

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

(21) **PI0619583-0 A2**

(22) Data de Depósito: 08/12/2006
(43) Data da Publicação: 04/10/2011
(RPI 2126)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 211/58
C07D 401/04
C07D 409/12
C07D 401/12
A61K 31/4545
A61P 3/04

(54) **Título:** N-SULFAMOIL-PIPERIDINAMIDAS PARA A PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE OBESIDADE E PATOLOGIAS RELACIONADAS

(30) **Prioridade Unionista:** 09/12/2005 EP 05 111882.6

(73) **Titular(es):** Solvay Pharmaceuticals GmbH

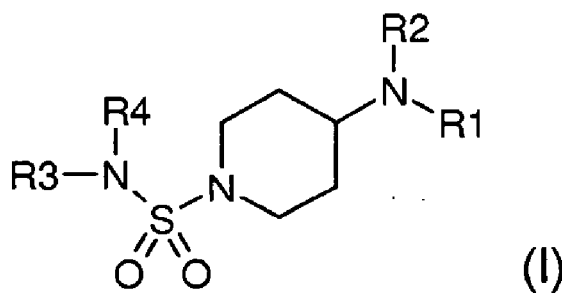
(72) **Inventor(es):** Dania Reiche, Harald Waldeck, Jochen Antel, Michael Firnges, Michael Wurl, Peter-Colin Gregory, Uwe Schoen

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006069482 de 08/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/065948de 14/06/2007

(57) **Resumo:** N-SULFAMOIL-PIPERIDINAMIDAS PARA A PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE OBESIDADE E PATOLOGIAS RELACIONADAS. A presente invenção refere-se a N-sulfamoil-piperidinamidas de fórmula geral (I) e aos seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis, a composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, a processos para a sua preparação e à sua utilização para o tratamento de obesidade e suas doenças concomitantes e/ou secundárias e/ou patologias relacionadas.



(I)



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "N-SULFAMOIL-PIPERIDINAMIDAS PARA A PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE OBESIDADE E PATOLOGIAS RELACIONADAS".

5 A presente invenção refere-se a novas N-sulfamoil-piperidinamidas e aos seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis, a composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, a processos para a sua preparação e à sua utilização para o tratamento de obesidade e patologias relacionadas.

10 O documento WO 03/088908 descreve N-sulfamoil-piperidinamidas com um padrão de substituição específico no anel de piperidina. Os compostos do documento WO03/088908 são supostamente úteis para tratar arritmia, patologias associadas à I_{Kur} , distúrbios gastrointestinais, diabetes, distúrbios cognitivos e patologias relacionadas.

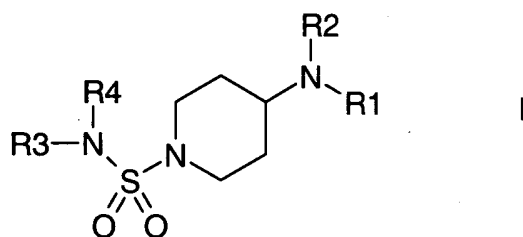
15 O documento US2004/0167185 descreve várias N-sulfamoil-piperidinamidas no campo do tratamento ou prevenção do câncer.

Um método para verificação de compostos adequados para o tratamento e/ou profilaxia da obesidade através da inibição da lipogênese via inibição de anidrases carbônicas em mamíferos e seres humanos é conhecido do documento WO 02/07821.

20 Foi um objetivo da presente invenção proporcionar novos medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de obesidade e suas doenças ou patologias concomitantes e/ou secundárias, os quais são muito eficazes e podem ser obtidos de um modo simples.

25 Constatou-se agora surpreendentemente que determinadas novas N-sulfamoil-piperidinamidas e os seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis são adequados para o tratamento e/ou profilaxia de obesidade e das suas doenças ou patologias concomitantes e/ou secundárias.

A invenção é dirigida para compostos de Fórmula geral I,



em que

- R1 é selecionado do grupo consistindo em: H; alquila; cicloalquila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; arila não substituída ou substituída por uma ou mais alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; alquilenoarila; alquilenoarilenoalquila; alquilenoarileno-halogênio; alquilenoarilenoxialquila; alquilenoarilenodialquilamina; heteroarila; alquilenoheteroarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃;

em que

- R2 é selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila; arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; alquilenoarila, não substituída ou substituída, mas não substituída por furano ou furanila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; heteroarila; CO-alquila; CO-cicloalquila; CO-arila substituído por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; CO-alquilenoarila não substituído ou substituído por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; CO-heteroarila não substituído ou substituído por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; CO-O-alquila; CO-O-cicloalquila; CO-O-arila substituído por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-O-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-O-heteroarila; CO-NH-alquila; CO-NH-cicloalquila; CO-NH-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-heteroarila; SO₂-NH₂; SO₂-alquila; SO₂-arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN;
- ou; em que R1 e R2 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados do grupo consistindo em: nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre; e o qual pode suportar, opcionalmente, 1 ou 2

ligações duplas; e o qual também pode estar substituída por alquila, halogenoalquila, arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, hidróxi, halogênio, CN, CF₃ e/ou heteroarila; e o qual também pode conter um grupo carbonila; e o qual também pode estar fundido com arila;

5 em que

R3 e R4 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em: H, alquila, cicloalquila, cicloalquila contendo 1 ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio e/ou oxigênio; cicloalquila contendo 1 ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio e/ou oxigênio
 10 e, opcionalmente, substituídas por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; arila; arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; heteroarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; alquilenoarila; ou em que R3 e R4 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos
 15 independentemente selecionados do grupo consistindo em átomos de nitrogênio e/ou oxigênio e o qual também pode estar substituída por arila ou arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃ e CN; e os seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis.

Os compostos de Fórmula geral I são adequados para o
 20 tratamento e/ou profilaxia de glaucoma, epilepsia, distúrbios bipolares, enxaqueca, dor neuropática, obesidade, diabetes tipo II, síndrome metabólica, dependência de álcool e/ou câncer e suas doenças ou patologias concomitantes e/ou secundárias em mamíferos e seres humanos.

Mais especificamente, nos compostos de Fórmula geral I, R1 é
 25 selecionado do grupo consistindo em: H; alquila; cicloalquila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; arila; alquilenoarila; heteroarila; alquilenoheteroarila não substituída ou substituída por halogênio; R2 é selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila; arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; alquilenoarila, não substituída ou substituída, mas não substituída
 30 por furano ou furanila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; CO-alquila; CO-cicloalquila; CO-alquilenoarila; CO-heteroarila; CO-O-alquila; CO-O-cicloalquila; CO-O-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃;

CO-O-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-O-heteroarila; CO-NH-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-heteroarila; SO₂-NH₂; ou; R1 e R2 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em: nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre; e o qual pode suportar, opcionalmente, 1 ou 2 ligações duplas; e o qual também pode estar substituída por alquila, halogenoalquila, arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, hidróxi, halogênio, CN, CF₃ e/ou heteroarila; e o qual também pode conter um grupo carbonila; e o qual também pode estar fundido com arila; R3 e R4 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em: H, alquila, cicloalquila; ou R3 e R4 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em átomos de nitrogênio e/ou oxigênio e o qual também pode estar substituído por arila.

Ainda mais especificamente, nos compostos de Fórmula geral I, R1 é selecionado do grupo consistindo em: H, alquila; cicloalquila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; arila; alquilenoarila; heteroarila; alquilenoheteroarila substituída por halogênio; R2 é selecionado do grupo consistindo em: alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; CO-alquila; CO-cicloalquila; CO-alquilenoarila; CO-heteroarila; CO-NH-alquilenoarila; CO-NH-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-alquilenoarila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-heteroarila; SO₂-NH₂; ou; R1 e R2 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em: nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre; e o qual pode suportar, opcionalmente, 1 ou 2 ligações duplas; e o qual também pode estar substituída por alquila, halogenoalquila, arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, hidróxi, halogênio, CN, CF₃ e/ou heteroarila; e o qual também pode conter

um grupo carbonila; e o qual também pode estar fundido com arila; R3 e R4 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em: H, alquila, cicloalquila; ou R3 e R4 formam, em conjunto, um anel selecionado do grupo consistindo em: pirrolidinilo, piperidinil-p-fenila, piperazinil-p-fenila e morfolino.

Em uma modalidade particularmente preferida da presente invenção, R1 é apenas H se R2 não possuir um grupo CO.

Em outra modalidade particularmente preferida da presente invenção, R3 e R4 são ambos H.

Quando nos compostos de Fórmula I ou em outros compostos descritos dentro do âmbito da presente invenção, os substituintes são ou contêm alquila, cicloalquila, alquilenos, alcóxi, estes podem ser, cada um, de cadeia linear ou ramificada e possuem 1 a 8, de um modo preferido 1 até 6 e de um modo mais preferido 1 a 4 átomos de carbono. São adequados o metila, etila, propila, iso-propila, butila, isobutila, terc-butila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, metileno, etileno, propileno, iso-propileno, butilenos, iso-butileno, terc-butileno, metóxi, etóxi, propóxi, isso-propóxi, butóxi, iso-butóxi e terc-butóxi.

Quando os substituintes nos compostos de Fórmula I significam halogênio são adequados o flúor, cloro, bromo ou iodo. São preferidos o cloro e o bromo.

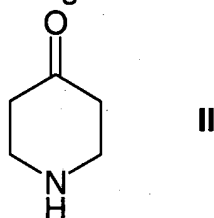
Quando os substituintes nos compostos de Fórmula I significam arila, pretende-se referir os sistemas cíclicos aromáticos simples com um número adequado de átomos de hidrogênio dependendo do padrão de substituição. No entanto, nesta definição também estão incluídos os sistemas fundidos e espiro. Os substituintes arila adequados são fenila, 1H-indeno, 9H-fluoreno, naftaleno, antraceno e fenantreno.

Quando os substituintes nos compostos de Fórmula I significam heteroarila, pretende-se referir os sistemas cíclicos arila em que um ou mais átomos de carbono do sistema cíclico aromático estão substituídos por um heteroátomo selecionado de oxigênio e/ou nitrogênio e/ou enxofre. As heteroarilas adequadas são pirrol, furano, tiofeno, indolizina, indole, isoindol, cumarona,

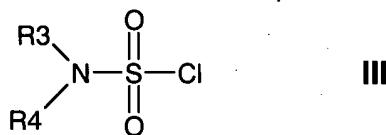
tionafteno, pirozol, imidozol, oxazol, isooxazol, tiazol, isotiazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, piridina, pirano, tiopirano, quinolina, isoquinolina, piridazina, pirimidina, pirazina e triazina.

- Os sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis dos com-
 5 postos de Fórmula geral I são os seus sais convencionais com ácidos inor-
 gânicos, por exemplo, ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos ou hidrácidos de ha-
 logênio, de um modo preferido ácido clorídrico, ou com ácidos orgânicos, por
 exemplo, ácidos alifáticos inferiores monocarboxílicos, dicarboxílicos ou tri-
 carboxílicos tais como ácido maléico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido
 10 tartárico, ácido cítrico, ou com ácidos sulfônicos, por exemplo, ácidos alca-
 nossulfônicos inferiores tal como ácido metanossulfônico ou ácido trifluoro-
 metanossulfônico, ou ácidos benzenossulfônicos opcionalmente substituídos
 no anel de benzeno com halogênio ou alquila inferior, tal como ácido
 p-toluenossulfônico. São preferidos os sais de ácido clorídrico dos compos-
 15 tos de Fórmula geral I.

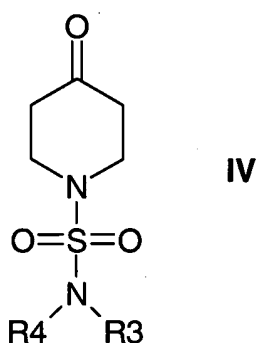
Os compostos de Fórmula I, em que R₃ e R₄ são ambos diferentes de H e os seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis podem ser preparados fazendo reagir um composto de Fórmula II.



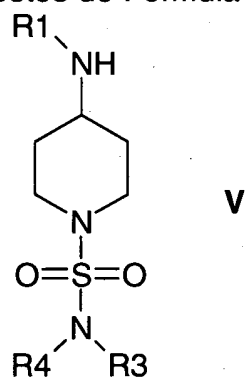
com um cloreto de sulfamoíla de Fórmula III,



- 20 para dar o composto de Fórmula IV

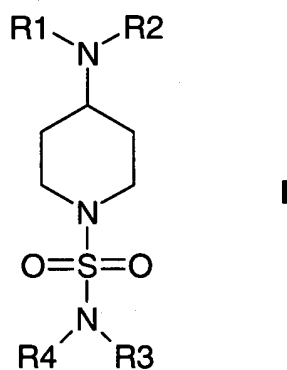


Os compostos de Fórmula IV são, depois, feitos reagir com uma amina H_2NR_1 para dar compostos de Fórmula V

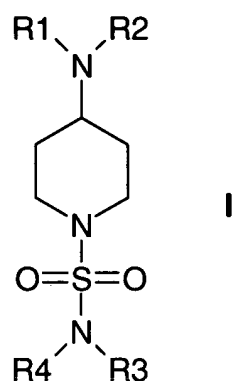


Os compostos de Fórmula V são, ainda, feitos reagir com R_2X em que X é selecionado do grupo consistindo em Cl, Br e I, para dar compostos de Fórmula I

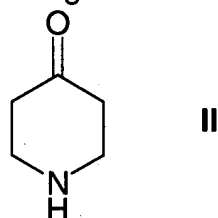
5



Alternativamente, os compostos de Fórmula I, em que R_3 e R_4 são ambos diferentes de H, podem ser preparados fazendo reagir compostos de Fórmula IV com uma amina HNR_1R_2 para dar compostos de Fórmula I

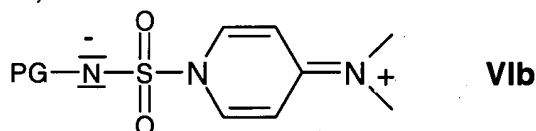
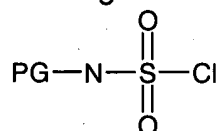


Os compostos de Fórmula I em que R3 e R4 são ambos H, podem ser preparados fazendo reagir um composto de Fórmula II

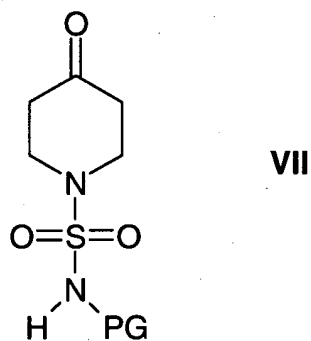


com cloreto de sulfamóila, o qual está protegido com um grupo de proteção PG, de um modo preferido, terc-butiloxicarbonila ou benzila, de Fórmula VIa, ou com o reagente de Fórmula VIb,

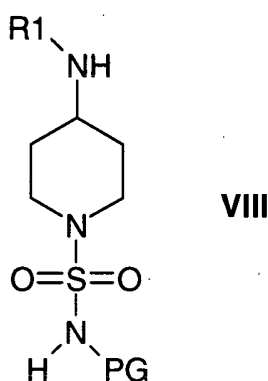
5



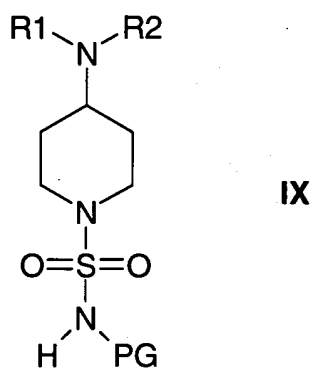
para dar um composto de fórmula VII



Os compostos de Fórmula VII são, depois, feitos reagir com uma amina H₂NR₁ para dar compostos de Fórmula VIII

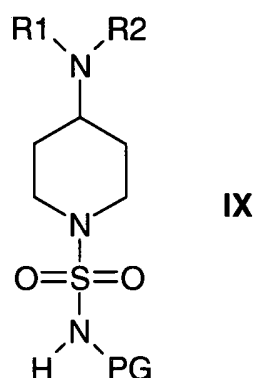


Os compostos de Fórmula VIII são, ainda, feitos reagir com R2X, em que X é selecionado do grupo consistindo em Cl, Br e I, para dar compostos de Fórmula IX



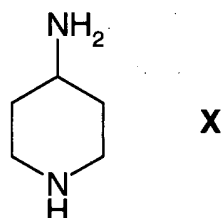
- 5 e a dissociação subsequente, sob patologias adequadas, do grupo de proteção PG dos produtos intermediários obtidos, conduz, em seguida, a compostos de Fórmula I em que R3 e R4 são ambos H. Se o grupo de proteção é terc-butilaxicarbonila, então a remoção do PG pode ser conseguida em condições ácidas, de um modo preferido, na presença de cloreto de hidrogênio. Se o grupo de proteção é benzila, então, a remoção
- 10 do PG pode ser conseguida por hidrogenação, de um modo preferido, na presença de hidrogênio e um catalisador, tal como Pd.

Alternativamente, os compostos de Fórmula I em que R3 e R4 são ambos H, podem ser preparados fazendo reagir um composto de Fórmula VII com uma amina HNR1R2 para dar compostos de Fórmula IX.

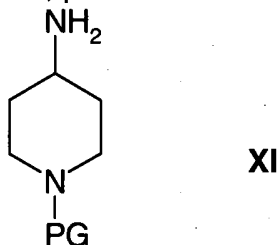


e a dissociação subsequente, sob condições adequadas, do grupo de proteção PG dos produtos intermediários obtidos, conduz, em seguida, a compostos de Fórmula I em que R3 e R4 são ambos H. Se o grupo de proteção é terc-butiloxicarbonila, então a remoção do PG pode ser conseguida em condições ácidas, de um modo preferido, na presença de cloreto de hidrogênio. Se o grupo de proteção é benzila, então, a remoção do PG pode ser conseguida por hidrogenação, de um modo preferido, na presença de hidrogênio e um catalisador, tal como Pd.

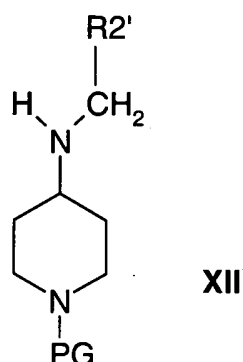
Os compostos de Fórmula I em que R2 contém um espaçador metileno, CH₂, podem ser preparados fazendo reagir um composto de Fórmula X



com um agente de proteção PG, para dar um composto de fórmula XI



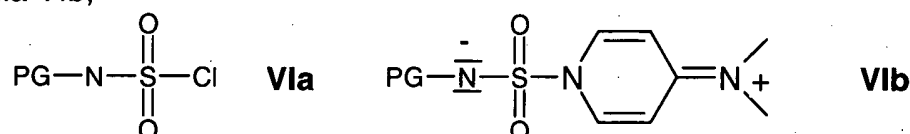
Os compostos de Fórmula XI são, depois, feitos reagir com um aldeído R2'-CHO, para dar compostos de Fórmula XII,



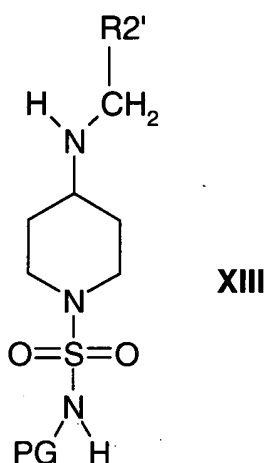
em que R2' é selecionado do grupo consistindo em: alquila; cicloalquila; alquilenoarila, não substituída ou substituída, mas não substituída por furano ou furanila; alquilenalcóxi; e alquilenocicloalquila;

- Em seguida, o grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula
- 5 XII é dissociado sob condições adequadas e o composto desprotegido é, em seguida, feito reagir com cloreto de sulfamoíla $\text{ClSO}_2\text{-NH}_2$, para dar compostos de Fórmula I. Se o grupo de proteção é terc-butilaxicarbonila, então, a remoção do PG pode ser conseguida em condições ácidas, de um modo preferido, na presença de cloreto de hidrogênio. Se o grupo de
- 10 proteção é benzila, então a remoção do PG pode ser conseguida por hidrogenação, de um modo preferido, na presença de hidrogênio e um catalisador, tal como Pd.

- Alternativamente, os compostos de Fórmula I em que R2 contém um espaçador metileno, CH_2 , podem ser preparados dissociando o grupo de
- 15 proteção PG dos compostos de Fórmula XII sob condições adequadas e o composto desprotegido é, em seguida, feito reagir com cloreto de sulfamoíla, o qual está protegido com um grupo de proteção PG, de um modo preferido terc-butilaxicarbonila ou benzila, de Fórmula VIa, ou com o reagente de Fórmula VIb,

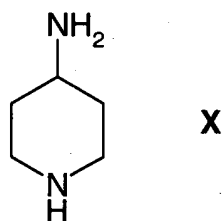


- 20 para dar um composto de fórmula XIII

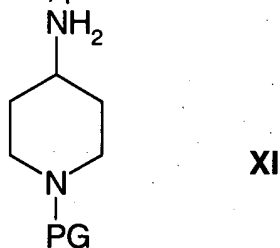


e a dissociação subsequente, sob condições adequadas, do grupo de proteção PG do produto intermediário obtido, conduz, em seguida, a compostos de Fórmula I em que R3 e R4 são ambos H. Se o grupo de proteção é terc-butiloxicarbonila, então a remoção do PG pode ser conseguida em condições ácidas, de um modo preferido, na presença de cloreto de hidrogênio. Se o grupo de proteção é benzila, então a remoção do PG pode ser conseguida por hidrogenação, de um modo preferido, na presença de hidrogênio e um catalisador, tal como Pd.

