseamento da actividade da MGL é realizado em microplacas de 96 poços num volume final de reacção de 100 µL. Resumidamente, são pré-incubadas 75 µg de proteína com os compostos testar, são diluídas em tampão de fosfatos a 50 mM contendo BSA a 0,1% e são incubadas, durante 20 minutos, à temperatura ambiente, na presença de 2-OG 50 µM contendo uma quantidade de [<sup>3</sup>H]2-OG de 0,027 µCi/poço (Actividade específica de 20 Ci/mole). A reacção é inactivada e os produtos formados são separados por adição e mistura de 100 µL de clorofórmio/metanol (1/1). Após 10 minutos de agitação, a microplaca é centrifugada, durante 15 minutos, a 4000 g e é recolhida uma alíquota de 30 µL da fase aquosa contendo o [<sup>3</sup>H]glicerol produzido, depois, é contado durante 5 minutos por cintilação líquida (Wallac 1450 Microbeta).

Nestes condições, os compostos mais activos da invenção apresentam uma  $CI_{50}$  (concentração inibindo 50% da actividade enzimática controlo da MGL) compreendida entre 0,001 e 0,1  $\mu M$ .

Por exemplo, os compostos nº 1 e 7 apresentaram uma  $CI_{50}$  de respectivamente, 0,004 e 0,025  $\mu M$ .

Consequentemente é aparente que os compostos de acordo com a invenção têm uma actividade inibidora no que respeita à MGL.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser, deste modo utilizados na preparação de medicamentos, em particular, de medicamentos inibidores da enzima MGL.

Deste modo, de acordo com um outro dos seus aspectos, a invenção tem como objectivo medicamentos que compreendem um composto de fórmula (I) ou um sal de adição deste último a um ácido farmacêuticamente aceitável ou um hidrato ou um solvato do composto de fórmula (I).

Estes medicamentos encontram a sua utilização em terapia, em particular no tratamento e na prevenção de:

Dor, nomeadamente dores agudas ou crónicas do tipo neurogénico: enxaqueca, dores neuropáticas incluindo as formas associadas ao vírus do herpes e à diabetes;

dores agudas ou crónicas associadas às doenças inflamatórias: artrite, artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite, gota, vascularite, doença de Crohn, síndrome do cólon irritável;

dores agudas ou crônicas periféricas;

vertigens, vômitos, náuseas em particular as consequentes a uma quimioterapia;

distúrbios do comportamento alimentar em particular anorexias e cachexias de várias naturezas;

síndrome metabólica e suas manifestações, incluindo obesidade;

dislipidemias e suas manifestações, incluindo aterosclerose e doenças coronárias;

patologias neurológicas e psiquiátricas: tremores, discinésias, distonias, espasticidade, comportamentos compulsivos e obsessivos, síndrome de Tourette, todas as formas de depressão e ansiedade de qualquer natureza e origem, distúrbios do humor, psicoses;

doenças neuro-degenerativas agudas e crônicas: doença de Parkinson, doença de Alzheimer, demência senil, coreia de Huntington, lesões relacionadas com isquemia cerebral e com traumatismos cranianos e medulares, esclerose lateral amiotrófica;

epilepsia;

distúrbios do sono incluindo as apneias do sono;

doenças cardiovasculares em particular hipertensão, arritmias cardíacas, arteriosclerose, ataque cardíaco, isquemias cardíacas;

isquemia renal;

cancros: tumores benignos da pele, papilomas e tumores cerebrais, tumores da próstata, tumores cerebrais (glioblastomas, medulo-epiteliomas, meduloblastomas, neuroblastomas, tumores de origem embrionária, astrocitomas, astroblastomas, ependiomas, oligodendrogliomas, tumor do plexo, neuroepiteliomas, tumor da epípífise, ependimoblastomas, meningiomas malignos, sarcomatoses, melanomas malignos, schwannomas);

distúrbios do sistema imunitário, nomeadamente doenças autoimunitárias: psoríase, lupus eritematoso, doenças do tecido conjuntivo ou conjuntivites, síndrome de Sjögren, espondilartrite anquilosante, espondilartrite indiferenciada, doença de Behcet, anemias autoimunitárias haemolíticas, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, amiloses, rejeição de enxertos, doenças afectando a linha plasmocitária;