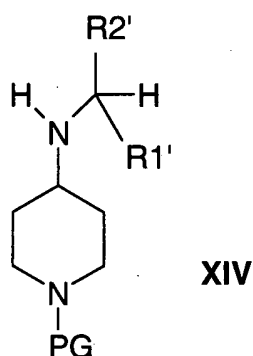
Em outra alternativa, os compostos de Fórmula I, em que R2 contém um espaçador metileno, CH₂, podem ser preparados fazendo reagir um composto de Fórmula X



com um agente de proteção PG, para dar um composto de fórmula XI



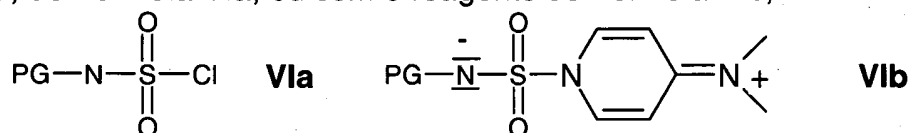
Os compostos de Fórmula XI são, depois, feitos reagir com uma cetona R2'-COR1', para dar compostos de Fórmula XIV,



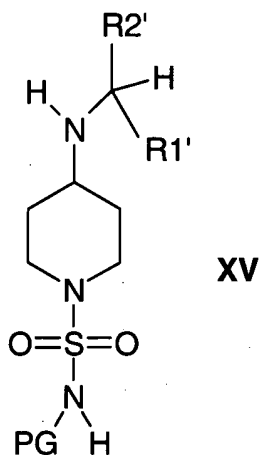
em que R1' é selecionado do grupo consistindo em: alquila; alquilenalcóxi; alquilenocloalquila; alquilenoarila; alquilenoarilenoalquila; alquilenoarileno-halogênio; alquilenoarilenoxialquila, alquilenoarilenodialquilamina; e alquilenoheteroarila não substituído ou substituído por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃;

em que R2' é selecionado do grupo consistindo em: alquila; cicloalquila; alquilenoarila, não substituído ou substituído, mas não substituído por furano ou furanila; alquilenalcóxi; e alquilenocloalquila;

O grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula XIV é, depois, dissociado sob condições adequadas e o composto desprotegido é, em seguida, feito reagir com cloreto de sulfamoíla, o qual está protegido com um grupo de proteção PG, de um modo preferido terc-butilaxicarbonila ou benzila, de Fórmula VIa, ou com o reagente de Fórmula VIb,



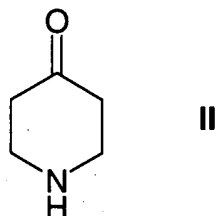
para dar um composto de fórmula XV



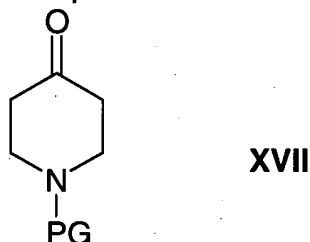
e a dissociação subsequente, sob condições adequadas, do grupo de

- proteção PG do produto intermediário obtido, conduz, em seguida, a compostos de Fórmula I em que R3 e R4 são ambos H. Se o grupo de proteção é terc-butiloxycarbonila, então a remoção do PG pode ser conseguida em condições ácidas, de um modo preferido, na presença de cloreto de hidrogênio. Se o grupo de proteção é benzila, então a remoção do PG pode ser conseguida por hidrogenação, de um modo preferido na presença de hidrogênio e um catalisador, tal como Pd.

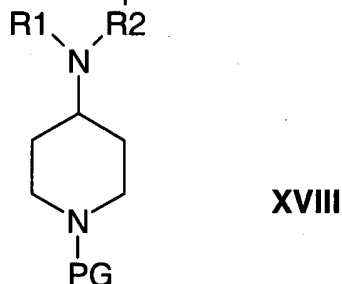
Os compostos de Fórmula I também podem ser preparados fazendo reagir um composto de Fórmula II



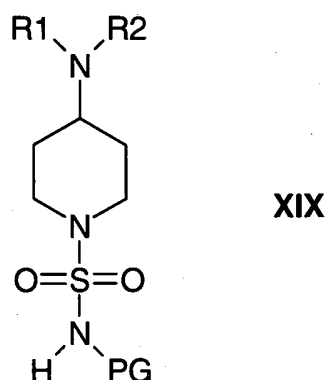
- 10 com um agente de proteção PG para dar um composto de fórmula XVII



Os compostos de Fórmula XVII são, depois, feitos reagir com uma amina NHR₁R₂ para dar compostos de Fórmula XVIII,



- O grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula XVIII é, em seguida, dissociado em condições adequadas e o composto desprotegido é, em seguida, feito reagir com sulfamida para dar compostos de Fórmula I ou com um composto de fórmula III para dar compostos de Fórmula I ou com um composto de fórmulas VIa ou VIb para dar um composto de fórmula XIX

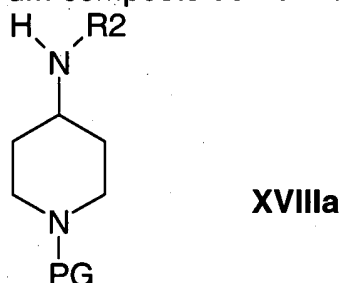


e a dissociação subsequente, sob condições adequadas, do grupo de proteção PG do produto intermediário obtido, conduz, em seguida, a compostos de Fórmula I. Se o grupo de proteção é terc-butiloxycarbonila, então a remoção do PG pode ser conseguida em condições ácidas, de um modo preferido, na presença de cloreto de hidrogênio. Se o grupo de

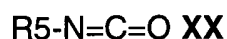
5 proteção é benzila, então a remoção do PG pode ser conseguida por hidrogenação, de um modo preferido, na presença de hidrogênio e um catalisador, tal como Pd.

Em outra modalidade os compostos de Fórmula I são

10 preparados fazendo reagir um composto de Fórmula XVIIIa em que R1 é H

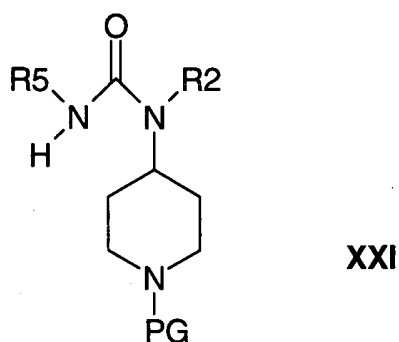


com um composto de fórmula XX

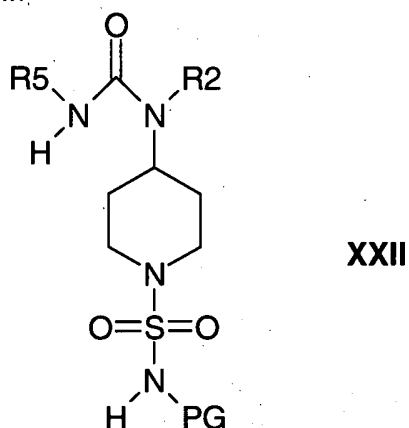


em que R5 é selecionado do grupo consistindo em: alquila; cicloalquila; arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; alquilenoarila não

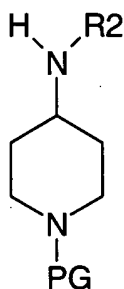
15 substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; e heteroarila; para dar um composto de fórmula XXI



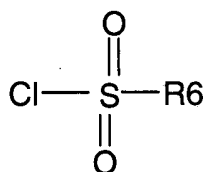
- O grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula XXI é, depois, dissociado sob condições adequadas e, em que o composto desprotegido é, em seguida, feito reagir com sulfamida para dar compostos de Fórmula I ou com um composto de fórmula III para dar compostos de
- 5 Fórmula I ou com um composto de fórmulas VIa ou VIb para dar um composto de fórmula XXII.



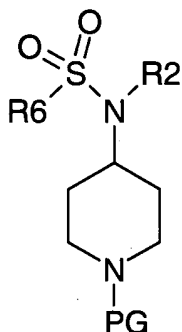
- e a dissociação subsequente, sob condições adequadas, do grupo de proteção PG do produto intermediário obtido, conduz, em seguida, a compostos de Fórmula I. Se o grupo de proteção é terc-butilaxicarbonila,
- 10 então a remoção do PG pode ser conseguida em condições ácidas, de um modo preferido, na presença de cloreto de hidrogênio. Se o grupo de proteção é benzila, então a remoção do PG pode ser conseguida por hidrogenação, de um modo preferido, na presença de hidrogênio e um catalisador, tal como Pd.
- 15 Os compostos de Fórmula I também podem ser alternativamente preparados fazendo reagir um composto de Fórmula XVIIIa em que R1 é H

**XVIIIa**

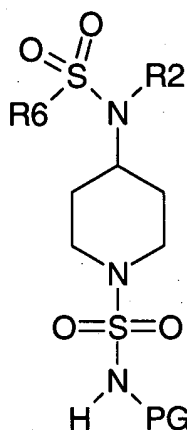
com um composto de fórmula XXIII

**XXIII**

em que R6 é selecionado do grupo consistindo em: alquila; arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; para dar um composto de fórmula XXIV

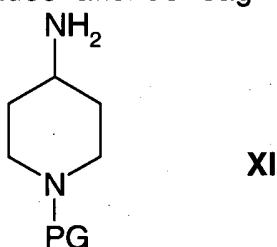
**XXIV**

- 5 O grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula XXIV é, em seguida, dissociado sob condições adequadas e em que o composto desprotegido é, em seguida, feito reagir com sulfamida para dar compostos de Fórmula I ou com um composto de fórmula III para dar compostos de Fórmula I ou com um composto de fórmulas VIa ou VIb para dar um
- 10 composto de fórmula XXV

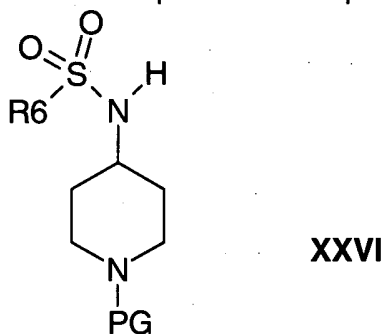
**XXV**

- e dissociando subsequente, sob condições adequadas, o grupo de proteção PG do produto intermediário obtido, para dar compostos de fórmula I. Se o grupo de proteção é terc-butiloxycarbonila, então a remoção do PG pode ser conseguida em condições ácidas, de um modo preferido, na presença de cloreto de hidrogênio. Se o grupo de proteção é benzila, então a remoção do PG pode ser conseguida por hidrogenação, de um modo preferido na presença de hidrogênio e um catalisador, tal como Pd.

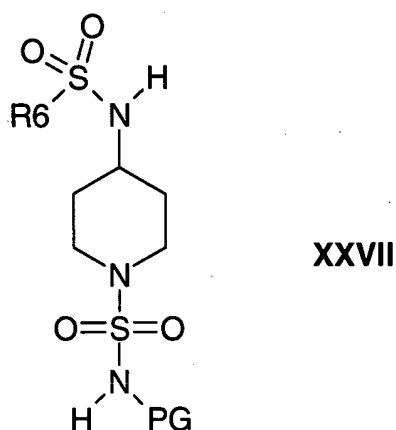
Em outra modalidade da presente invenção, os compostos de Fórmula I podem ser preparados fazendo reagir um composto de Fórmula XI



- 10 com um composto de fórmula XXIII para dar compostos de Fórmula XXVI

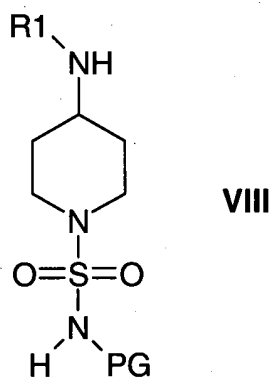


- O grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula XXVI é, depois, dissociado sob condições adequadas e em que o composto desprotegido é, em seguida, feito reagir com sulfamida para dar compostos de Fórmula I ou com um composto de fórmula III para dar compostos de Fórmula I ou com um composto de fórmulas VIa ou VIb para dar um composto de fórmula XXVII

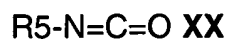


- e dissociando subsequenteemente, sob condições adequadas, o grupo de proteção PG do produto intermediário obtido, para dar compostos de fórmula I. Se o grupo de proteção é terc-butilaxicarbonila, então a remoção do PG pode ser conseguida em condições ácidas, de um modo preferido, na presença de cloreto de hidrogênio. Se o grupo de proteção é benzila, então a remoção do PG pode ser conseguida por hidrogenação, de um modo preferido na presença de hidrogênio e um catalisador, tal como Pd.

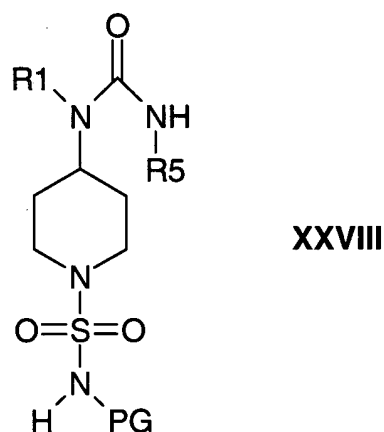
- Em outra modalidade da presente invenção, os compostos de Fórmula I podem ser preparados fazendo reagir um composto de Fórmula VIII



com compostos de fórmula XX

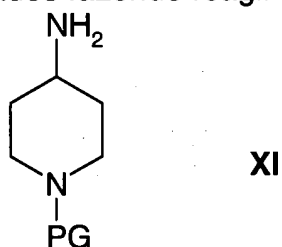


para dar compostos de Fórmula XXVIII

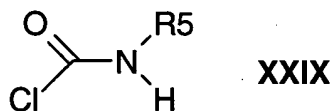


- O grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula XXVIII é, em seguida, dissociado sob condições adequadas para dar compostos de Fórmula I. Se o grupo de proteção é terc-butilaxicarbonila, então a remoção do PG pode ser conseguida em condições ácidas, de um modo preferido na presença de cloreto de hidrogênio. Se o grupo de proteção é benzila, então a remoção do PG pode ser conseguida por hidrogenação, de um modo preferido, na presença de hidrogênio e um catalisador, tal como Pd.
- 5

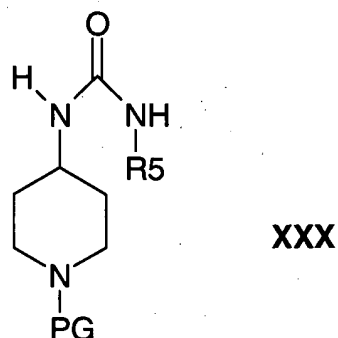
Em outra modalidade da presente invenção, os compostos de Fórmula I podem ser preparados fazendo reagir um composto de Fórmula XI



- 10 com compostos de fórmula XXIX

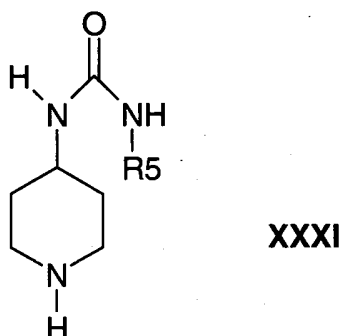


para dar compostos de Fórmula XXX

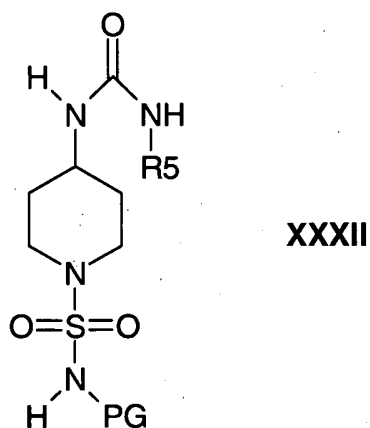


O grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula XXX é,

depois, dissociado sob condições adequadas para dar compostos de Fórmula XXXI



- Além disso, o composto de Fórmula XXXI é, em seguida, feito reagir com cloreto de sulfamoila de Fórmula III para dar compostos de
- 5 Fórmula I, ou o composto de Fórmula XXXI é, em seguida, feito reagir com um composto de Fórmulas VIa ou VIb para dar um composto de Fórmula XXXII



- O grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula XXXII é, depois, dissociado sob condições adequadas para dar compostos de
- 10 Fórmula I. Se o grupo de proteção é terc-butilaxicarbonila, então a remoção do PG pode ser conseguida em condições ácidas, de um modo preferido, na presença de cloreto de hidrogênio. Se o grupo de proteção é benzila, então a remoção do PG pode ser conseguida por hidrogenação, de um modo preferido, na presença de hidrogênio e um catalisador, tal como Pd.
- 15 Se desejado, as bases livres resultantes dos compostos de Fórmula I, independentemente do seu padrão de substituição em R3 e R4, podem ser convertidas nos seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis, ou os sais de adição de ácido resultantes dos compostos de

Fórmula I, independentemente do seu padrão de substituição em R3 e R4, podem ser convertidos nas bases livres de Fórmula I.

Ainda em outro aspecto, a presente invenção também refere-se a um método de tratamento ou prevenção de glaucoma, epilepsia, distúrbios bipolares, enxaqueca, dor neuropática, obesidade, diabetes tipo II, síndrome metabólica, dependência de álcool e/ou câncer e as suas doenças ou patologias concomitantes e/ou secundárias em mamíferos e seres humanos, compreendendo administrar a um indivíduo necessitado daquele uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula geral I ou seus sais de adição de ácido fisiologicamente compatíveis.

Obesidade, de acordo com a presente invenção, destina-se a compreender qualquer aumento na gordura corporal que resulte em um peso corporal aumentado, compreendendo como uma alternativa preferida, mas não limitativa, a definição médica de obesidade. Assim, a invenção também refere-se à perda de peso não médica, tal como a perda de peso cosmética e inclui o melhoramento geral da aparência corporal. Além disso, o termo obesidade também pretende compreender a obesidade induzida por fármacos e/ou a obesidade juvenil.

As doenças concomitantes de obesidade e as suas doenças ou patologias concomitantes e/ou secundárias em mamíferos e seres humanos, de acordo com a invenção, incluem, em particular, a síndrome metabólica e/ou síndrome X e doenças cardiovasculares.

O termo "síndrome metabólica", como utilizado neste pedido destina-se a abranger um complexo de quadros clínicos o qual - além da obesidade central - compreende principalmente a hipertensão, em particular hipertensão arterial; resistência à insulina, em particular, diabetes mellitus tipo II; intolerância à glicose; dislipoproteinemia, em particular, como hipertrigliceridemia, acompanhada de dislipoproteinemia ocorrendo com colesterol HDL reduzido e também hiperuricemia, que pode conduzir à gota. Segundo informação da Associação Americana Cardíaca, a síndrome metabólica está intimamente ligada à resistência à insulina. Algumas pessoas estão geneticamente predispostas à resistência à insulina. Fatores adquiridos, tais como

gordura corporal em excesso e inatividade física, podem fazer surgir a resistência à insulina e a síndrome metabólica nestas pessoas. A maior parte das pessoas com resistência à insulina têm obesidade central. Os mecanismos biológicos ao nível molecular entre a resistência à insulina e os fatores de

5 risco metabólico não são totalmente compreendidos e parecem ser complexos. Um grupo de pessoas em risco de desenvolver síndrome metabólica são aquelas com diabetes que têm uma deficiência na ação de insulina e não podem manter um nível apropriado de glicose no seu sangue. Um outro

10 é o das pessoas, principalmente aquelas com tensão arterial elevada, que são não diabéticas e insulino-resistentes, mas que compensam através da segregação de grandes quantidades de insulina. Esta patologia é conhecida como hiperinsulinemia. Um terceiro grupo é o dos sobreviventes de ataque cardíaco os quais, contrariamente aos hipertensos, têm hiperinsulinemia sem ter níveis anormais de glicose. A síndrome metabólica tem-se tornado

15 cada vez mais freqüente em países mais desenvolvidos como os Estados Unidos, onde se estima que cerca de 20-25 por cento dos adultos dos EUA sofram da mesma. Não existem critérios bem aceitos para diagnosticar a síndrome metabólica.

Os critérios propostos pelo Terceiro Relatório do Painel de Peritos do Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol (NCEP) em relação à Detecção, Avaliação e Tratamento de Níveis Elevados de Colesterol em Adultos (Painel de Tratamento de Adultos III) são os mais correntes e largamente utilizados. De acordo com os critérios do ATP III, a síndrome metabólica é identificada pela presença de três ou mais destes componentes:

- 25
- Obesidade central como medida pelo perímetro da cintura (Homens - Maior do que 100 cm (40 polegadas); Mulheres - Maior do que 87,4 cm (35 polegadas).
 - Triglicéridos no sangue em jejum maior do que ou igual a 150 mg/dL.
 - Colesterol HDL no sangue (Homens - Menos do que 40 mg/dL; Mulheres - Menos do que 50 mg/dL)
- 30
- Tensão arterial maior ou igual a 130/85 mmHg.
 - Glicose em jejum maior ou igual a 110 mg/dL.

O termo "síndrome X" está intimamente relacionado com o termo "síndrome metabólica" e é habitualmente suposto denominar a doença ou patologia idêntica. No entanto, de acordo com informação da Associação Americana Cardíaca, o termo "Síndrome X" refere-se adicionalmente a uma patologia cardíaca em que estão presentes dor no peito e alterações electrocardiográficas que sugerem doença cardíaca isquémica, mas onde não estão presentes nenhuma observações angiográficas de doença coronária. Os doentes com síndrome cardíaca X também têm por vezes anormalidades nos lípidos.

O termo "doenças cardiovasculares" em conjunto com obesidade é geralmente compreendido como significando doença cardíaca coronária, a qual pode levar a insuficiência cardíaca, doenças cerebrovasculares, as quais podem ser acompanhadas, por exemplo, de um risco acrescido de acidentes vasculares cerebrais e doença arterial oclusiva periférica.

Devido às suas propriedades inerentes é, também, esperado que os compostos de Fórmula geral I ou os seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis sejam úteis no tratamento de patologias ou doenças diabéticas que não estão relacionadas com a obesidade. Estas patologias ou doenças diabéticas compreendem por exemplo diabetes mellitus tipo II, neuropatia diabética, retinopatia diabética, nefropatia diabética, microangiopatia diabética ou macroangiopatia diabética.

Outras doenças concomitantes e/ou secundárias à obesidade podem ser doenças da vesícula biliar, tal como formação de cálculos biliares, síndrome da apnéia do sono, complicações ortopédicas, tal como osteoartrite, e distúrbios psicossociais.

Os compostos de Fórmula geral I são, ainda, considerados úteis como anticonvulsivos, para a profilaxia ou tratamento de epilepsia em mamíferos e seres humanos.

Os compostos de Fórmula geral I de acordo com a invenção são inibidores de anidrases carbônicas de mamíferos, em particular das isoenzimas de anidrase carbônica humana de subtipos II e/ou V (= hCA II e/ou hCA V).

Métodos de Ensaio Farmacológicos

Os números dos exemplos citados nos métodos de ensaio farmacológicos referem-se aos exemplos de preparação descritos mais à frente.

5 1. Inibição *in vitro* da isoenzima II da anidrase carbônica humana (hCA II)

Os compostos de ensaio de Fórmula geral I em microplacas de 96 cavidades, foram diluídos com água bidestilada utilizando uma pipeta automática (CyBiWell®). Das várias placas de diluição foram transferidas alíquotas de 20 µL para placas de ensaio pretas de 96 cavidades com uma
 10 estação de pipetagem (Tecan Genesis®). Em um segundo etapa foram adicionados 148 µL de tampão de fosfato de potássio (20 mM, pH 7,4) e, como, uma terceira etapa foram incubados 20 µL de solução de enzima (isoenzima II de anidrase carbônica humana de eritrócitos 1 µM (Sigma-Aldrich), dissolvida em tampão de fosfato de potássio), durante 60 min à temperatura ambi-
 15 ente e o sinal de fluorescência (leitor de fluorescência Tecan Ultra®; comprimento de onda de excitação: 280 nm; comprimento de onda de emissão: 465 nm) lido no final do período de pré-incubação (FLU-1). Após o período de pré-incubação foram adicionados 20 µL de solução aquosa de dansilamida (dansilamida 1 mM (Sigma-Aldrich), dissolvida em ácido clorídrico) e o
 20 sinal de fluorescência foi lido a cada 10 min, durante um período de 60 min, a 37°C. Para o cálculo foram utilizados os dados de fluorescência do tempo 60 min (FLU-2). O volume total da mistura de ensaio foi de 208 µL. A concentração final de anidrase carbônica II foi de 10^{-7} M/L, de dansilamida $2,25 \times 10^{-6}$ e de compostos desde 10^{-8} M/L a 10^{-5} M/L. A concentração final de
 25 DMSO, como solvente do composto, foi de 0,1 mM. Cada microplaca também continha brancos sem composto e enzima, controles sem composto e etoxzolamida (concentração final 5×10^{-8} M/L). Todos os dados refletem medições simples. Os dados foram expressados como % de inibição após cálculo pela fórmula:

$$30 \quad \% \text{ inibição} = 100((1 - (\text{FLU-2}_{\text{comp}} - \text{FLU-2}_{\text{branco}} - \text{FLU-1}_{\text{comp}} + \text{FLU-1}_{\text{branco}})) / (\text{FLU-2}_{\text{controle}} - \text{FLU-2}_{\text{branco}} - \text{FLU-1}_{\text{controle}} - \text{FLU-1}_{\text{branco}}))$$

Os dados de % de inibição para cada composto e as respectivas

concentrações finais foram utilizados para o cálculo das IC₅₀ utilizando o software Prism 4. Os valores da ação de concentração foram calculados aplicando o algoritmo Prism para regressão não linear (ajuste de curva): dose-resposta sigmóide com declive variável e as restrições: máximo: 100 e mínimo 0.

Neste modelo de ensaio, as substâncias de ensaio de Fórmula geral I listadas no Quadro 1 exibiram os valores de IC₅₀ dados abaixo:

Quadro 1: efeito de inibição da hCA II pelas substâncias de ensaio in vitro

Nº Exemplo	IC ₅₀ [µM]
9	7,2
10	7,3
11	6,5
28	6,6

2. Ensaio de ingestão aguda de alimentos *in vivo* em ratinhos

Os estudos foram realizados em ratinhos C57Bl/6 macho ou fêmea (n=8-12 por grupo). Os ratinhos foram mantidos em um ciclo de 12/12 h de iluminação/escuridão invertido (luzes ligadas as 22:00). Foram-lhes fornecidos alimento (dieta de elevado valor calórico) e água *ad libitum*. A ingestão de comida e o consumo de água foram medidos diariamente. O composto de ensaio de Fórmula geral I foi suspenso em metilcelulose a 1% em água e 2% (v/v) de Poloxâmero 188 (Lutrol F68®) e administrado por sonda esofágica oral a uma dose de 100 mg/kg/dia. Metade da dose foi administrada às 7,00-9,00 h; a metade remanescente da dose foi administrada entre as 15,00-15,30 h.

No modelo de ensaio descrito acima, as substâncias de ensaio provocaram uma diminuição na ingestão de alimentos pelo animal em 24 h relativamente às percentagens de ingestão de alimentos quando comparadas com o controle como indicado no Quadro 2 a seguir.

Quadro 2: influência das substâncias de ensaio na ingestão de alimentos

Nº Exemplo	ingestão de alimentos [% do controle]
1	83
17	84
19	93
26	63

A presente invenção proporciona ainda uma composição farmacêutica ou medicamento compreendendo uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de Fórmula geral I ou dos seus sais de adição de ácido fisiologicamente compatíveis e compreendendo ainda auxiliares e/ou veículos farmacêuticamente aceitáveis convencionais.

Os auxiliares e/ou veículos farmacêuticamente adequados são bem conhecidos na técnica e incluem amido, manitol, lactose, estearato de magnésio, sacarina de sódio, talco, celulose, glicose, sacarose (ou outro açúcar), carbonato de magnésio, gelatina, óleo, álcool, detergentes, emulsificantes ou água (de um modo preferido, estéril) de pureza farmacêutica. A composição pode ser uma preparação misturada de uma composição ou pode ser uma preparação de associação para utilização (incluindo administração) simultânea, separada ou sequencial. Os compostos de acordo com a invenção ou os seus sais de adição de ácido fisiologicamente compatíveis para utilização nas indicações supramencionadas podem ser administrados por qualquer método conveniente, por exemplo, por administração oral (incluindo por inalação), parentérica, via mucosa (por exemplo bucal, sublingual, nasal), retal ou transdérmica e as composições adaptadas de modo adequado. Para administração oral, os compostos podem ser formulados com líquidos ou sólidos, por exemplo, soluções, xaropes, suspensões ou emulsões, comprimidos, cápsulas e péletes. Uma formulação líquida consistirá geralmente em uma suspensão ou solução do composto ou de um sal fisiologicamente aceitável em um veículo(s) líquido aquoso ou não aquoso adequado por exemplo, água, etanol, glicerina, polietilenoglicol ou um óleo.

A formulação também pode conter um agente de suspensão,

- conservante, aromatizante ou corante. A composição na forma de um comprimido pode ser preparada utilizando quaisquer veículo(s) farmacêutico(s) adequado(s) rotineiramente utilizados para preparar formulações sólidas. Exemplos de tais veículos incluem estearato de magnésio, amido, lactose, sacarose e celulose microcristalina. A composição na forma de uma cápsula pode ser preparada utilizando processos de encapsulação de rotina. Por exemplo podem ser preparados pós, granulados ou péletes contendo o ingrediente ativo, utilizando veículos correntes e, depois, introduzidos em uma cápsula de gelatina dura; alternativamente pode ser preparada uma dispersão ou suspensão utilizando quaisquer veículo(s) farmacêutico(s) adequado(s), por exemplo gomas aquosas, celulosas, silicatos ou óleos e a dispersão ou suspensão depois introduzida em uma cápsula de gelatina mole. As composições para administração oral podem ser concebidas para proteger o ingrediente ativo contra a degradação à medida que ele passa através do aparelho digestivo, por exemplo por um revestimento exterior da formulação em um comprimido ou cápsula. As composições parentéricas típicas consistem de uma solução ou suspensão do composto ou dos sais de adição de ácido fisiologicamente compatíveis em um veículo aquoso ou não aquoso estéril ou em um óleo parentericamente aceitável, por exemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, óleo de amendoim ou óleo de sésamo. Alternativamente, a solução pode ser liofilizada e depois reconstituída com um solvente adequado imediatamente antes da administração. As composições para administração nasal ou oral podem ser convenientemente formuladas como aerossóis, gotas, géis e pós.
- 25 As formulações de aerossol compreendem tipicamente uma solução ou suspensão fina da substância ativa em um solvente aquoso ou não aquoso fisiologicamente aceitável e são geralmente apresentadas em quantidades únicas ou de dose múltipla na forma estéril em um recipiente selado, o qual pode tomar a forma de um cartucho ou recarga para utilização com um dispositivo atomizador. Alternativamente, o recipiente selado pode ser
- 30 um dispositivo de distribuição unitária, tais como um inalador nasal de dose única ou um distribuidor de aerossol munido com uma válvula doseadora

que se destina a destruição uma vez consumido o conteúdo do recipiente. Quando a forma de dosagem compreende um distribuidor de aerossol, este conterá um propulsor farmaceuticamente aceitável. As formas de dosagem de aerossol também podem tomar a forma de um atomizador de bomba. As

5 composições adequadas para administração bucal ou sublingual incluem comprimidos, rebuçados e péletes, em que o ingrediente ativo é formulado com um veículo, tais como açúcar e goma arábica, tragacanto ou gelatina e glicerina. As composições para administração retal ou vaginal estão convenientemente na forma de supositórios (contendo uma base convencional

10 para supositórios, tal como manteiga de cacau), pessários, comprimidos vaginais, espumas ou enemas. As composições adequadas para administração transdérmica incluem pomadas, géis, adesivos e injeções incluindo injeções em pó. Convenientemente, a composição está na forma de dose unitária tal como um comprimido, cápsula ou ampola. As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são úteis na prevenção e/ou tratamento de

15 obesidade, doenças concomitantes e/ou secundárias da obesidade; outra perda de peso médica e perda de peso não médica relacionada; e/ou patologias ou doenças diabéticas.

Os compostos da presente invenção e os seus sais de adição de

20 ácido fisiologicamente compatíveis são geralmente administrados como composições farmacêuticas, as quais são formas de realização importantes e novas da invenção devido à presença dos compostos aqui descritos. Em formas de realização da invenção é proporcionada uma embalagem ou kit farmacêutico compreendendo um ou mais recipiente(s) cheios com um ou

25 mais dos ingredientes de uma composição farmacêutica da invenção. Podem estar associados a tais recipiente(s) vários materiais escritos, tais como instruções de utilização, ou uma nota na forma prescrita por uma entidade governamental que regula a fabricação, utilização ou venda de produtos farmacêuticos, nota essa que reflete a aprovação pela entidade da fabricação, utilização ou venda para administração humana ou veterinária.

30

Ainda um outro aspecto da invenção proporciona um processo para a fabricação de uma composição farmacêutica como descrita acima. A

fabricação pode ser realizado por técnicas correntes bem conhecidas na técnica e envolve a combinação de um composto de acordo com a invenção e de auxiliares e/ou veículos farmaceuticamente aceitáveis. A composição pode estar em qualquer forma incluindo um comprimido, um líquido, uma cápsula, e um pó ou na forma de um produto alimentar, por exemplo um alimento funcional. No último caso o próprio produto alimentar pode atuar como o veículo farmaceuticamente aceitável.

O composto ou composição é, de um modo preferido, administrado a um doente necessitado daquele e em uma quantidade suficiente para prevenir e/ou tratar os sintomas da patologia, distúrbio ou doença. Para todos os aspectos da invenção, em particular para os clínicos, a administração de um composto ou composição tem um regime de dosagem que será determinado, em última análise, pelo médico assistente e que terá em consideração fatores, tais como o composto a ser utilizado, o tipo de animal, idade, peso, gravidade dos sintomas, método de administração, reações adversas e/ou outras contra-indicações. As faixas de dosagem específicas definidas podem ser determinadas por ensaios clínicos de concepção corrente com monitorização completa da evolução e recuperação do doente. Tais ensaios podem utilizar uma concepção de dose incremental, utilizando uma pequena percentagem da dose máxima tolerada em animais como a dose inicial em seres humanos. Os compostos fisiologicamente aceitáveis da invenção serão normalmente administrados em um regime de dose diária (para um doente adulto) de, por exemplo, uma dose oral entre 1 mg e 2000 mg, de um modo preferido, entre 30 mg e 1000 mg, por exemplo entre 10 e 250 mg ou uma dose intravenosa, subcutânea ou intramuscular entre 0,1 mg e 100 mg, de um modo preferido entre 0,1 mg e 50 mg, por exemplo entre 1 e 25 mg do composto da Fórmula geral I ou de um seu sal fisiologicamente aceitável calculado como a base livre, sendo o composto administrado 1 a 4 vezes por dia. O composto utilizado de acordo com a invenção também pode ser administrado a crianças ou jovens, embora nestes casos os regimes de dosagem individuais terão de ser cuidadosamente ajustados pelo médico e compreenderão, geralmente, doses menores do que as administradas a a-

dultos.

De modo adequado os compostos serão administrados, durante um período de terapia contínua, por exemplo, durante, pelo menos, uma semana, mas geralmente, durante um período mais prolongado de várias
 5 semanas até vários meses. A invenção também proporciona um método cosmético (não terapêutico) para manter um dado peso ou para a perda de peso cosmética, em que o método compreende a administração de um composto de acordo com os outros aspectos da invenção, de um modo preferido, em combinação com um veículo ou diluente farmacologicamente aceitá-
 10 vel.

O composto ou composição é de um modo preferido administrado a um indivíduo necessitado ou em desiderato daquele e em uma quantidade suficiente para manter um dado peso ou para perda de peso cosmética.

15 Ainda em um outro aspecto, os compostos de Fórmula geral I e os seus sais de adição de ácido fisiologicamente compatíveis podem ser favoravelmente administrados em combinação com um ou mais agentes ativos (como uma composição farmacêutica de associação) selecionados de antidiabéticos; agentes antiobesidade ou reguladores do apetite; agentes
 20 ativos cardiovasculares, em particular anti-hipertensivos; diuréticos; agentes ativos que alteram os níveis de lípidos, em particular agentes de redução de lípidos; e ingredientes ativos para o tratamento e/ou prevenção de complicações provocadas pela diabetes ou associadas à diabetes.

Os antidiabéticos adequados compreendem por exemplo insulinas, amilina, derivados de GLP-1 e GLP-2 tal como, por exemplo, os descritos no documento WO 98/08871 e ingredientes ativos hipoglicêmicos oralmente ativos. Os ingredientes ativos hipoglicêmicos oralmente ativos compreendem, de um modo preferido, sulfoniluréias, por exemplo tolbutamida, glibenclamida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisoxepida, glibomurida ou
 25 gliclazida; biguanidas, por exemplo metformina; meglitinidas, por exemplo repaglinida; agonistas adrenérgicos beta3; oxadiazolidinodionas; inibidores da glicosidase por exemplo inibidores da alfa-glicosidase tais como miglitol
 30

ou acarbose; antagonistas do receptor de glucagon, agonistas de GLP-1, abridores de canal de potássio como diazóxido ou os descritos nos documentos WO 97/26265 ou WO 99/03861; antagonistas/agonistas inversos de CB-1 (receptor de canabinóide-1); sensibilizadores de insulina como tiazolidinodionas, por exemplo troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona ou os compostos descritos no documento WO 97/41097, em particular 5-[[4-[(3,4-diidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetóxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinodiona; ativadores da cinase do receptor de insulina; inibidores das enzimas do fígado envolvidas na estimulação da glucogénese e/ou glicogenólise, por exemplo, inibidores da glicogênio-fosforilase; e moduladores da captação de glicose e excreção de glicose.

Os agentes antiobesidade ou reguladores do apetite adequados compreendem um ou mais de um inibidor do transportador de 5-HT (serotonina), um inibidor do transportador de NE (norepinefrina), um antagonista/agonista inverso de CB-1 (receptor de canabinóide-1), um anticorpo de grelina, um antagonista de grelina, um antagonista/agonista inverso de H3 (histamina H3), um antagonista de MCH1R (hormônio de concentração de melanina 1R), um agonista/antagonista de MCH2R (hormônio de concentração de melanina 2R), um antagonista de NPY1 (neuropeptídeo Y Y1), um agonista de NPY2 (neuropeptídeo Y Y2), um antagonista de NPY5 (neuropeptídeo Y Y5), leptina, um derivado de leptina, um antagonista de opiáceos, um antagonista de orexina, um agonista de BRS3 (receptor de bombesina de subtipo 3), um agonista de CCK-A (colecistocinina-A), um CNTF (fator ciliar neurotrófico), um derivado de CNTF, um agonista de GHS (receptor de secretagogos do hormônio de crescimento), um agonista de SHT2c (receptor de serotonina 2c), um agonista de Mc3r (receptor de melanocortina 3), um agonista de Mc4r (receptor de melanocortina 4), um inibidor de recaptação de monoamina, um inibidor de recaptação de serotonina, um agonista de GLP-1 (peptídeo 1 de tipo glucagon), topiramato, composto 57 da phyto-
pharm, um inibidor de ACC2 (acetil-CoA carboxilase-2), um agonista adrenérgico beta3, um inibidor de DGAT1 (diacilglicerol-aciltransferase 1), um inibidor de DGAT2 (diacilglicerol-aciltransferase 2), um inibidor de FAS (áci-

do graxo-sintase), um inibidor de PDE (fosfodiesterase), um agonista do hormônio tireoideia B, um ativador de UCP-1 (proteína 1 não combinante), 2 ou 3, um acil-estrogênio, um antagonista de glicocorticóides, um inibidor de 11 HSD-1 (11-beta-hidroxiesteróide-desidrogenase de tipo 1), um inibidor de SCD-1 (estearoil-CoA-dessaturase-1), um inibidor de dipeptidil-peptidase IV (DP-IV), um inibidor de lipase, um inibidor do transportador de ácidos graxos, um inibidor do transportador de dicarboxilato, um inibidor do transportador de glicose, um inibidor do transportador de fosfato e os seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis.

Os agentes reguladores do apetite adequados (supressores de apetite) compreendem sibutramina ou os metabolitos ativos mono- e bis-desmetilados da sibutramina; fenfluramina ou dexfenfluramina; mazindol, dietilpropion ou fentermina; leptina ou leptina modificada; dexanfetamina e anfetamina.

Os inibidores de lipase adequados compreendem orlistato, panclicinas, inibidores de lipase isolados de microorganismos tais como lipestatina (de *Streptomyces toxytricini*), ebelactona B (de *Streptomyces aburavienensis*), derivados sintéticos destes compostos; derivados de 2-óxi-4H-3,1-benzoxazin-4-ona como ATL-962 de Alizyme ou compostos estruturalmente relacionados; derivados de 2-amino-4H-3,1-benzoxazin-4-ona ou extratos vegetais que se sabe possuírem atividade inibidora de lipase, por exemplo extratos de *Alpinia officinarum* ou compostos isolados de tais extratos como o éter 3-metílico de galangina (de *A. officinarum*);

Os antagonistas de canabinóides CB₁ adequados incluem rimonabante, SLV319, SR147778 e CP-945598.

Os agentes ativos cardiovasculares adequados compreendem antagonistas do receptor de angiotensina II, por exemplo abitesartan, benziprilosartan, candesartan, elisartan, embusartan, enoltasosartan, eprosartan, fonsartan, forasartan, glicil-losartan, irbesartan, isoteolina, losartan, milfasartan, olmesartan, opomisartan, prazosartan, ripisartan, saprisartan, saralasina, sarmesina, tasosartan, telmisartan, valsartan, zolasartan; Kissei KRH-94, Lusofarmaco LR-B/057, Lusofarmaco LR-B/081, Lusofarmaco LR B/087, Se-

arle SC-52458, Sankyo CS-866, Takeda TAK-536, Uriach UR-7247, A-81282, A-81988, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, CGP-38560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, GA-0056, E-4177, EMD-66397, EMD-73495, EXP-063, EXP-929, EXP-3174, EXP-6155, EXP-6803, EXP-7711, EXP-9270, FK-739, HN-65021, HR-720, ICI-D6888, ICI-D7155, ICI-D8731, KRI-1177, KT3-671, KW-3433, L-158809, L-158978, L-159282, L-159689, L-159874, L-161177, L-162154, L-162234, L-162441, L-163007, L-163017, LY-235656, LY-285434, LY-301875, LY-302289, LY-315995, ME-3221, PD-123177, PD-123319, PD-150304, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, S-8307, S-8308, SL-91.0102, U-96849, U-97018, UP-269-6, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, WK-1360, X-6803, XH-148, XR-510, YM-358, YM-31472, ZD-6888, ZD-7155 e ZD-8731 ou quaisquer sais, solvatos, pró-fármacos ou ésteres fisiologicamente compatíveis destes; daglutril; antagonistas não seletivos do receptor alfa-adrenérgico, por exemplo tolazolina ou fenoxibenzamina; antagonistas seletivos do receptor alfa-adrenérgico, por exemplo doxazosina, prazosina, terazosina ou urapidil; antagonistas do receptor beta-adrenérgico, por exemplo acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, bupranolol, carazolol, carteolol, celiprolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol e timolol; antagonistas mistos dos receptores alfa- e beta-adrenérgicos, por exemplo carvedilol ou labetolol; bloqueadores de gânglios, por exemplo reserpina ou guanetidina; agonistas do receptor alfa2-adrenérgico (incluindo agonistas do receptor alfa2-adrenérgico de atuação central), por exemplo clonidina, guanfacina, guanabenz, metildopa e moxonidina; inibidores de renina, por exemplo aliscireno; inibidores de ACE, por exemplo benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, quinapril, perindopril, ramipril, espirapril ou trandolapril; antagonistas mistos ou seletivos do receptor de endotelina por exemplo atrasentano, bosentano, clazosentano, darusentano, sitaxsentano, tezosentano, BMS-193884 ou J-104132; vasodilatadores diretos, por exemplo diazóxido, dihidralazina, hidralazina ou minoxidil; inibidores mistos de ACE/NEP, por

exemplo omapatrilato; inibidores de ECE, por exemplo FR-901533; PD-069185; CGS-26303; CGS-34043; CGS-35066; CGS-30084; CGS-35066; SM-19712; Ro0677447; inibidores seletivos de NEP; antagonistas de vasopressina, antagonistas do receptor de aldosterona, por exemplo eplerenona
 5 ou espironolactona; vacina de angiotensina; e antagonistas do receptor de urotensina II.