doenças alérgicas: hipersensibilidade imediata ou retardada, rinites ou conjuntivites alérgicas, dermatites de contacto;

doenças infecciosas parasitárias, virais ou bacterianas: SIDA, meningites;

doenças inflamatórias, nomeadamente doenças articulares: artrite, artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite, gota, vascularite, doença de Crohn, síndrome do cólon irritável;

osteoporose;

afecções oculares: hipertensão ocular, glaucoma;

afecções pulmonares: doenças das vias respiratórias, broncospasmos, tosse, asma, bronquite crónica, obstrução crónica das vias respiratórias, enfisema;

doenças gastrointestinais: síndrome do cólon irritável, distúrbios inflamatórios intestinais, úlceras, diarreia;

incontinência urinária e inflamação vesical.

De acordo com um outro dos seus aspectos, a presente invenção refere-se a composições farmacêuticas compreendendo, como princípio activo, um composto de acordo com a invenção. Estas composições farmacêuticas contêm uma dose eficaz de, pelo menos, um composto de acordo com a invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável, um hidrato ou solvato do referido composto, assim como, pelo menos, um excipiente farmaceuticamente aceitável. Os referidos excipientes são seleccionados de acordo com a forma de dosagem e o modo de administração pretendida, de entre os excipientes normais que são conhecidos do Especialista na técnica.

Nas composições farmacêuticas da presente invenção para administração oral, sublingual, subcutânea, intramuscular,

intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica ou rectal, o princípio activo de fórmula (I) acima ou seu eventual sal, solvato ou hidrato, pode ser administrado sob forma unitária de administração, em mistura com excipientes farmacêuticos normais, a animais e a humanos para a profilaxia ou o tratamento dos distúrbios ou das doenças acima.

As formas unitárias de administração adequadas compreendem as formas por via oral, tais como comprimidos, cápsulas moles ou rígidas, pós, grânulos e soluções ou suspensões orais, as formas de administração sublingual, oral, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inalação, as formas de administração tópica, transdérmica, subcutânea, intramuscular ou intravenosa, as formas da administração rectal e os implantes. Para aplicação tópica, podem-se utilizar os compostos de acordo com a invenção em cremes, géis, pomadas ou loções.

A título de exemplo, uma forma unitária de administração de um composto de acordo com a invenção sob a forma de comprimido pode compreender os componentes seguintes:

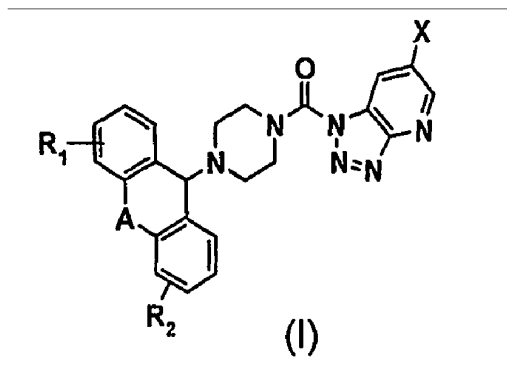
|                                           |           |
|-------------------------------------------|-----------|
| Composto de acordo com a invenção 50,0 mg |           |
| Manitol                                   | 223,75 mg |
| Croscarmellose sódica                     | 6,0 mg    |
| Amido de milho                            | 15,0 mg   |
| Hidroxipropil metilcelulose               | 2,25 mg   |
| Estearato de magnésio                     | 3,0 mg    |

A presente invenção, de acordo com um outro dos seus aspectos, refere-se igualmente a um método de tratamento de patologias indicadas acima que compreende a administração, a um doente, de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção ou de um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis ou hidratos ou solvatos.