Os diuréticos adequados compreendem diuréticos de tiazida, por exemplo altiazida, bemetizida, bendroflumetiazida, benzil-hidroclorotiazida, benzotiazida, butiazida, clorotiazida, ciclotiazida, hidroclorotiazida, hidroflu-
 10 metiazida, meticlotiazida, paraflutizida, politiazida, teclotiazida, triclormetiazida; diuréticos análogos de tiazida, por exemplo cloramínofenamida, clortalidona, clofenamida, clopamida, clorexolona, fenquizona, indapamida, mefrusida, metolazona, quinetazona, tripamida, xipamida; diuréticos de loop, por exemplo azosemida, bumetanida, furosemida, piretanida, torsemida; diuréticos
 15 poupadores de potássio, por exemplo amilorida, canrenoato de potássio, espironolactona, triamtereno ou quaisquer tautômeros, sais, solvatos, pró-fármacos ou ésteres fisiologicamente compatíveis de qualquer diurético supramencionado.

Os agentes ativos adequados que alteram os níveis de lípidos
 20 compreendem compostos que alteram o metabolismo de lípidos, tais como ingredientes ativos anti-hiperlipidêmicos e ingrediente ativos antilipidêmicos como os inibidores da HMGCoA-redutase, por exemplo atorvastatina, berivastatina, cerivastatina, crilvastatina, fluvastatina, glenvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina ou
 25 quaisquer sais, solvatos, pró-fármacos ou os seus ésteres fisiologicamente compatíveis; inibidores do transporte de colesterol/captação de colesterol; inibidores da reabsorção de ácidos biliares ou inibidores da proteína de transferência de triglicéridos microssomais (MTP); compostos que reduzem a ingestão de alimentos, agonistas de PPAR (= receptores ativados por proli-
 30 feradores de peroxissomas) e RXR e agentes ativos que atuam no canal de potássio dependente de ATP das células beta; ácidos fibrícos, por exemplo bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, fenofibrato ou gemfibrozil; colestiramina,

colestipol, probucol, ezetimibe e dextrotiroxina; inibidor da HMGCoA-sintase, um inibidor da absorção de colesterol, um inibidor da acil coenzima A-colesterol acil-transferase (ACAT), um inibidor da proteína de transferência do éster de colesterilo (CETP), um inibidor da esqualeno-sintetase, um anti-oxidante, um agonista de PPAR α , um modulador do receptor de FXR, um agonista do receptor de LXR, um inibidor da síntese de lipoproteína, um inibidor do sistema de renina-angiotensina, um inibidor do transporte de triglicéridos microssomais, um inibidor da reabsorção de ácidos biliares, um agonista de PEAR8, um inibidor da síntese de triglicéridos, um modulador da transcrição, um inibidor da esqualeno-epoxidase, um indutor do receptor de lipoproteína de baixa densidade, um inibidor da agregação de plaquetas, um inibidor de 5-LO ou FLAP, um agonista parcial de PPAR δ e niacina ou um agonista do receptor de niacina e os seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis.

Outros agentes ativos que podem ser adequados para utilização em combinação com o composto de Fórmula geral I, de acordo com a presente invenção, podem ser selecionados do grupo consistindo em agonistas de CART, antagonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, antagonistas de CRF BP, agonistas de urocortina, agonistas de beta 3, agonistas de MSH (hormônio estimulador de melanócitos), inibidores da recaptação de serotonina, inibidores mistos da recaptação de serotonina e noradrenalina, moduladores de 5HT, inibidores de MAO, antagonistas de galanina, hormônio de crescimento, compostos de libertação do hormônio de crescimento, agonistas de TRH, moduladores das proteínas 2 ou 3 não combinantes, agonistas de leptina, agonistas de dopamina (bromocriptina, doprexina), moduladores de RXR, agonistas de hCNTF e agonistas de TR-beta.

As composições farmacêuticas de associação preferidas, de acordo com a invenção compreendem associações de, pelo menos, um composto de Fórmula geral I e, pelo menos, uma biguanida; pelo menos, um composto de Fórmula geral I e, pelo menos, um ácido fólico; pelo menos, um composto de Fórmula geral I e, pelo menos, um inibidor da HMGCoA-redutase; e pelo menos um composto de Fórmula geral I e, pelo menos, um

sensibilizador de insulina.

Os compostos de Fórmula geral I preferidos para combinação com um ou mais dos agentes ativos supramencionados são amida do ácido 4-fenil-piperazina-1-sulfônico; amida do ácido 4-(2-cloro-fenil)-piperazina-1-sulfônico; amida do ácido 4-(2-metóxi-fenil)-piperazina-1-sulfônico; amida do ácido 4-piridin-4-il-piperazina-1-sulfônico; amida do ácido 4-pirimidin-2-il-piperazina-1-sulfônico; amida do ácido 4-(4-flúor-fenil)-piperazina-1-sulfônico; amida do ácido 4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-sulfônico e/ou amida do ácido 4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina-1-sulfônico.

A metformina é a biguanida preferida para combinação com, pelo menos, um composto de Fórmula geral I.

Os ácidos fibricos preferidos para combinação com pelo menos um composto de Fórmula geral I são bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, fenofibrato e/ou gemfibrozil. O fenofibrato é muito preferido.

Os inibidores da HMGCoA-redutase preferidos para combinação com pelo menos um composto de Fórmula geral I são atorvastatina, berivastatina, cerivastatina, crilvastatina, fluvastatina, glenvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e/ou simvastatina ou quaisquer sais, solvatos, pró-fármacos ou ésteres fisiologicamente compatíveis destes. Os muito preferidos são simvastatina, lovastatina e/ou pravastatina.

Os sensibilizadores de insulina preferidos para combinação com, pelo menos, um composto de Fórmula geral I são as tiazolidinodionas, em particular troglitazona, ciglitazona, pioglitazona e/ou rosiglitazona. As rosiglitazona e pioglitazona são muito preferidas.

As associações mais preferidas de acordo com a invenção são as associações de amida do ácido 4-fenil-piperazina-1-sulfônico com metformina; amida do ácido 4-fenil-piperazina-1-sulfônico com fenofibrato; amida do ácido 4-fenil-piperazina-1-sulfônico com simvastatina e amida do ácido 4-fenil-piperazina-1-sulfônico com rosiglitazona.

Em uma modalidade das composições farmacêuticas de associ-

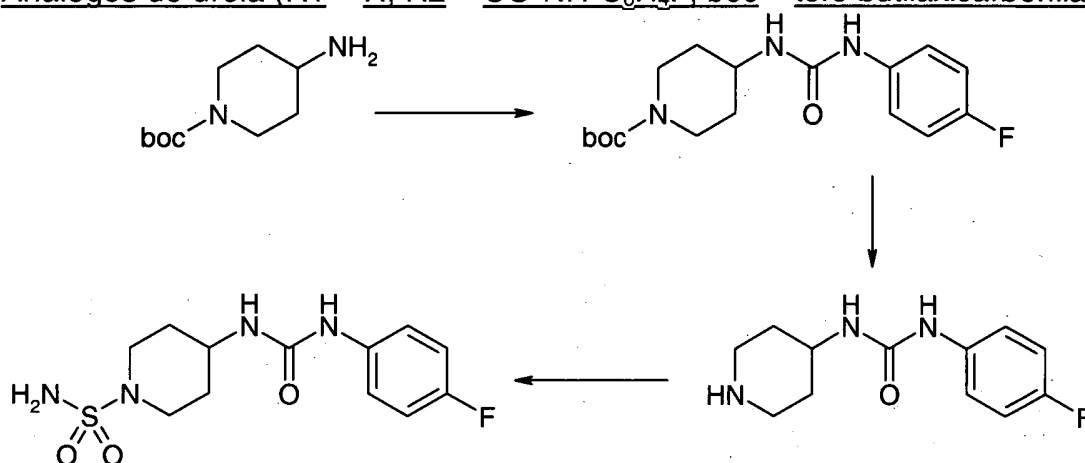
ação como descritas acima e de acordo com a invenção, os compostos de Fórmula geral I podem ser obtidos e administrados em conjunto com os diferentes agentes ativos, por exemplo em uma forma de dosagem unitária de associação como em um comprimido ou cápsula, *i. e.* em uma associação física. Em uma tal forma de dosagem unitária associada, o composto de 5 Fórmula geral I e os diferentes agentes ativos podem estar segregados uns dos outros, por exemplo por meio de camadas diferentes no referido comprimido, por exemplo através da utilização de camadas intermédias inertes conhecidas na técnica; ou por meio de compartimentos diferentes na referida 10 cápsula. Os agentes ativos correspondentes ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis também podem ser utilizados na forma dos seus hidratos ou incluir outros solventes utilizados para cristalização. Uma forma de dosagem unitária pode ser uma associação fixa. Uma forma de dosagem unitária, em particular uma associação fixa do composto de Fórmula geral I e um ou 15 mais dos diferentes agentes ativos é uma alternativa preferida desta modalidade.

Em outra modalidade os compostos de Fórmula geral I e os diferentes agentes ativos podem ser obtidos e administrados em duas ou mais formas de dosagem unitárias separadas, por exemplo em dois ou mais com- 20 primidos ou cápsulas, estando os comprimidos ou cápsulas fisicamente segregados uns dos outros. As duas ou mais formas de dosagem unitárias separadas podem ser administradas simultaneamente ou por etapas (separadamente), por exemplo sequencialmente uma depois da outra por qualquer ordem. Deste modo, os compostos de Fórmula geral I e os diferentes agen- 25 tes ativos podem ser administrados por qualquer ordem ao mesmo tempo ou em alturas diferentes distribuídas ao longo do dia, sendo o regime de dosagem otimizado geralmente determinado por prescrição de um médico.

Os exemplos seguintes destinam-se a explicar melhor a invenção, sem limitar o seu âmbito.

Exemplo 1:

Análogos de uréia (R1 = H, R2 = CO-NH-C₆H₄F; boc = terc-butiloxycarbonila)



- 1.1 A uma solução gelada de 0,7 g de 1-flúor-4-isocianatobenzeno em 25 mL de diclorometano foi adicionada, gota a gota, uma solução de 1,0 g de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila em 25 mL de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio. Esta mistura foi agitada 10 min a 0°C e, depois, 16 h, à temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com água e, em seguida, lavada com uma solução saturada de NaCl em água. Após separação, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida, produzindo 1,6 g de 4-[[[(4-fluorofenil)-amino]-carbonil]amino]-piperidina-1-carboxilato de terc-butila.

¹H RMN (δ ppm, 400 MHz): 7,37 [2H], 7,04 [2H], 8,34 [1H, NH], 6,13 [1H, NH], 1,40 [9H].

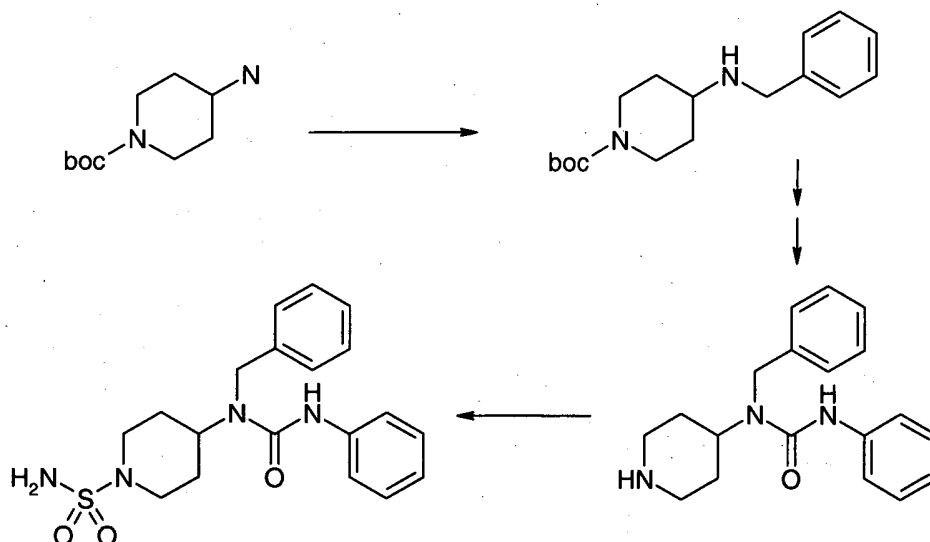
- 1.2 Foram dissolvidos 1,6 g de 4-[[[(4-fluorofenil)amino]-carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butila em 50 mL de diclorometano. Esta solução foi arrefecida até 0°C e foram, depois, adicionados 2,3 mL de ácido trifluoroacético. Depois de agitar, durante 40 h, à temperatura ambiente a mistura reacional foi evaporada sob pressão reduzida e tratada duas vezes com tolueno. Depois de secar a vácuo, foram obtidos 2,4 g de 1-(4-fluorofenil)-3-piperidina-4-il-uréia na forma de sal de ácido trifluoroacético.

¹H RMN (δ ppm, 400 MHz): 7,39 [2H], 7,05 [2H], 8,51 [1H, NH], 6,56 [1H, NH].

1.3 Foram dissolvidos 2,4 g de sal de ácido trifluoroacético da 1-(4-fluorofenil)-3-piperidina-4-il-uréia, 7 mL de trietilamina e 1,17 g de sulfamida em 70 mL de dioxano e foram aquecidos a refluxo (130°C), durante 5 h. Após remoção do solvente sob pressão reduzida o produto bruto foi purificado por cromatografia instantâneamente utilizando uma mistura 9:1 de diclorometano/metanol como eluente. Foi obtido 1,0 g de 4-[[[(4-fluorofenil)amino]-carbonil]amino]piperidina-1-sulfonamida, ponto de fusão 219,6 - 221,2°C.

Exemplo 2:

10 Análogos de uréia (R1 = CH₂C₆H₅, R2 = CO-NH-C₆H₅; boc = terc-butiloxicarbonila)



2.1 Foram combinados 2,6 g de acetato de sódio, 5,0 g de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila, 2,0 mL de ácido acético e 2,1 mL de benzaldeído em 200 mL de THF e agitados, durante 4 h, à temperatura ambiente. Após adição de 8,8 g de tris-acetóxi-boro-hidreto de sódio, a mistura foi agitada, durante 20 h. O solvente foi, em seguida, eliminado sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em uma mistura de éter metil terc-butílico e água. A camada aquosa foi tornada alcalina com NaOH e extraída duas vezes com éter metil-terc-butílico. As camadas orgânicas reunidas foram lavadas três vezes com 30 mL de HCl 0,1 N e 5 vezes com 50 mL de HCl 0,1 N. Em seguida, as camadas aquosas foram combinadas e tornadas básicas com NaOH, seguida de duas extrações com

éter metil-terc-butílico. As camadas orgânicas foram lavadas com água e uma solução saturada de NaCl em água, secas sobre sulfato de sódio e depois evaporadas a vácuo. Foram obtidos 4,9 g de 4-(benzilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butila como um produto
5 oleoso.

^1H RMN (δ ppm, 400 MHz): 3,82 [s, 2H], 4,01 [2H], 2,81 [2H], 2,67 [1H], 1,86 [2H], 1,30 [2H], 1,45 [s, 9H].

2.2 A uma solução de 0,187 mL de fenilissocianato em 25 mL de diclorometano foi adicionada, gota a gota, sob arrefecimento com gelo uma
10 solução de 0,5 g de 4-(benzilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butila em 20 mL de diclorometano. Depois de agitar 5 h, à temperatura ambiente, a mistura reacional foi lavada 3 vezes com água e com uma solução saturada de NaCl em água. A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio e evaporada a vácuo. O produto bruto foi cristalizado de acetato de
15 etila/n-hexano no frigorífico, produzindo 0,55 g de 4-[(anilino-carbonil)(benzil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butila.

^1H RMN (δ ppm, 400 MHz): 4,61 [1H], 4,46 [s, 2H], 4,21 [2H], 2,83 [2H], 2,67 [1H], 1,83 [2H], 1,56 [2H], 1,44 [s, 9H].

2.3 Sob arrefecimento em gelo foram adicionados 0,94 mL de ácido
20 trifluoroacético a uma solução de 0,5 g de 4-[(anilino-carbonil)(benzil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butila em 50 mL de diclorometano. Depois de agitar, durante 16 h, à temperatura ambiente, a mistura reacional foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi refeito em uma mistura de éter metil-terc-butílico e água. A camada aquosa foi tornada básica pela
25 adição de solução de NaOH e extraída 3 vezes com éter metil-terc-butílico. As camadas de éter metil-terc-butílico reunidas foram lavadas com uma solução saturada de NaCl em água, secas sobre sulfato de sódio e depois evaporadas a vácuo, produzindo 0,23 g de 1-benzil-3-fenil-1-piperidin-4-il-uréia.

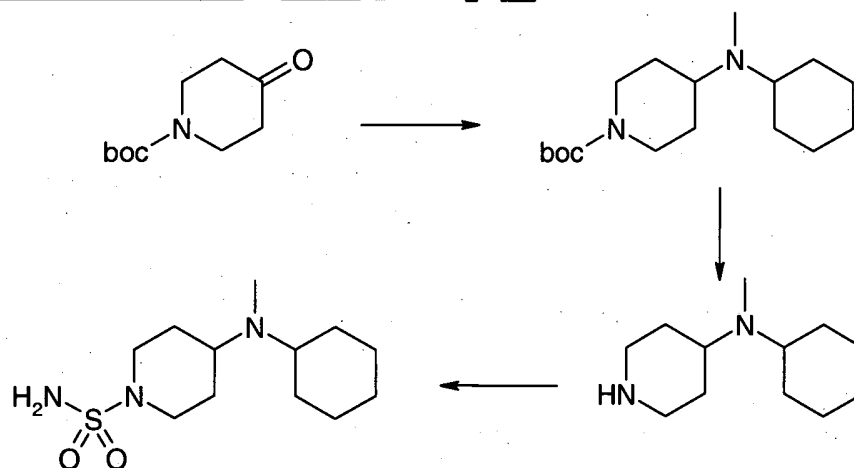
30 ^1H RMN (δ ppm, 400 MHz): 4,52 [1H], 4,52 [s, 2H], 3,13 [2H], 2,75 [2H], 1,84 [2H], 1,59 [2H].

2.4 Foram dissolvidos 0,2 g de 1-benzil-3-fenil-1-piperidin-4-il-uréia e

0,075 g de sulfamida em 50 mL de dioxano e foram aquecidos a refluxo, durante 5 h. A mistura reacional foi depois concentrada a vácuo e o resíduo dissolvido em água. Depois de agitar, durante 3 horas, o resíduo foi separado por filtração e agitado com éter metil-terc-butilíco. A filtração e secagem a vácuo produziu 0,23 g de produto bruto, o qual foi purificado por cromatografia instantaneamente utilizando diclorometano/metanol (19:1) como eluente. Foram isolados 50 mg de 4-[(anilino-carbonil)-(benzil)amino]piperidina-1-sulfonamida pura (ponto de fusão: 188 - 189°C).

Exemplo 3:

10 Amidas substituídas (R1 = CH₃; R2 = C₆H₁₁; boc = terc-butiloxycarbonila)



3.1 Foram dissolvidos 2,0 g de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butila, 1,23 g de acetato de sódio, 0,98 mL de ácido acético e 1,56 mL de N-metilciclo-hexanamina em 100 mL de THF e agitados, durante uma hora, à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 4,25 g de tris-acetóxi-boro-hidreto de sódio e a mistura reacional foi agitada, durante 18 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi refeito em uma mistura de água e éter metil-terc-butílico. A camada aquosa foi tornada alcalina e extraída duas vezes com éter metil-terc-butílico. Finalmente, a camada orgânica foi lavada 2 vezes com HCl 0,1 N, as camadas aquosas foram combinadas e tornadas alcalinas (pH 10) pela adição de solução de NaOH. Após extração (2 vezes) com éter metil-terc-butílico a camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada a vácuo. Foram isolados 1,3 g de 4-[ciclo-hexil-(metil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butila oleoso e utilizados sem

purificação adicional.

^1H RMN (δ ppm, 400 MHz): 4,12 [2H], 2,69 [2H], 2,63 [1H], 2,50 [1H], 2,23 [s, 3H], 1,45 [s, 9H].

3.2 Foram dissolvidos 1,25 g de 4-[ciclo-hexil(metil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butila em 100 mL de diclorometano, tratados com 3,0 mL de ácido trifluoroacético e mantidos, durante 2 dias, à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi refeito em uma mistura de água e éter metil-terc-butílico. A camada aquosa foi saturada com cloreto de sódio e extraída 3 vezes com éter metil-terc-butílico. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e o solvente eliminado a vácuo, produzindo 0,8 g de N-ciclo-hexil-N-metilpiperidin-4-amina, a qual foi utilizada sem purificação adicional.

^1H RMN (δ ppm, 400 MHz): 3,12 [2H], 2,60 [1H], 2,59 [2H], 2,53 [1H], 2,26 [s, 3H].

3.3 Foram dissolvidos 0,8 g de N-ciclo-hexil-N-metilpiperidin-4-amina e 0,47 g de sulfamida em 70 mL de dioxano e foram aquecidos a refluxo, durante 3 horas. Em seguida, a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi refeito em uma mistura de água e éter metil-terc-butílico. A camada orgânica foi lavada com água e com uma solução saturada de NaCl em água, seca sobre sulfato de sódio e, depois, evaporada a vácuo, produzindo 0,7 g de 4-[ciclo-hexil(metil)amino]piperidina-1-sulfonamida.

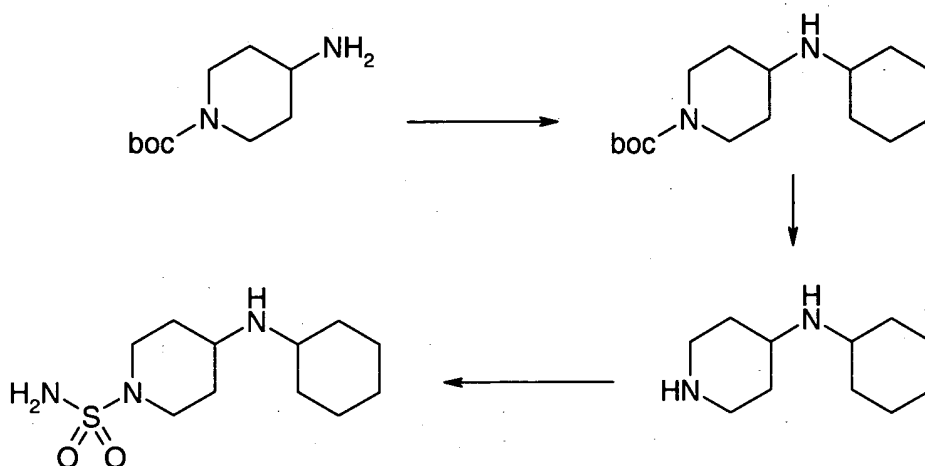
^1H RMN (δ ppm, 400 MHz): 6,66 [s, 2H], 3,44 [2H], 2,52 [2H], 2,48 [1H], 2,48 [1H], 2,15 [s, 3H].

O sal de ácido clorídrico foi preparado tratando a amina com HCl em isopropanol e evaporando subsequente o solvente. O ponto de fusão foi determinado como sendo de 240 - 242°C.

^1H RMN (δ ppm, 400 MHz): 6,86 [2H], 3,34 [2H], 3,32 [s, 3H].

Exemplo 4:

Amidas substituídas (R1 = H; R2 = C_6H_{11} ; boc = terc-butylaxicarbonila)



- 4.1 Foram combinados 1,23 g de acetato de sódio, 2,4 g de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butila, 1,0 mL de ácido acético e 1,0 g de ciclo-hexanona em 150 mL de THF e agitados, durante 3 h, à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 4,25 g de tris-acetóxi-boro-hidreto de sódio e a mistura reacional foi agitada, durante 16 h à temperatura ambiente. Depois de concentrar a mistura reacional sob pressão reduzida, o resíduo foi feito em uma mistura de éter metil-terc-butílico e água, a qual foi tornada alcalina com carbonato de sódio até pH 9. A camada orgânica foi lavada 4 vezes com HCl 0,1 N. Em seguida, a camada aquosa foi tornada alcalina com NaOH e extraída duas vezes com éter metil-terc-butílico. As camadas orgânicas reunidas foram lavadas com água e com uma solução saturada de NaCl em água, secas sobre sulfato de sódio e, depois, evaporadas sob pressão reduzida, produzindo 2,4 g de 4-(ciclo-hexilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butila oleoso.
- 15 ^1H RMN (δ ppm, 400 MHz): 4,03 [2H], 2,78 [2H], 2,74 [1H], 2,56 [1H], 1,83 [4H], 1,73 [2H], 1,45 [9H].

- 4.2 Foram dissolvidos 2,3 g de 4-(ciclo-hexilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butila em 100 mL de diclorometano e tratados com 6,3 mL de ácido trifluoroacético sob arrefecimento em gelo. Depois de agitar, durante 16 h, à temperatura ambiente a mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi feito em uma mistura de água e éter metil-terc-butílico. A camada aquosa foi tornada básica com hidróxido de sódio e extraída 5 vezes com éter metil-terc-butílico. Em seguida, a camada orgânica foi lavada com água e com uma solução saturada de NaCl em
- 20

água, seca sobre sulfato de sódio e o solvente foi eliminado a vácuo. Foram isolados 1,15 g de N-ciclo-hexil-piperidin-4-amina oleosa e utilizados sem purificação adicional.

^1H RMN (δ ppm, 400 MHz): 3,08 [2H], 2,68 [1H], 2,60 [2H], 2,58 [1H], 1,85 [4H], 1,72 [2H].

4.3 Foram dissolvidos 1,1 g de N-ciclo-hexil-piperidin-4-amina e 0,7 g de sulfamida em 100 mL de dioxano e foram aquecidos a refluxo, durante 5 horas. O solvente foi, então, eliminado sob pressão reduzida e o resíduo remanescente foi refeito em uma mistura de água e diclorometano. A camada orgânica foi lavada com água e com uma solução saturada de NaCl em água, seca sobre sulfato de sódio e, em seguida, evaporada a vácuo, produzindo 0,8 g de 4-(ciclo-hexilamino)piperidina-1-sulfonamida.

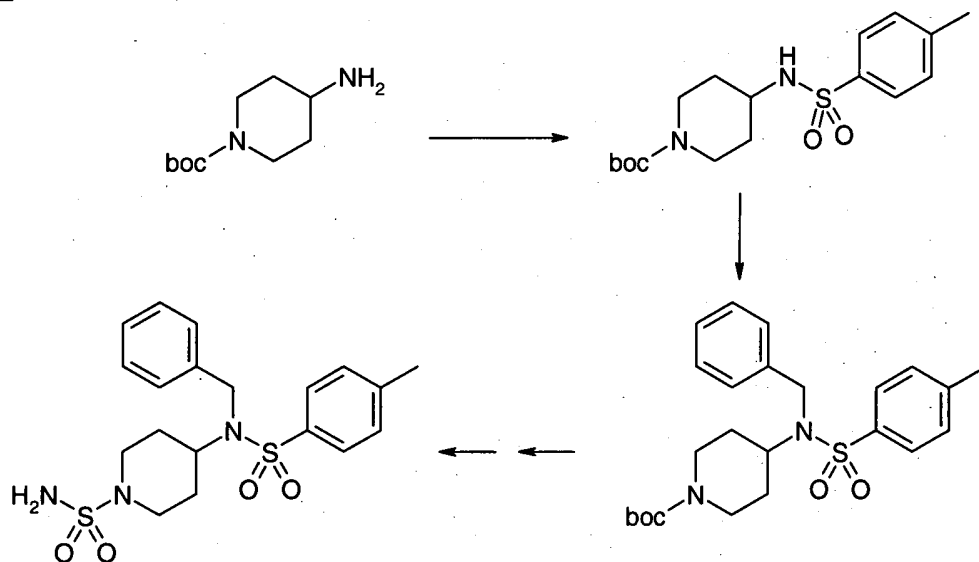
^1H RMN (δ ppm, 400 MHz): 6,83 [2H], 3,36 [2H], 2,59 [1H], 2,57 [2H], 2,48 [1H], 1,79 [4H].

O sal de ácido clorídrico foi preparado tratando a amina com HCl em isopropanol e evaporando, subsequente, o solvente. O ponto de fusão foi determinado como sendo superior a 240°C.

^1H RMN (δ ppm, 400 MHz): 6,83 [2H], 3,53 [2H], 3,25 [1H], 3,08 [1H], 2,56 [2H], 2,10 [2H].

Exemplo 5:

Sulfonamidas ($\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}_2 = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$; boc = terc-butiloxycarbonyl)



5.1 Foram dissolvidos 1,5 g de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *terc-butila* e 1,13 mL de trietilamina em 20 mL de diclorometano. A esta mistura foi adicionada, sob uma atmosfera de nitrogênio, uma solução de 1,57 g de cloreto de p-toluenossulfonilo em 15 mL de diclorometano sob
 5 arrefecimento com gelo. A mistura reacional foi depois agitada, durante 2 dias, à temperatura ambiente. Depois de lavar com água, solução de hidrogenocarbonato de sódio, água e com uma solução saturada de NaCl em água a camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada a vácuo para produzir, depois de secar a vácuo, 2,6 g de 4-[[
 10 metilfenil)sulfonil]amino}piperidina-1-carboxilato de *terc-butila*.

¹H RMN (δ ppm, 400 MHz): 7,70 [2H], 7,67 [d, 1H], 7,39 [2H], 3,70 [2H], 3,13 [1H], 2,75 [1H], 2,39 [s, 3H], 1,36 [s, 9H].

5.2 A uma solução de 1,3 g de 4-[[
 15 (4-metilfenil)sulfonil]amino}piperidina-1-carboxilato de *terc-butila* em 40 mL de DMF foram adicionados, sob arrefecimento com gelo e uma atmosfera de nitrogênio, 0,62 g de *terc-butilato* de potássio. Após 30 min, foram adicionados, gota a gota, 0,69 g de brometo de benzila em 5 mL de DMF. Esta mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 20 horas. Para processamento, o solvente foi eliminado sob pressão reduzida e o resíduo foi feito em éter
 20 metil-*terc-butílico*. Esta solução foi lavada com água e com uma solução saturada de NaCl em água, seca sobre sulfato de sódio e finalmente concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantaneamente, utilizando uma mistura de n-hexano e acetato de etila (9:1) como eluente. Além da recuperação de 0,69 g de material de partida,
 25 foram isolados 0,51 g de 4-{benzil[(4-metilfenil)sulfonil]amino}piperidina-1-carboxilato de *terc-butila*.

¹H RMN (δ ppm, 400 MHz): 7,76 [2H], 7,41 [2H], 7,38 [2H], 7,33 [2H], 7,25 [1H], 4,39 [s, 2H], 3,86 [1H], 3,80 [2H], 2,63 [2H], 2,41 [s, 3H], 1,31 [s, 9H].

5.3 Foram dissolvidos 0,5 g de 4-{benzil[(4-metilfenil)sulfo-
 30 nil]amino}piperidina-1-carboxilato de *terc-butila* e 0,86 mL de ácido trifluoroacético em 15 mL de diclorometano e agitados, durante 60 horas, à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com diclorometano e agitado

com solução de hidróxido de sódio a 0,1 N. Em seguida, a camada orgânica foi separada, lavada com uma solução saturada de NaCl em água, seca sobre sulfato de sódio e evaporada a vácuo, produzindo 0,36 g de *N*-benzil-4-metil-*N*-piperidin-4-ilbenzenossulfonamida.

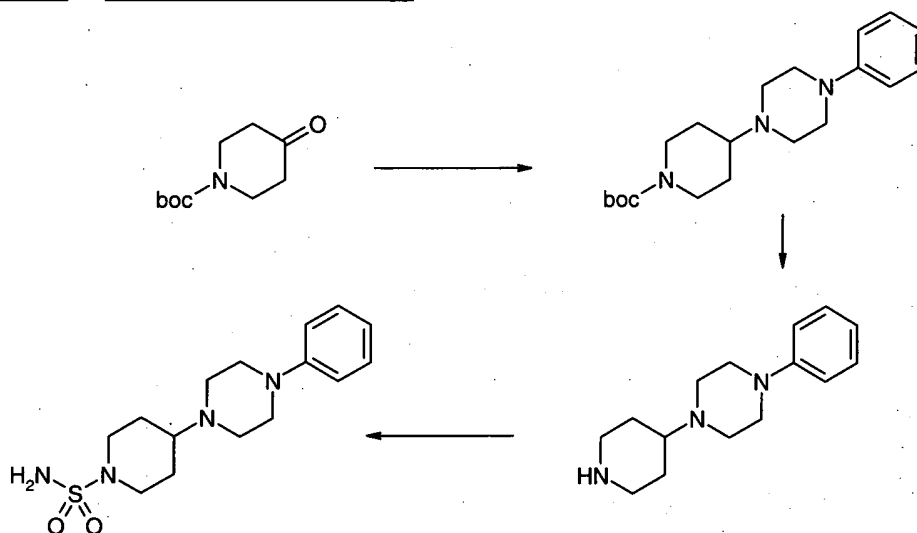
- 5 ^1H RMN (δ ppm, 400 MHz): 7,74 [2H], 7,40 [2H], 7,39 [2H], 7,34 [2H], 7,25 [1H], 4,40 [s, 2H], 3,69 [1H], 2,77 [2H], 2,40 [s, 3H], 2,31 [2H].

- 5.4 Foram aquecidos 0,36 g de *N*-benzil-4-metil-*N*-piperidin-4-ilbenzenossulfonamida e 0,12 g de sulfamida a refluxo em 5 mL de dioxano, durante 8 horas. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo foi
10 feito em éter metil-terc-butilico, em seguida, lavado com água, solução de carbonato de sódio, água e com uma solução saturada de NaCl em água. Depois de secar sobre sulfato de sódio a camada orgânica foi evaporada a vácuo para produzir 0,4 g de 4-{benzil[(4-metilfenil)sulfonil]amino}piperidina-1-sulfonamida.

- 15 ^1H RMN (δ ppm, 400 MHz): 7,78 [2H], 7,41 [2H], 7,40 [2H], 7,35 [2H], 7,27 [1H], 6,67 [s, 2H], 4,42 [s, 2H], 3,70 [1H], 3,35 [2H], 2,43 [2H], 2,41 [s, 3H].

Exemplo 6:

Sulfonamidas (R1 e R2 formam um sistema de piperazina substituído por fenila; boc = terc-butilaxicarbonila)



- 20 6.1 Foram combinados 2,0 g de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc-butila*, 1,23 g de acetato de sódio, 0,98 mL de ácido acético e 1,83 mL de 1-fenilpiperazina em 150 mL de THF e agitados, durante 2 horas, à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados 4,25 g de tris-acetóxi-

boro-hidreto de sódio e agitados, durante mais 16 horas. Para processamento, a mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo foi refeito em éter metil-terc-butílico e água. Esta mistura foi tornada alcalina pela adição de uma solução de carbonato de sódio (pH = 10). A camada orgânica foi depois lavada 6 vezes com HCl a 0,1 N e a camada aquosa (fracções 3, 4 e 5 combinadas) foi tornada alcalina pela adição de solução diluída de hidróxido de sódio. Após extração com éter metil-terc-butílico, a camada orgânica foi lavada com água e com uma solução saturada de NaCl em água, seca sobre sulfato de sódio e, depois, concentrada a vácuo. Foram isolados 2,0 g de 4-(4-fenilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc-butila*.

¹H RMN (δ ppm, 400 MHz): 7,26 [2H], 6,93 [2H], 6,85 [1H], 4,15 [2H], 3,20 [2H], 2,73 [2H], 2,72 [2H], 2,42 [1H], 1,46 [s, 9H].

6.2 Foram dissolvidos 1,9 g de 4-(4-fenilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc-butila* e 4,25 mL de ácido trifluoroacético em 100 mL de diclorometano e agitados, durante 24 horas. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo remanescente foi refeito em éter metil-terc-butílico e água. Após basificação com solução de hidróxido de sódio, a camada aquosa foi extraída com éter metil-terc-butílico. Em seguida, o precipitado na camada aquosa foi isolado por filtração, lavado com água e seco a vácuo a 50°C, produzindo 0,67 g de 1-fenil-4-piperidin-4-ilpiperazina.

¹H RMN (δ ppm, 400 MHz): 7,25 [2H], 6,93 [2H], 6,85 [1H], 3,21 [2H], 3,16 [2H], 2,73 [2H], 2,61 [2H], 2,38 [1H].

6.3 Foram dissolvidos 0,65 g de 1-fenil-4-piperidin-4-ilpiperazina e 0,30 g de sulfamida em 50 mL de dioxano e foram aquecidos a refluxo, durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. Quando o resíduo foi refeito com água, começou uma precipitação que foi concluída agitando, durante mais 1 hora. Após filtração, o precipitado foi agitado na presença de diclorometano, durante 1 hora, novamente filtrado e seco a vácuo a 50°C. Foram isolados 0,68 g de 4-(4-fenilpiperazin-1-il)piperidina-1-sulfonamida.

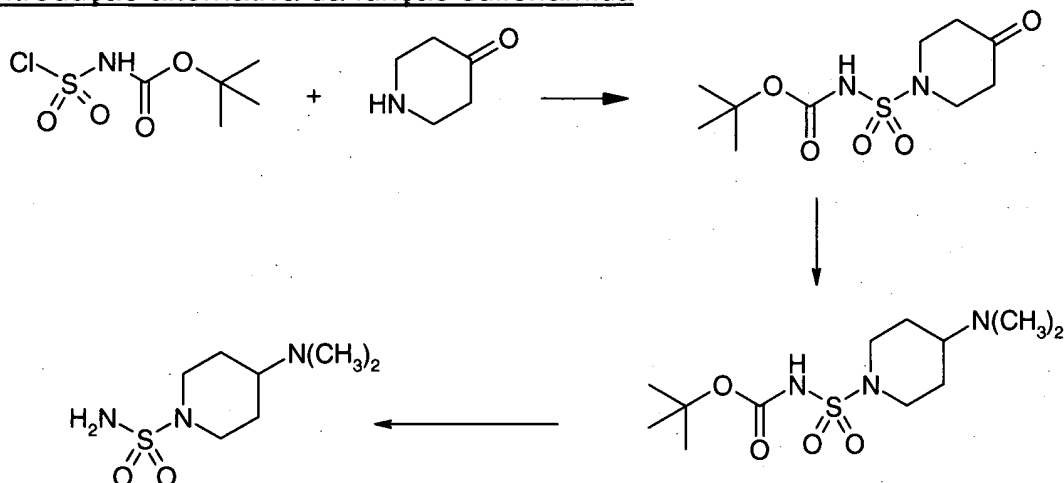
¹H RMN (δ ppm, 400 MHz): 7,20 [2H], 6,92 [2H], 6,76 [1H], 6,69 [s, 2H], 3,50

[2H], 3,11 [2H], 2,64 [2H], 2,54 [2H], 2,31 [1H].

Este composto foi transferido para o sal de HCl correspondente por tratamento com uma solução HCl/isopropanol. A recristalização produziu 0,52 g de produto, ponto de fusão 222-227°C.

5 Exemplo 7:

Introdução alternativa da função sulfonamida



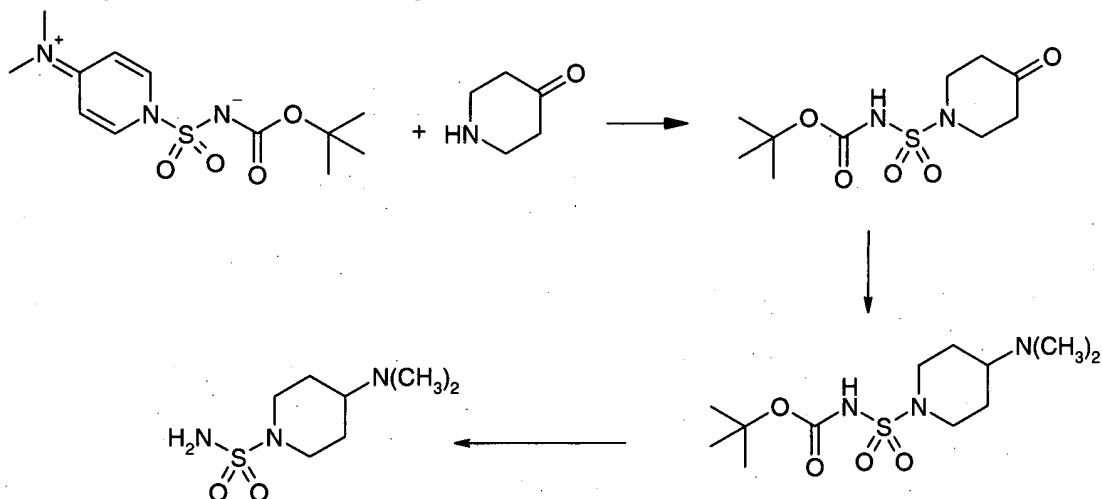
- 7.1 A uma solução gelada de 4,36 mL de isocianato de clorossulfonila em 50 mL de diclorometano foi adicionada, gota a gota, ao longo de um período de 30 minutos, uma solução de 4,8 mL de *tert*-butanol em 50 mL de diclorometano. Depois de agitar, durante mais 30 minutos sob arrefecimento, esta mistura foi adicionada, gota a gota, a uma solução de 7,68 g do sal de HCL do hidrato de 4-piperidona e 14,6 mL de trietilamina em 100 mL de diclorometano. Depois de agitar, durante 45 minutos sob arrefecimento, a mistura reacional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada, durante 16 horas. A mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada 3 vezes com HCl a 0,1 N (60 mL de cada) e com uma solução saturada de NaCl em água. Depois de secar sobre sulfato de sódio a camada orgânica foi concentrada a vácuo para produzir 7,2 g de produto bruto. A purificação via cromatografia instantaneamente, utilizando uma mistura de diclorometano/metanol (9:1) como eluente deu 6,0 g de [(4-oxopiperidin-1-il)sulfonyl]carbamato de *tert*-butila.
- 10
- 15
- 20

¹H RMN (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d₆): ¹H RMN: 3,56 [t, 4H], 2,44 [t, 4H], 1,42 [s, 9H].