Lisboa, 27 de Setembro de 2010

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto correspondente à fórmula (I)



em que:

X representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo alquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxilo( $C_1-C_6$ ), halogenoalquilo( $C_1-C_6$ ), um grupo  $S(O)_mR''$ , hidroxilo ou ciano,

A está ausente ou representa uma ligação, um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre, um grupo  $NR$ ,  $C(O)NR'$ ,  $SO_2NR'$ , um grupo alquileno( $C_1-C_2$ ) ou um grupo alcenilo( $C_2$ ),

$R_1$  e  $R_2$  representam, independentemente um do outro, um ou mais grupos seleccionados de um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo( $C_1-C_6$ ), um grupo alcoxilo( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo( $C_3-C_7$ ), cicloalquil( $C_3-C_7$ )alquilo( $C_1-C_6$ ), um grupo cicloalquil( $C_3-C_7$ )alcoxilo( $C_1-C_6$ ), um átomo de halogéneo, um grupo ciano,  $C(O)R'$ ,  $C(O)OR'$ ,  $C(O)NR_{10}R_{20}$ ,  $NO_2$ , um grupo  $NR_{10}R_{20}$ ,  $NR_{10}C(O)-R_{20}$ , estando os grupos

alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) e alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) eventualmente substituídos por um ou mais átomos ou grupos seleccionados independentemente um do outro de átomos de halogéneo, grupos hidroxilo, amino, NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>,

R representa um grupo seleccionado de um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(O)R', SO<sub>2</sub>R'', CO<sub>2</sub>R'', C(O)NR<sub>10</sub>R<sub>20</sub>,

R' representa um grupo seleccionado de um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

R'' representa um grupo seleccionado de um grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

R<sub>10</sub> e R<sub>20</sub> representam, independentemente um do outro, um ou mais grupos seleccionados de um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) ou R<sub>10</sub> e R<sub>20</sub> podem formar um anel saturado ou parcialmente insaturado, contendo de 5 a 7 átomos de carbono e contendo, eventualmente, um heteroátomo seleccionado de entre O, N ou S(O)<sub>m</sub>,

m representa 0, 1 ou 2,

no estado de base ou de sal de adição a um ácido, assim como no estado de hidrato ou solvato.

2. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por

X representar um átomo de hidrogénio ou de halogéneo,

A estar ausente ou representar uma ligação, um átomo de oxigénio, um átomo de enxofre, um grupo NR, C(O)NR', SO<sub>2</sub>NR', um grupo alquilenos(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) ou um grupo alcenilo(C<sub>2</sub>),

no estado de base ou de sal de adição a um ácido, assim como no estado de hidrato ou de solvato.

3. Composto de fórmula (I) de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por

X representar um átomo de hidrogénio ou de halogéneo,

A estar ausente ou representar uma ligação ou um grupo alquilenos(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>),

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representarem, independentemente um do outro, um ou mais grupos seleccionados de um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo ciano ou alcóxido,

no estado de base ou de sal de adição a um ácido, assim como no estado do hidrato ou de solvato.

4. Composto de fórmula (I) de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por

X representar um átomo de hidrogénio ou de halogéneo,

A estar ausente ou representar uma ligação ou um grupo etileno,

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representarem, independentemente um do outro, um ou mais grupos seleccionados de um átomo de hidrogénio ou de halogéneo,

no estado de base ou de sal de adição a um ácido, assim como no estado de hidrato ou de solvato.

5. Composto de fórmula (I) de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por

X representar um átomo de hidrogénio ou de cloro,

A estar ausente ou representar uma ligação ou um grupo etileno,

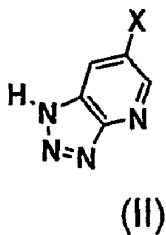
R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representarem, independentemente um do outro, um ou mais grupos seleccionados de um átomo de hidrogénio, um átomo de flúor ou um átomo de cloro, no estado de base ou de sal de adição a um ácido, assim como no estado de hidrato ou de solvato.