Outras etapas reacionais como em qualquer dos exemplos 1 até 6 acima.

Exemplo 8:

Introdução alternativa da função sulfonamida



- 5 8.1 A uma solução de 2,6 mL de terc-butanol em 20 mL de diclorometano foram adicionados, gota a gota sob arrefecimento com gelo, 2,4 mL de isocianato de clorossulfonila ao longo de 15 minutos. Depois de agitar, durante 15 minutos, foram adicionados 6,9 g de 4-dimetilaminopiridina. O arrefecimento foi retirado e a mistura reacional foi agitada, durante 1 hora, à temperatura ambiente, quando se formou um precipitado branco. A mistura foi diluída com 130 mL de diclorometano e lavada quatro vezes com água e finalmente com uma solução saturada de NaCl em água. Depois de secar sobre sulfato de sódio a camada orgânica foi concentrada a vácuo para produzir 6,4 g do reagente cristalino (*tert*-butoxicarbonil){[4-(dimetiliminio)piridin-1(4*H*)-il]sulfonil}azanida.
- 10
- 15

¹H RMN (δ ppm, 400 MHz, CDCl₃): 8,46 [d, 2H], 6,98 [d, 2H], 3,23 [s, 6H], 1,26 [s, 9H].

- 8.2 Foram dissolvidos 0,5 g de (*tert*-butoxicarbonil){[4-(dimetiliminio)piridin-1(4*H*)-il]sulfonil}azanida, 0,26 g do sal de HCl do hidrato de 4-piperidona e 0,205 g de 4-dimetilaminopiridina em 50 mL de dioxano e aquecidos a 50°C, durante 4 horas. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo foi refeito em diclorometano. Depois de lavar duas vezes
- 20

com solução diluída de hidrogenossulfato de potássio, a camada orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl em água e seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida, produzindo 0,23 [(4-oxopiperidin-1-il)sulfonyl]-carbamato de *terc-butila*. Foi obtida uma

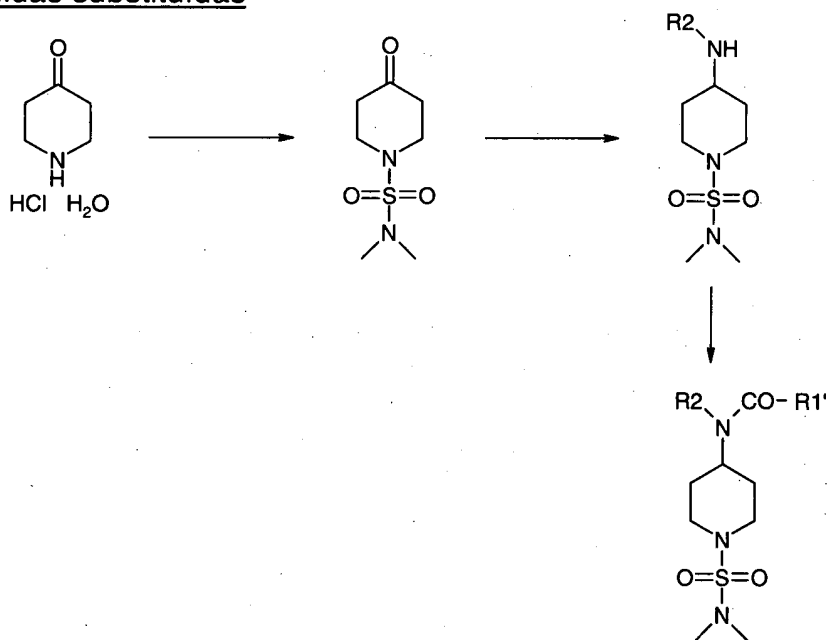
5 quantidade adicional de 0,07 g de produto extraído as camadas aquosas reunidas com diclorometano.

^1H RMN (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3): 3,74 [t, 4H], 2,58 [t, 4H], 1,49 [s, 9H].

Outros etapas reacionais como em qualquer dos exemplos 1 a 6 acima.

10 Exemplo 9:

Sulfonamidas substituídas



9.1 Foram dissolvidos 10 g (65 mmols) de cloridrato de piperidona e 7,7 mL (1,1 eq, 71,6 mmols) de cloreto de dimetilsulfamoílo em uma mistura de acetona/água (1:1, 400 mL). Foram adicionados 20 mL (2,2 eq,

15 143 mmols) de trietilamina e a reação foi agitada, à temperatura ambiente, durante 4 dias. O solvente foi depois evaporado e o resíduo dissolvido em acetato de etila. A camada orgânica foi, em seguida, lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio e o solvente eliminado a vácuo, para dar a sulfamida requerida como um sólido branco (12,55 g, 95% de rendimento).

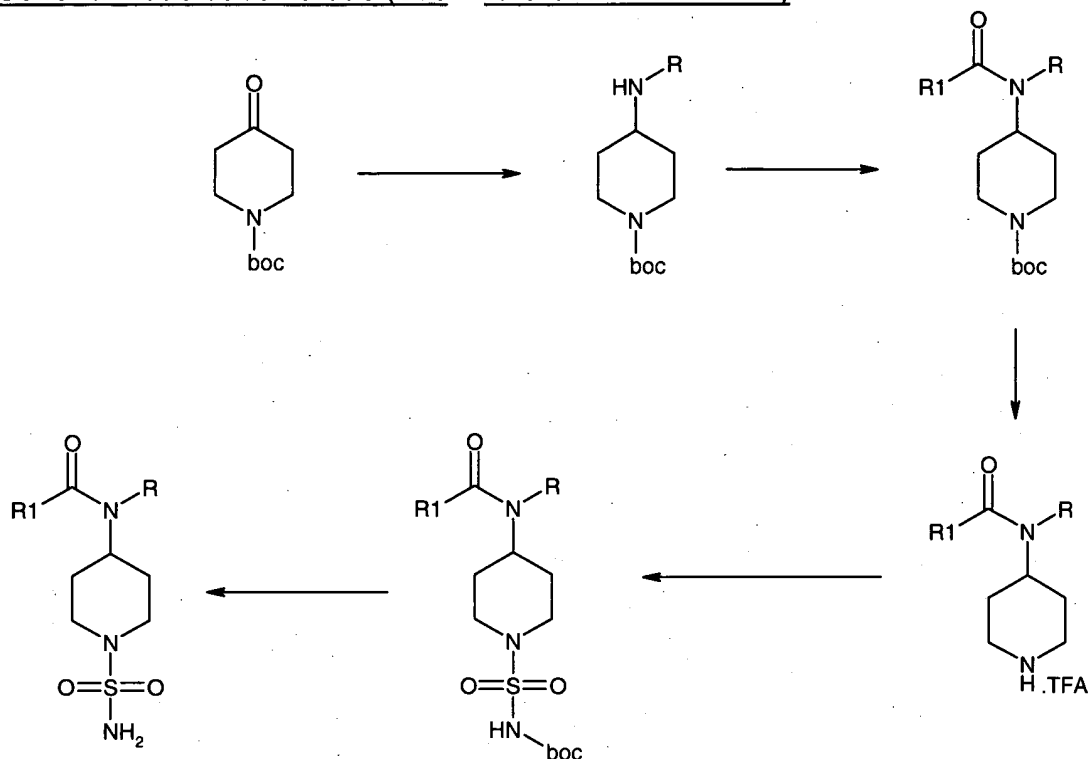
20 ^1H RMN (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3): 2,49 (t, 4H, $J = 6,24$ Hz), 2,79 (s, 6H), 3,53 (t, 4H, $J = 6,12$ Hz).

9.2 Foram dissolvidos 0,35 g (1,7 mmol) da sulfamida da etapa 9.1 em 10 mL de dicloroetano, seguida de 1,05 eq (1,78 mmol) de pentilamina e 1,5 eq (2,55 mmol) de tris-acetóxi-boro-hidreto de sódio. A reação foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro e foi, em seguida, lavada com NaOH a 1 M. A camada aquosa foi extraída com éter. As camadas orgânicas reunidas foram lavadas com uma solução saturada de NaCl em água, secas, em seguida, sobre sulfato de magnésio e o solvente foi eliminado a vácuo. O produto bruto foi carregado em 0,5 g de ácido toluenossulfônico suportado em polímero. A resina foi lavada com MeOH, depois com NH₃ a 2 M em MeOH para recuperar amina pura.

¹H RMN (δ ppm, 400 MHz, CDCl₃): 0,69 (t, 3H, *J* = 7 Hz), 1,20 (m, 9H), 1,72 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,42 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 2,60 (s, 6H), 2,65 (td, 2H, *J* = 2, 13 Hz), 3,43 (2H, td, *J* = 3, 13 Hz).

RMN de ¹³C (δ ppm, 400 MHz, CDCl₃): 14,0, 22,6, 29,6, 30,1, 32,3, 38,2, 45,2, 46,9, 54,3.

9.3 Foram dissolvidas 0,036 mmol da amina da etapa 9.2 em 1 mL de diclorometano e misturadas com 1,5 eq, 0,054 mmol de cloreto do ácido acético e 0,054 mmol (1,5 eq, 15 mg) de trietilamina suportada em polímero. A reação foi agitada, durante 3 dias à temperatura ambiente, após o que foram adicionadas 0,054 mmol (1,5 eq, 26 mg) de poliestireno aminometilado à mistura reacional. Foi, em seguida, agitada, durante mais 1 dia. A resina foi eliminada por filtração, lavada com dicloroetano e o solvente foi evaporado a vácuo para recuperar as sulfamamidas desejadas.

Exemplo 10:Sulfonamidas substituídas (boc = *terc*-butilaxicarbonila)

10.1 Foram dissolvidos 0,35 g (17,57 mmols) de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butila em 100 mL de dicloroetano, seguida da adição de
 5 1,05 eq (18,44 mmols) da amina e 1,5 eq. (26,36 mmol) de tris-acetóxi-boro-hidreto de sódio. A reação foi agitada, à temperatura ambiente, de um dia para o outro. A mistura reacional foi, em seguida, lavada com NaOH a 1 M e a camada aquosa foi extraída com éter. A camada orgânica reunida foi lavada com uma solução saturada de NaCl em água, seca, em seguida,
 10 sobre sulfato de magnésio e o solvente foi eliminado a vácuo para obter a requerida piperidina substituída por amina pura.

10.2 Foram dissolvidas 18 mmols da piperidina substituída por amina da etapa 10.1, em 120 mL de diclorometano e misturadas com 19,8 mmols (1,1 eq.) do cloreto ácido e 27 mmols (3,76 mL, 1,5 eq.) de trietilamina. A reação foi agitada, durante 3 dias, à temperatura ambiente. A mistura reacional foi, em seguida, desativada com uma solução saturada de NaCl em água e a camada aquosa foi extraída com diclorometano. A camada orgânica reunida foi seca sobre sulfato de magnésio e o solvente evaporado a vácuo. O composto bruto foi purificado por cromatografia

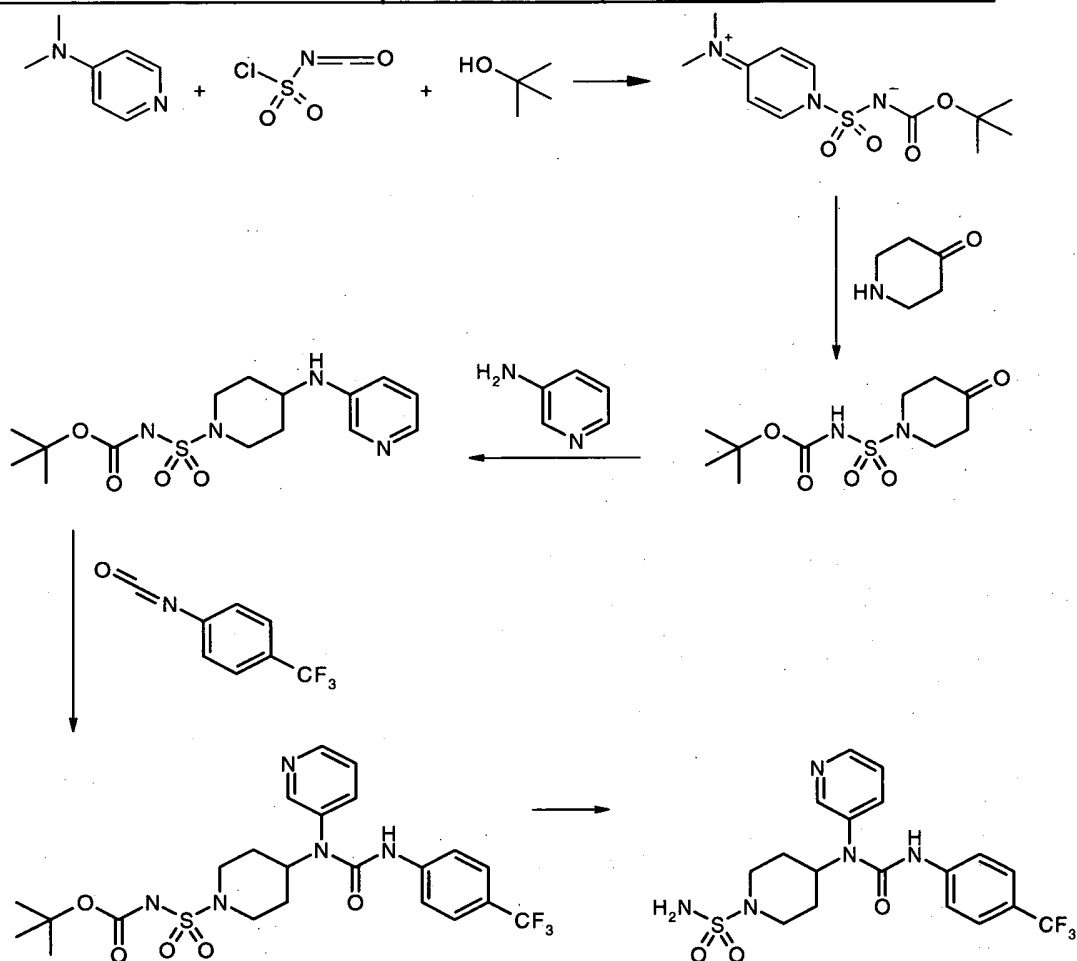
instantâneamente eluindo com 40-50% de acetato de etila/heptano, para dar a piperidina substituída por carbonila desejada.

10.3 Foram dissolvidas 12,21 mmols da piperidina substituída por carbonila da etapa 10.2 em ácido trifluoroacético a 20% em 45 mL de diclorometano. A reação foi agitada, durante 1 h. O solvente foi evaporado a vácuo, para dar a desejada piperidina substituída por carbonila como um sal de ácido trifluoroacético, com rendimento quantitativo. O composto não foi adicionalmente purificado e foi utilizado bruto na etapa seguinte.

10.4 Foram dissolvidas 0,84 mmol de piperidina substituída por carbonila como um sal de ácido trifluoroacético da etapa 10.3 em 20 mL de dicloroetano e foram adicionadas à mistura 9,51 mmols (3 g) de carbonato de tetraalquilamônio ligado a polímero. A reação foi agitada, durante 1 dia, após o que a resina foi filtrada e lavada com diclorometano. O solvente foi eliminado, para dar a piperidina substituída por carbonila, como uma amina de base livre.

Foram adicionadas lentamente 1,68 mmol (2 eq.) de *terc*-butanol a uma solução de 1,68 mmol (2 eq., 0,145 mL) de isocianato de clorossulfonila em 10 mL de diclorometano a 0°C. A reação foi aquecida até à temperatura ambiente, durante 1h, antes de ser arrefecida até 0°C. Foram adicionados 0,47 mL (3,36 mmols; 4 eq.) de trietilamina à reação, seguidos da amina de base livre da etapa 10.4 acima em 5 mL de diclorometano. A reação foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura reacional foi lavada com HCl a 1 N, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio e o solvente evaporado a vácuo. O composto bruto foi purificado por cromatografia instantâneamente, eluindo com 50% de acetato de etila/heptano para dar a sulfamamida protegida com boc como um sólido branco (0,185 g, 55% de rendimento).

10.5 Foi dissolvido 0,12 mmol da sulfamida protegida com boc da etapa 10.4 em TFA a 20% em 1 mL de diclorometano e a reação foi agitada, durante 2 h. O solvente foi, depois, evaporado a vácuo para dar um sólido branco, o produto final desejado na forma de sal de ácido trifluoroacético com rendimento quantitativo (42 mg).

Exemplo 11:**Sulfonamidas substituídas por heteroarila (boc = terc-butiloxicarbonila)**

- 11.1 A uma solução de 26 mL de terc-butanol em 200 mL de diclorometano, foram adicionados, gota a gota, sob arrefecimento com gelo
- 5 (5°C), 24 mL de isocianato de clorossulfonila ao longo de 90 minutos. Depois de agitar, durante 60 minutos foram adicionados, em porções, 69 g de 4-dimetilaminopiridina. O arrefecimento foi retirado e a mistura reacional foi agitada, durante 1 hora, à temperatura ambiente, quando se formou um precipitado branco. A mistura foi diluída com 200 mL de diclorometano e
- 10 lavado com 500 mL de água. Foram, em seguida, adicionados 1,1 L de diclorometano e a solução resultante foi lavada quatro vezes com água (0,5 L cada) e finalmente com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Depois de secar sobre sulfato de sódio, a camada orgânica foi concentrada a vácuo para produzir 76,5 g do reagente cristalino (*terc*-butoxicarbonil)[4-
- 15 (dimetiliminio)piridin-1(4*H*)-il]sulfonil}azanida com um ponto de fusão de 180-

181°C.

¹H-NMR (δ ppm, 400 MHz, CDCl₃): 8,46 [d, 2], 6,98 [d, 2], 3,23 [s, 6], 1,26 [s, 9]

11.2 Foram dissolvidos 50 g de (terc-butoxicarbonil){[4-(dimetiliminio) piridin-1(4H)-il]sulfonil}azanida, 30,6 g de sal de HCl do hidrato de 4-piperidona e 24,3 g de 4-dimetilaminopiridina em 1,5 L de dioxano e aquecidos a 55°C, durante 16 horas. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo foi refeito em diclorometano. Depois de lavar três vezes com solução diluída de hidrogenossulfato de potássio, a camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de sódio. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida, produzindo 32,8 g de [(4-oxopiperidin-1-il)sulfonil]-carbamato de *terc-butila* com um ponto de fusão de 107-109°C.

¹H RMN (δ ppm, 400 MHz, CDCl₃): 3,74 [t, 4], 2,58 [t, 4], 1,49 [s, 9]

11.3 Foram dissolvidos 14 g de [(4-oxopiperidin-1-il)sulfonil]carbamato de *terc-butila* em 600 mL de THF e foram adicionados 5,7 g de 3-aminopiridina e 6,2 g de acetato de sódio. A esta mistura foram adicionados 4,9 mL de ácido acético e 7,4 mL de ortotitanato de tetraisopropila e a mistura reacional foi, então, agitada, durante 5 horas, à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados, em porções, 21,3 g de tris-acetóxi-boro-hidreto de sódio e aquela foi agitada, durante 16 horas, à temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo foi refeito em uma mistura de diclorometano e água. A camada aquosa e algum sólido foi separado e agitado com diclorometano. Para uma melhor separação, as camadas orgânicas reunidas foram tratadas em uma centrífuga (4000 rpm). A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de sódio, para produzir após evaporação sob pressão reduzida 20 g de um óleo verde-claro. A recristalização de MTB-E (100 mL) deu 8,34 g de {[4-(piridin-3-ilamino)piperidin-1-il]sulfonil}carbamato de *terc-butila* puro possuindo um ponto de fusão de 170°C (dec.).

¹H RMN (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d₆): 10,92 [s, br, 1], 8,00 [d, 1], 7,76 [dd,

1], 7,11 [dd, 1], 7,02 [dd, 1], 3,62 [m, 2], 3,42 [m, 1], 2,99 [m, 2], 1,97 [m, 2], 1,44 [s, 9], 1,38 [m, 2].

11.4 Foram quase completamente dissolvidos 28,6 g de {[4-(piridin-3-ilamino)piperidin-1-il]sulfonil}carbamato de *terc-butila* em 1,5 L de diclorometano e foram, então, adicionados 15 g de isocianato de 4-(trifluorometil)-fenila. Esta mistura reacional foi agitada, durante 24 h a 40°C. A mistura reacional foi filtrada (foi isolado 0,9 g de material de partida) e concentrada a vácuo. O resíduo foi agitado em uma mistura de 500 mL de MTB-E e 500 mL de água, durante 1 hora, altura em que o produto começou a precipitar. O sólido foi separado por filtração, lavado com MTB-E e água e, em seguida, seco a vácuo a 60°C. Foram isolados 41,4 g de {[4-(piridin-3-il[[4-(trifluorometil)fenil]-carbamoil]amino)-piperidin-1-il]sulfonil}carbamato de *terc-butila* possuindo um ponto de fusão de 145°C (formação de espuma).

¹H RMN (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d₆): 10,88 [s, br, 1], 8,61 [d, 1], 8,45 [dd, 1], 8,11 [s, 1], 7,70 [dd, 1], 7,61 [d, 2], 7,55 [d, 2], 7,50 [dd, 1], 4,43 [m, 2], 3,67 [m, 1], 2,95 [m, 2], 1,92 [m, 2], 1,36 [s, 9], 1,22 [m, 2].

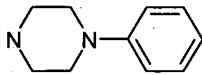
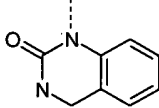
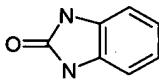
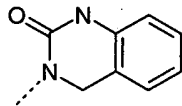
11.5 A uma solução de 1,3 g de {[4-(piridin-3-il[[4-(trifluorometil)fenil]-carbamoil]amino)-piperidin-1-il]sulfonil}carbamato de *terc-butila* em 100 mL de diclorometano foram adicionados 1,8 mL de ácido trifluoroacético. Esta mistura foi agitada, durante 30 horas à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi concentrada a vácuo e o resíduo oleoso resultante foi feito em MTB-E, onde o produto começou a cristalizar. Após 2 horas, o sólido foi isolado por filtração e subsequente seco sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi agitado com uma mistura de MTB-E e água. Após remoção de algum produto insolúvel (0,13 g), a camada orgânica foi separada, lavada com água e solução de hidrogenocarbonato de sódio, altura em que o produto precipitou. O rendimento do material cristalino, 4-(piridin-3-il[[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil]-amino)piperidina-1-sulfonamida, reunido foi de 0,57 g possuindo um ponto de fusão de 188-191°C.

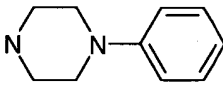
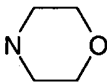
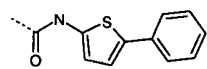
¹H RMN (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d₆): 8,62 [d, 1], 8,47 [dd, 1], 8,14 [s, 1], 7,71 [dd, 1], 7,62 [d, 2], 7,55 [d, 2], 7,52 [dd, 1], 4,36 [m, 2], 3,50 [m, 1], 2,62

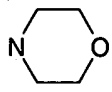
[m, 2], 1,93 [m, 2], 1,26 [m, 2].

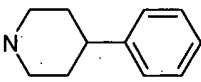
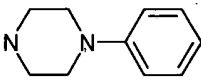
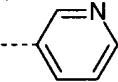
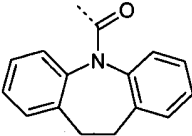
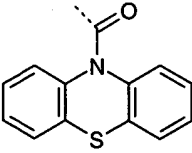
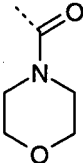
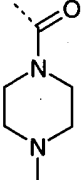
Os compostos seguintes foram sintetizados com rendimentos excelentes segundo qualquer dos exemplos 1 a 8 acima.

Quadro 3: Outros compostos de Fórmula geral I

Nº do Composto	Nº do Exemplo	R1	R2	R3	R4
1	1	H	CO-NH-C ₆ H ₄ F	H	H
2	2	CH ₂ C ₆ H ₅	CO-NH-C ₆ H ₅	H	H
3	3	CH ₃	C ₆ H ₁₁	H	H
4	4	H	C ₆ H ₁₁	H	H
5	5	CH ₂ C ₆ H ₅	SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃	H	H
6	6			H	H
7	7	CH ₃	CH ₃	H	H
8	8	CH ₃	CH ₃	H	H
9	1			H	H
10	1			H	H
11	1			H	H
12	2	H	CO-C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	H	H
13	2	H	CO-terc-C ₄ H ₉	H	H
14	3	CH ₃	C ₆ H ₅	H	H
15	3	CH ₃	C ₆ H ₁₁	H	H
16	3	C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₁	H	H
17	2	H	CO-NH-C ₆ H ₄ -4-F	H	H
18	2	H	CO-NH-C ₆ H ₄ -4-OH	H	H
19	2	H	C ₆ H ₅	H	H
20	2	H	C ₆ H ₁₁	H	H

Nº do Composto	Nº do Exemplo	R1	R2	R3	R4
21	6			H	H
22	2	H	CO-NH-C ₆ H ₄ -3-F	H	H
23	2	H	CO-NH-C ₆ H ₄ -4-CF ₃	H	H
24	3	CH ₃	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	H	H
25	6			H	H
26	3	CH ₂ C ₆ H ₅	CO-NH-C ₆ H ₁₁	H	H
27	3	CH ₂ C ₆ H ₅	CO-NH-C ₆ H ₁₃	H	H
28	3	CH ₂ C ₆ H ₅	CO-NH-C ₆ H ₅	H	H
29	3	CH ₂ C ₆ H ₅	CO-NH-CH ₂ C ₆ H ₅	H	H
30	2	H	CO-NH-C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	H	H
31	2	H	CO-NH-CH ₂ C ₆ H ₄ -4-F	H	H
32	3	C ₆ H ₁₁	CO-NH-CH ₂ C ₆ H ₅	H	H
33	3	CH ₂ C ₆ H ₅	CO-NH-3-C ₅ H ₄ N	H	H
34	2	H		H	H
35	2	H	CO-NH CO-NH-C ₆ H ₄ -4-OCF ₃	H	H
36	3	C ₆ H ₁₁	CO-NH-C ₆ H ₅	H	H
37	6			H	H
38	9	(CH ₂) ₂ OC H ₃	COCH ₃	CH ₃	CH ₃
39	9	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	COCH ₃	CH ₃	CH ₃

Nº do Composto	Nº do Exemplo	R1	R2	R3	R4
40	9	$(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	COCH_3	CH_3	CH_3
41	9	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$	COCH_3	CH_3	CH_3
42	9	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	COCH_3	CH_3	CH_3
43	9	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-CH}_3$	COCH_3	CH_3	CH_3
44	9	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-F}$	COCH_3	CH_3	CH_3
45	9	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3$	COCH_3	CH_3	CH_3
46	9	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-3-Cl}$	COCH_3	CH_3	CH_3
47	9	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-N(CH}_3)_2$	COCH_3	CH_3	CH_3
48	9	$\text{CH}_2\text{-4-C}_5\text{H}_4\text{N}$	COCH_3	CH_3	CH_3
49	9	$\text{CH}_2\text{-3-C}_5\text{H}_4\text{N}$	COCH_3	CH_3	CH_3
50	10	CH_3	COC_6H_5	H	H
51	10	CH_3	$\text{CO(CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$	H	H
52	10	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$	COC_6H_5	H	H
53	10	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$	C_2H_5	H	H
54	10	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$	COC_5H_9	H	H
55	10	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{11}$	$\text{CON}_5\text{H}_4\text{N}$	H	H
56	10	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-F}$	COC_6H_5	H	H
57	10	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-F}$	$\text{COC}_6\text{H}_{11}$	H	H
58	10	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	COC_5H_9	H	H
59	10	$\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$	COC_5H_9	H	H
60	9	CH_3	C_6H_{11}		

Nº do Composto	Nº do Exemplo	R1	R2	R3	R4
63	9	CH ₃	C ₆ H ₁₁	H	CH ₃
64	9	CH ₃	C ₆ H ₁₁		
65	9	CH ₃	C ₆ H ₁₁		
66	9	CH ₃	C ₆ H ₁₁	CH ₃	C ₆ H ₁₁
67	9	CH ₃	C ₆ H ₁₁		
68	11		CONH(C ₆ H ₄ -4-CF ₃)	H	H
69	11	H	CON(C ₆ H ₅) ₂	H	H
70	11	H	CON(C ₂ H ₅) ₂	H	H
71	11	H		H	H
72	11	H		H	H
73	11	H		H	H
74	11	S(O) ₂ NH ₂		H	H

Exemplo I:

Cápsulas contendo o Composto I do exemplo 6

Composto I do exemplo 6

70 mg

Amido de milho

60 mg

Lactose	250 mg
Acetato de etila (= AE)	q.b.

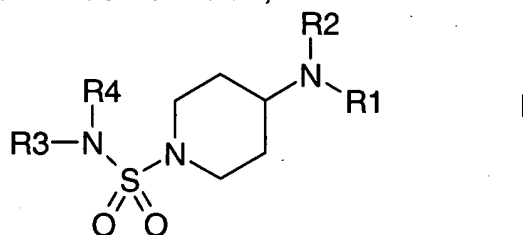
- A substância ativa, o amido de milho e a lactose são processados em uma mistura pastosa homogênea utilizando AE. A pasta é
- 5 moída e os grânulos resultantes são colocados em um tabuleiro adequado e secos a 45°C para eliminar o solvente. Os grânulos secos são passados através de um triturador e misturados em uma misturadora com os outros auxiliares seguintes:

	Talco	5 mg
10	Estearato de magnésio	5 mg
	Amido de milho	10 mg

e são, depois, vertidos para cápsulas de 400 mg (= cápsula de tamanho 0).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I,



- em que R1 é selecionado do grupo consistindo em: H; alquila; cicloalquila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; arila não substituído ou substituído por
- 5 um ou mais de alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; alquilenoarila; alquilenoarilenoalquila; alquilenoarileno-halogênio; alquilenoarilenoxialquila; alquilenoarilenodialquilamina; heteroarila; alquilenoheteroarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃;
- em que R2 é selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila; arila não
- 10 substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; alquilenoarila, não substituída ou substituída, mas não substituída por furano ou furanila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; heteroarila; CO-alquila; CO-cicloalquila; CO-arila substituído por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; CO-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi,
- 15 halogênio, CF₃, CN; CO-heteroarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; CO-O-alquila; CO-O-cicloalquila; CO-O-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-O-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio,
- 20 CN, CF₃; CO-O-heteroarila; CO-NH-alquila; CO-NH-cicloalquila; CO-NH-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-heteroarila; SO₂-NH₂; SO₂-alquila; SO₂-arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; ou
- em que R1 e R2 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual
- 25 pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados do grupo consistindo em: nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre; e o qual pode suportar, opcionalmente, 1 ou 2 ligações duplas; e o qual também pode estar substituído por alquila,

halogenoalquila, arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, hidróxi, halogênio, CN, CF₃ e/ou heteroarila; e o qual também pode conter um grupo carbonila; e o qual também pode estar fundido com arila;

- em que R3 e R4 são, independentemente, selecionados do grupo
- 5 consistindo em: H, alquila, cicloalquila, cicloalquila contendo 1 ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio e/ou oxigênio; cicloalquila contendo 1 ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio e/ou oxigênio e, opcionalmente, substituídas por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; arila; arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; heteroarila não
- 10 substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; alquilenoarila; ou em que R3 e R4 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em átomos de nitrogênio e/ou oxigênio e o qual também pode estar substituída por arila ou
- 15 arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃ e CN; e os seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que R1 é selecionado do grupo consistindo em: H; alquila; cicloalquila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; arila; alquilenoarila; heteroarila; alquilenoheteroarila
- 20 não substituída ou substituída por halogênio; em que R2 é selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila; arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; alquilenoarila, não substituída ou substituída, mas não substituída por furano ou furanila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; CO-alquila; CO-cicloalquila; CO-alquilenoarila; CO-heteroarila; CO-O-alquila;
- 25 CO-O-cicloalquila; CO-O-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-O-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-O-heteroarila; CO-NH-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-heteroarila; SO₂-
- 30 NH₂; ou; em que R1 e R2 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em: nitrogênio,

oxigênio e/ou enxofre; e o qual pode suportar, opcionalmente, 1 ou 2 ligações duplas; e o qual também pode estar substituída por alquila, halogenoalquila, arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, hidróxi, halogênio, CN, CF₃ e/ou heteroarila; e o qual também pode conter
 5 um grupo carbonila; e o qual também pode estar fundido com arila; em que R3 e R4 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em: H, alquila, cicloalquila; ou em que R3 e R4 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em
 10 átomos de nitrogênio e/ou oxigênio e o qual também pode estar substituída por arila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R1 é selecionado do grupo consistindo em: H, alquila; cicloalquila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; arila; alquilenoarila; heteroarila; alqueno-heteroarila
 15 substituída por halogênio; em que R2 é selecionado do grupo consistindo em: alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; CO-alquila; CO-cicloalquila; CO-alquilenoarila; CO-heteroarila; CO-NH-alquilenoarila; CO-NH-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-alquilenoarila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-heteroarila; SO₂-
 20 NH₂; ou; em que R1 e R2 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em: nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre; e o qual pode suportar, opcionalmente, 1 ou 2 ligações duplas; e o qual também pode estar substituída por alquila,
 25 halogenoalquila, arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, hidróxi, halogênio, CN, CF₃ e/ou heteroarila; e o qual também pode conter um grupo carbonila; e o qual também pode estar fundido com arila; em que R3 e R4 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em: H, alquila, cicloalquila; ou em que R3 e R4 formam, em conjunto, um anel
 30 selecionado do grupo consistindo em: pirrolidinilo, piperidinil-p-fenila, piperazinil-p-fenila e morfolino.

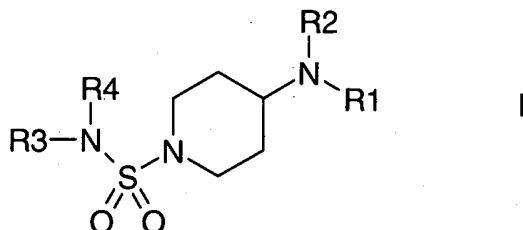
4. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3,

com a condição de que R1 seja apenas H se R2 não possuir um grupo CO.

5. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, em que R3 e R4 são ambos H.

6. Composição farmacêutica compreendendo:

- 5 (a) uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de Fórmula I,



- em que R1 é selecionado do grupo consistindo em: H; alquila; cicloalquila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; arila não substituída ou substituída por um ou mais alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; alquilenoarila; alquilenoarilenoalquila; alquilenoarileno-halogênio; alquilenoarilenoxialquila; alquilenoarilenoalquilamina; heteroarila; alquilenoheteroarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃;
- em que R2 é selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila; arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃;
- 15 alquilenoarila, não substituída ou substituída, mas não substituída por furano ou furanila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; heteroarila; CO-alquila; CO-cicloalquila; CO-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; CO-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; CO-heteroarila não substituída ou substituída por
- 20 alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; CO-O-alquila; CO-O-cicloalquila; CO-O-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-O-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-O-heteroarila; CO-NH-alquila; CO-NH-cicloalquila; CO-NH-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-alquilenoarila não
- 25 substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-heteroarila; SO₂-NH₂; SO₂-alquila; SO₂-arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN;
- ou; em que R1 e R2 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o

- qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados do grupo consistindo em: nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre; e o qual pode suportar, opcionalmente, 1 ou 2 ligações duplas; e o qual também pode estar substituída por alquila, halogenoalquila, arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, hidróxi, halogênio, CN, CF₃ e/ou heteroarila; e o qual também pode conter um grupo carbonila; e o qual também pode estar fundido com arila; em que R3 e R4 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em: H, alquila, cicloalquila, cicloalquila contendo 1 ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio e/ou oxigênio; cicloalquila contendo 1 ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio e/ou oxigênio, e substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; arila; arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; heteroarila; heteroarila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; alquilenoarila; ou em que R3 e R4 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em átomos de nitrogênio e/ou oxigênio e o qual também pode estar substituída por arila ou arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃ e CN; seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis; e
- (b) auxiliares e/ou veículos farmaceuticamente aceitáveis convencionais.

7. Composição de acordo com a reivindicação 6, em que R1 é selecionado do grupo consistindo em: H; alquila; cicloalquila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; arila; alquilenoarila; heteroarila; alquilenoheteroarila não substituída ou substituída por halogênio; em que R2 é selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila; arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; alquilenoarila, não substituída ou substituída, mas não substituída por furano ou furanila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; CO-alquila; CO-cicloalquila; CO-alquilenoarila; CO-heteroarila; CO-O-alquila; CO-O-cicloalquila; CO-O-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-O-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-O-heteroarila; CO-NH-arila substituída por alquila,

alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-heteroarila; SO₂-NH₂; ou; em que R1 e R2 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos

5 independentemente selecionados do grupo consistindo em: nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre; e o qual pode suportar, opcionalmente, 1 ou 2 ligações duplas; e o qual também pode estar substituída por alquila, halogenoalquila, arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, hidróxi, halogênio, CN, CF₃ e/ou heteroarila; e o qual também pode conter

10 um grupo carbonila; e o qual também pode estar fundido com arila; em que R3 e R4 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em: H, alquila, cicloalquila; ou em que R3 e R4 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em

15 átomos de nitrogênio e/ou oxigênio e o qual também pode estar substituída por arila.

8. Composição de acordo com a reivindicação 6 ou 7, em que R1 é selecionado do grupo consistindo em: alquila; cicloalquila; alquilenoalcóxi; alquilenoacloalquila; arila; alquilenoarila; heteroarila;

20 alquileno-heteroarila substituída por halogênio; em que R2 é selecionado do grupo consistindo em: alquilenoalcóxi; alquilenoacloalquila; CO-alquila; CO-cicloalquila; CO-alquilenoarila; CO-heteroarila; CO-NH-alquilenoarila; CO-NH-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-alquilenoarila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-

25 heteroarila; SO₂-NH₂; ou; em que R1 e R2 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em: nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre; e o qual pode suportar, opcionalmente, 1 ou 2 ligações duplas; e o qual também pode estar substituída por alquila,

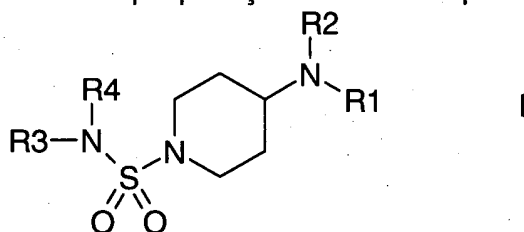
30 halogenoalquila, arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, hidróxi, halogênio, CN, CF₃ e/ou heteroarila; e o qual também pode conter um grupo carbonila; e o qual também pode estar fundido com arila; em que

R3 e R4 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em: H, alquila, cicloalquila; ou em que R3 e R4 formam, em conjunto, um anel selecionado do grupo consistindo em: pirrolidinilo, piperidinil-p-fenila, piperazinil-p-fenila e morfolino.

5 9. Composição de acordo com qualquer das reivindicações 6 a 8, com a condição de que R1 seja apenas H se R2 não possuir um grupo CO.

10 10. Composição de acordo com qualquer das reivindicações 6 a 9, em que R3 e R4 são ambos H.

11. Processo de preparação de um composto de Fórmula I,



em que R1 é selecionado do grupo consistindo em: H; alquila; cicloalquila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; arila não substituída ou substituída por um ou mais alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; alquilenoarila; alquilenoarilenalquila; alquilenoarileno-halogênio; alquilenoarilenoxialquila, 15 alquilenoarilenodialquilamina; heteroarila; alquilenoheteroarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃;

em que R2 é selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila; arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; alquilenoarila, não substituída ou substituída, mas não substituída por furano 20 ou furanila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; heteroarila; CO-alquila; CO-cicloalquila; CO-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; CO-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; CO-heteroarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; CO-O-alquila; CO-O-cicloalquila; 25 CO-O-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-O-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-O-heteroarila; CO-NH-alquila; CO-NH-cicloalquila; CO-NH-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-alquilenoarila não

substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-heteroarila; SO₂-NH₂; SO₂-alquila; SO₂-arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; ou;

em que R1 e R2 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual

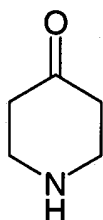
- 5 pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados do grupo consistindo em: nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre; e o qual pode suportar, opcionalmente, 1 ou 2 ligações duplas; e o qual também pode estar substituída por alquila, halogenoalquila, arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, hidróxi, halogênio, CN, CF₃ e/ou heteroarila; e o qual também pode conter um grupo carbonila; e o qual também pode estar fundido com arila;

em que R3 e R4 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em: H, alquila, cicloalquila, cicloalquila contendo 1 ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio e/ou oxigênio; cicloalquila

- 15 contendo 1 ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio e/ou oxigênio, e substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; arila; arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; heteroarila; heteroarila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; alquilenoarila; ou em que R3 e R4 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, 20 opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em átomos de nitrogênio e/ou oxigênio e o qual também pode estar substituída por arila ou arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃ e CN; e seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis

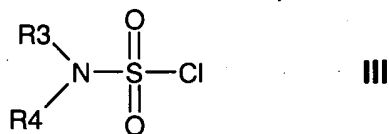
- 25 caracterizado por

os compostos de Fórmula I em que R3 e R4 são ambos diferentes de H, serem preparados fazendo reagir um composto de Fórmula II

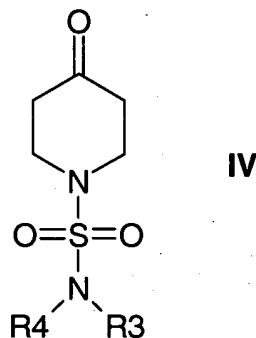


II

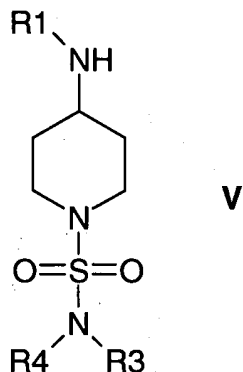
com um cloreto de sulfamoila de Fórmula III,



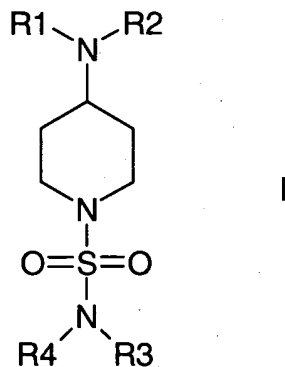
para dar composto de Fórmula IV



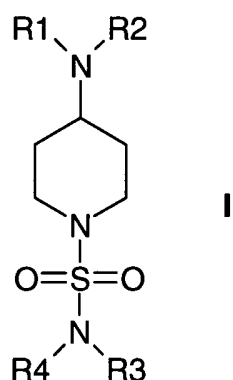
em que os compostos de Fórmula IV são, depois, feitos reagir com uma amina H_2NR_1 para dar compostos de Fórmula V



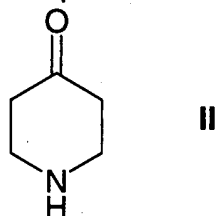
- 5 em que os compostos de Fórmula V são, ainda, feitos reagir com R_2X em que X é seleccionado do grupo consistindo em Cl, Br e I, para dar compostos de Fórmula I



- b) os compostos de Fórmula I em que R3 e R4 são ambos diferentes de H, serem preparados fazendo reagir compostos de Fórmula IV com uma amina HNR_1R_2 para dar compostos de Fórmula I
- 10