6. Composto de fórmula (I) de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por ser seleccionado de:

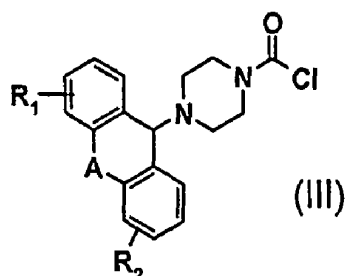
- (4-benzidril-piperazin-1-il)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]  
piridin-1-il-metanona

- (4-benzidril-piperazin-1-il)-(6-cloro-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-1-il)-metanona
- {4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona
- {4-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-[1,2,3] triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona
- {4-[bis-(4-fluoro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-(6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-metanona
- {4-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-piperazin-1-il}-(6-cloro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il)-metanona
- [4-(10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-il)-piperazin-1-il]-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il-metanona
- [4-(9H-fluoren-9-il)-piperazin-1-il]-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-1-il-metanona.

7. Processo de preparação de um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por se fazer reagir um composto de fórmula (II)

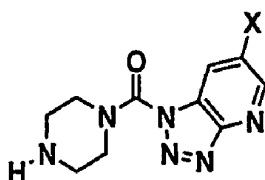


em que X é tal como definido na fórmula geral (I) de acordo com a reivindicação 1, com um composto de fórmula (III)



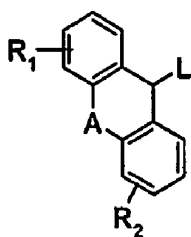
em que A, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são tais como definidos na fórmula geral (I) de acordo com a reivindicação 1.

8. Processo de preparação de um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por se fazer reagir um composto de fórmula (IV)



(IV)

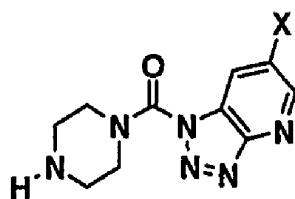
em que X é tal como definido na fórmula geral (I) de acordo com a reivindicação 1, com um composto de fórmula (V)



(V)

em que A, R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> são tal como definidos na fórmula geral (I) de acordo com a reivindicação 1 e L representa um grupo abandonante.

9. Composto de fórmula (IV)



(IV)

em que X é tal como definido na fórmula geral (I) de acordo com a reivindicação 1.

10. Medicamento, caracterizado por este compreender um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 ou um sal de adição deste composto a um ácido farmacêuticamente aceitável ou, ainda, um hidrato ou um solvato de composto de fórmula (I).
11. Composição farmacêutica, caracterizada por esta compreender um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 6 ou um sal farmacêuticamente aceitável, um hidrato ou um solvato deste composto, assim como, pelo menos, um excipiente farmacêuticamente aceitável.

12. Utilização de um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento e à prevenção de uma patologia em que estão envolvidos 2-araquidonoilglicerol (2-AG) e 1(3)-araquidonoilglicerol endógenos e/ou qualquer outro substrato metabolizado pela enzima MGL.
13. Utilização de um composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, no estado de base, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, para a preparação de um medicamento destinado a prevenir ou a tratar dores agudas ou crónicas, vertigens, vômitos, náuseas, distúrbios do comportamento alimentar, síndrome metabólica, dislipidemias, patologias neurológicas e psiquiátricas, doenças neurodegenerativas agudas ou crónicas, epilepsia, distúrbios de sono, doenças cardiovasculares, isquemia renal, cânceres, distúrbios do sistema imunitário, doenças alérgicas, doenças infecciosas parasitárias, virais ou bacterianas, doenças inflamatórias, osteoporose, afecções oculares, afecções pulmonares, doenças gastrointestinais, incontinência urinária, inflamação vesical.
14. Composto de fórmula (I) de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, no estado de base, hidrato ou solvato farmacêuticamente aceitável, para a prevenção ou o tratamento das dores agudas ou crónicas, vertigens, vômitos, náuseas, distúrbios do comportamento alimentar,

síndrome metabólica, dislipidemias, patologias neurológicas e psiquiátricas, doenças neuro-degenerativas agudas ou crónicas, epilepsia, distúrbios do sono, doenças cardiovasculares, isquemia renal, cânceres, distúrbios do sistema imunitário, doenças alérgicas, doenças infecciosas parasitárias, virais ou bacterianas, doenças inflamatórias, osteoporose, afecções oculares, afecções pulmonares, doenças gastrointestinais, incontinência urinária, inflamação vesical.

Lisboa, 27 de Setembro de 2010