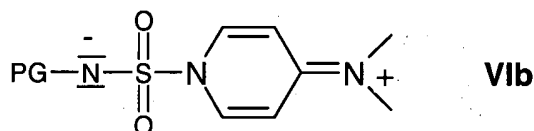
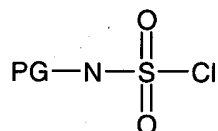


os compostos de Fórmula I em que R3 e R4 são ambos H, serem preparados fazendo reagir um composto de Fórmula II

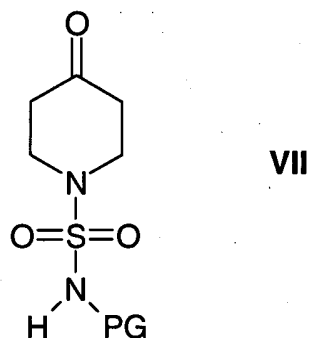


com cloreto de sulfamoíla, o qual está protegido com um grupo de proteção PG, de um modo preferido terc-butilaxicarbonila, de Fórmula VIa ou com o

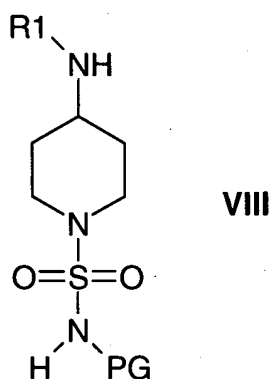
5 reagente de Fórmula VIb,



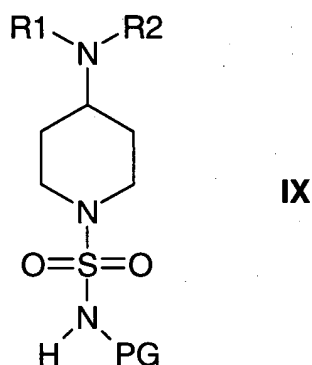
para dar um composto de fórmula VII



em que os compostos de Fórmula VII são, depois, feitos reagir com uma amina H₂NR₁, para dar compostos de Fórmula VIII

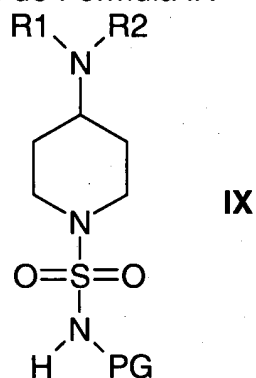


em que compostos de Fórmula VIII são, ainda, feitos reagir com R2X em que X é seleccionado do grupo consistindo em Cl, Br e I, para dar compostos de Fórmula IX



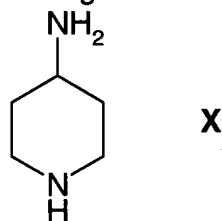
5. e a dissociação subsequente do grupo de proteção PG dos produtos intermediários obtidos, conduz, em seguida, a compostos de Fórmula I, em que R3 e R4 são ambos H;

os compostos de Fórmula I em que R3 e R4 são ambos H, serem preparados fazendo reagir um composto de Fórmula VII com uma amina HNR1R2 para dar compostos de Fórmula IX

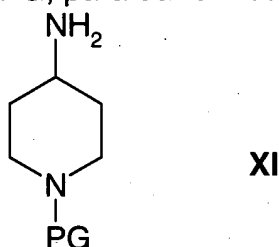


10. e a dissociação subsequente do grupo de proteção PG dos produtos intermediários obtidos, conduz, em seguida, a compostos de Fórmula I, em que R3 e R4 são ambos H;

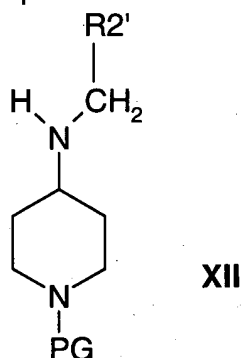
os compostos de Fórmula I em que R2 contém um a espaçador metileno, CH₂, serem preparados fazendo reagir um composto de Fórmula X



com um agente de proteção PG, para dar um composto de fórmula XI

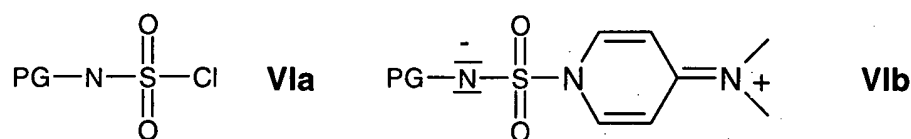


- em que os compostos de Fórmula XI são, depois, feitos reagir com um
- 5 aldeído R2'-CHO, para dar compostos de Fórmula XII,

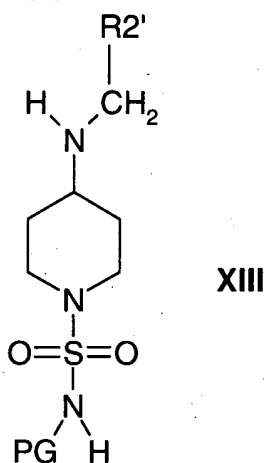


em que R2' é selecionado do grupo consistindo em: alquila; cicloalquila; alquilenoarila, não substituída ou substituída, mas não substituída por furano ou furanila; alquilenalcóxi; e alquilenocicloalquila;

- em que o grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula XII é, depois,
- 10 dissociado e em que o composto desprotegido é, em seguida, feito reagir com cloreto de sulfamoíla ClSO₂-NH₂ para dar compostos de Fórmula I;
- os compostos de Fórmula I em que R2 contém um espaçador metileno, CH₂, serem preparados dissociando o grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula XII e em que o composto desprotegido é, em seguida, feito reagir
- 15 com cloreto de sulfamoíla, o qual está protegido com um grupo de proteção PG, de um modo preferido terc-butilaxicarbonila, de Fórmula VIa, ou com o reagente de Fórmula VIb,

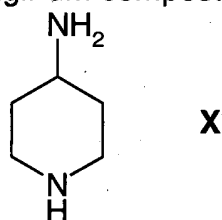


para dar um composto de fórmula XIII

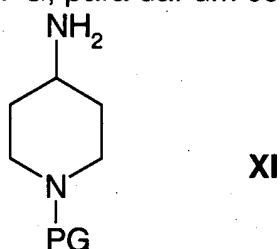


e a dissociação subsequente do grupo de proteção PG do produto intermediário obtido, conduz, em seguida, a compostos de Fórmula I, em que R3 e R4 são ambos H;

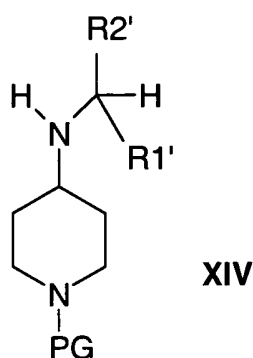
- 5 os compostos de Fórmula I em que R2 contém um espaçador metileno, CH₂, serem preparados fazendo reagir um composto de Fórmula X



com um agente de proteção PG, para dar um composto de fórmula XI



em que os compostos de Fórmula XI são, depois, feitos reagir com a cetona R2'-COR1', para dar compostos de Fórmula XIV,

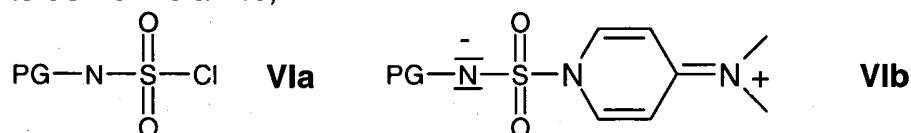


em que R1' é selecionado do grupo consistindo em: alquila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; alquilenoarila; alquilenoarilenoalquila; alquilenoarileno-halogênio; alquilenoarilenoxialquila, alquilenoarilenodialquilamina; e alquilenoheteroarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi,

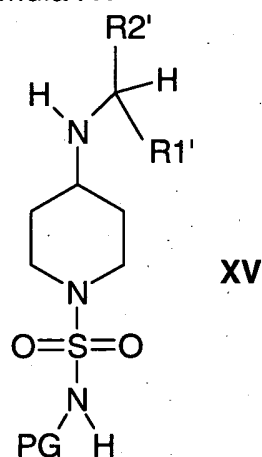
5 halogênio, CN, CF₃;

em que R2' é selecionado do grupo consistindo em: alquila; cicloalquila; alquilenoarila, não substituída ou substituída, mas não substituída por furano ou furanila; alquilenalcóxi; e alquilenocicloalquila;

em que o grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula XIV é, depois,
10 dissociado e em que o composto desprotegido é, em seguida, feito reagir com cloreto de sulfamoíla, o qual está protegido com um grupo de proteção PG, de um modo preferido, terc-butilaxicarbonila, de Fórmula VIa, ou com o reagente de Fórmula VIb,

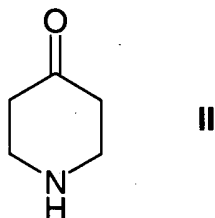


para dar um composto de fórmula XV

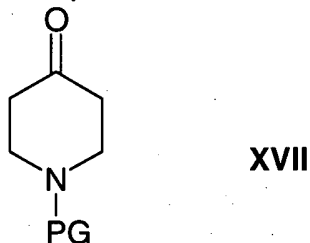


15 e a dissociação subsequente do grupo de proteção PG do produto

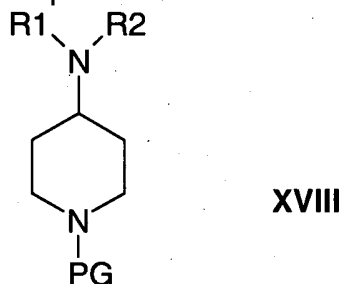
intermediário obtido, conduz, em seguida, a compostos de Fórmula I em que R3 e R4 ambos H, os compostos de Fórmula I serem preparados fazendo reagir um composto de Fórmula II



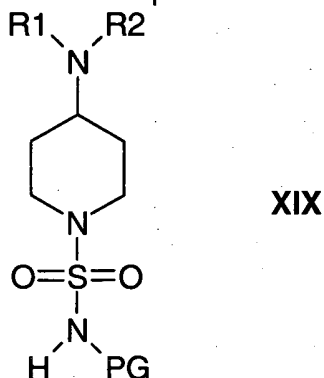
- 5 com um agente de proteção PG para dar um composto de fórmula XVII



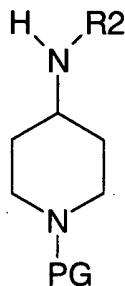
em que os compostos de Fórmula XVII são, depois, feitos reagir com uma amina NHR1R2 para dar compostos de Fórmula XVIII,



- em que o grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula XVIII é, depois, dissociado e em que o composto desprotegido é, em seguida, feito reagir com sulfamida para dar compostos de Fórmula I ou com um composto de fórmula III para dar compostos de Fórmula I ou com um composto de fórmulas VIa ou VIb para dar um composto de fórmula XIX
- 10

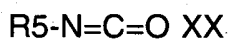


e a dissociação subsequente do grupo de proteção PG do produto intermediário obtido, conduz, em seguida, a compostos de Fórmula I; os compostos de Fórmula I serem preparados fazendo reagir um composto de Fórmula XVIII, em que R1 é H



XVIII

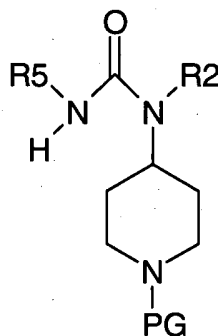
5 com um composto de fórmula XX



em que R5 é selecionado do grupo consistindo em: alquila; cicloalquila; arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; e heteroarila;

10

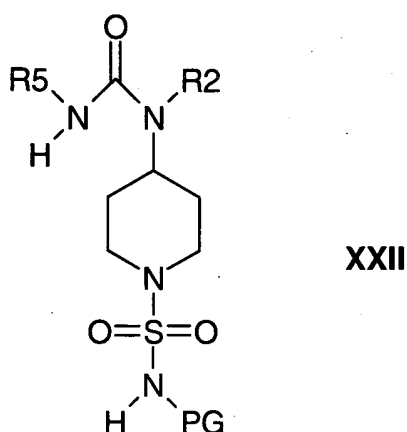
para dar um composto de fórmula XXI



XXI

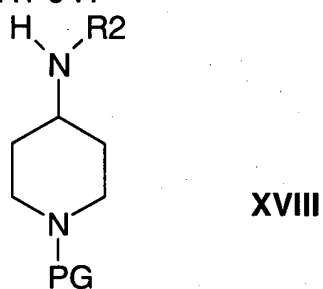
em que o grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula XXI é, depois, dissociado e em que o composto desprotegido é, em seguida, feito reagir com sulfamida para dar compostos de Fórmula I ou com um composto de fórmula III para dar compostos de Fórmula I ou com um composto de fórmulas VIa ou VIb para dar um composto de fórmula XXII

15

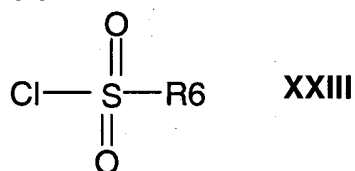


e a dissociação subsequente do grupo de proteção PG do produto intermediário obtido, conduz, em seguida, a compostos de Fórmula I;

os compostos de Fórmula I serem preparados fazendo reagir um composto de Fórmula VXIIIa em que R1 é H

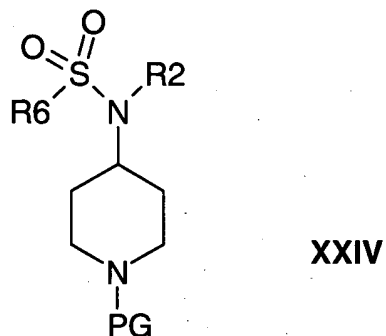


5 com um composto de fórmula XXIII



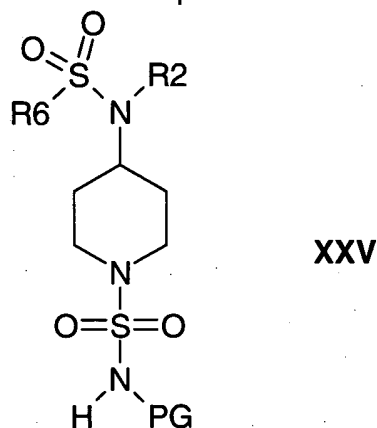
em que R6 é selecionado do grupo consistindo em: alquila; arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN;

para dar um composto de fórmula XXIV

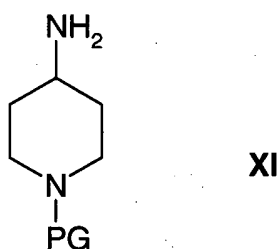


em que o grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula XXIV é, depois,
10 dissociado e em que o composto desprotegido é, em seguida, feito reagir

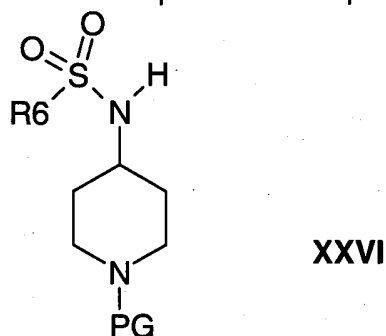
com sulfamida para dar compostos de Fórmula I ou com um composto de fórmula III para dar compostos de Fórmula I ou com um composto de fórmulas VIa ou VIb para dar um composto de fórmula XXV



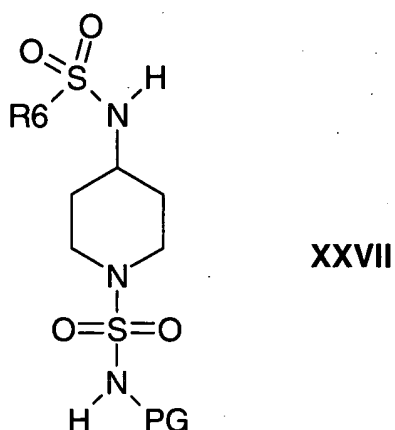
- 5 e a dissociação subsequente do grupo de proteção PG do produto intermediário obtido, para dar compostos de fórmula I, os compostos de Fórmula I serem preparados fazendo reagir um composto de Fórmula XI



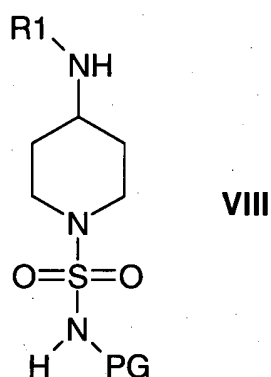
com um composto de fórmula XXIII para dar compostos de Fórmula XXVI



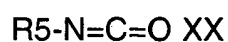
- 10 em que o grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula XXVI é, depois, dissociado e em que o composto desprotegido é, em seguida, feito reagir com sulfamida para dar compostos de Fórmula I ou com um composto de fórmula III para dar compostos de Fórmula I ou com um composto de fórmulas VIa ou VIb para dar um composto de fórmula XXVII



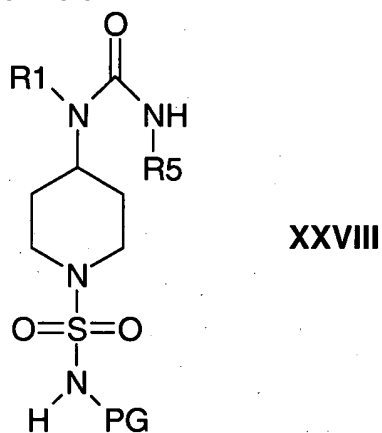
e a dissociação subsequente do grupo de proteção PG do produto intermediário obtido, para dar compostos de fórmula I, os compostos de Fórmula I serem preparados fazendo reagir compostos de Fórmula VIII



5 com compostos de fórmula XX



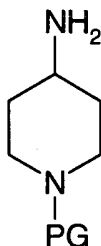
para dar compostos de Fórmula XXVIII



em que o grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula XXVIII é, depois, dissociado para dar compostos de Fórmula I

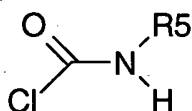
10 os compostos de Fórmula I serem preparados fazendo reagir compostos de

Fórmula XI



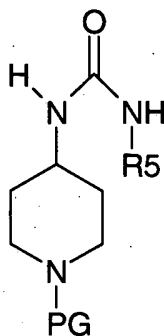
XI

com compostos de fórmula XXIX



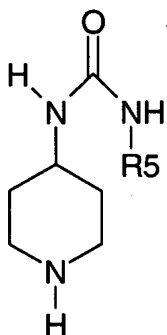
XXIX

para dar compostos de Fórmula XXX



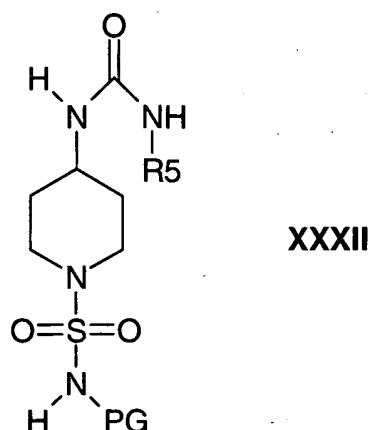
XXX

- 5 em que o grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula XXX é, depois, dissociado para dar compostos de Fórmula XXXI



XXXI

e em que o composto de Fórmula XXXI é, em seguida, feito reagir com cloreto de sulfamoíla de Fórmula III para dar compostos de Fórmula I ou com um composto de Fórmulas VIa ou VIb para dar um composto de Fórmula XXXII



e em que o grupo de proteção PG dos compostos de Fórmula XXXII é, depois, dissociado para dar compostos de Fórmula I;

e, se desejado, converter as bases livres resultantes de Fórmula I nos seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis ou converter os sais de adição de ácido dos compostos de Fórmula I nas bases livres de Fórmula I.

12. Processo de acordo com a reivindicação 11, em que R1 é selecionado do grupo consistindo em: H; alquila; cicloalquila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; arila; alquilenoarila; heteroarila; alquilenoheteroarila não substituída ou substituída por halogênio; em que R2 é selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila; arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; alquilenoarila, não substituída ou substituída, mas não substituída por furano ou furanila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; CO-alquila; CO-cicloalquila; CO-alquilenoarila; CO-heteroarila; CO-O-alquila; CO-O-cicloalquila; CO-O-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-O-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-O-heteroarila; CO-NH-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-heteroarila; SO₂-NH₂; ou; em que R1 e R2 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em: nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre; e o qual pode suportar, opcionalmente, 1 ou 2 ligações duplas; e o qual também pode estar substituída por alquila, halogenoalquila, arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi,

hidróxi, halogênio, CN, CF₃ e/ou heteroarila; e o qual também pode conter um grupo carbonila; e o qual também pode estar fundido com arila; em que R3 e R4 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em: H, alquila, cicloalquila; ou em que R3 e R4 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em átomos de nitrogênio e/ou oxigênio e o qual também pode estar substituída por arila.

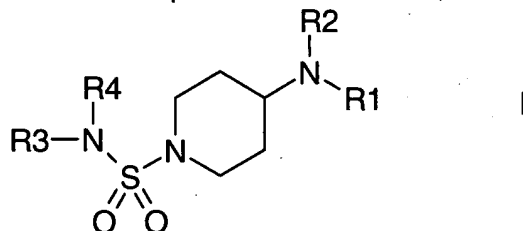
13. Processo de acordo com a reivindicação 11 ou 12, em que R1 é selecionado do grupo consistindo em: alquila; cicloalquila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; arila; alquilenoarila; heteroarila; alqueno-heteroarila substituída por halogênio; em que R2 é selecionado do grupo consistindo em: alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; CO-alquila; CO-cicloalquila; CO-alquilenoarila; CO-heteroarila; CO-NH-alquilenoarila; CO-NH-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-alquilenoarila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-heteroarila; SO₂-NH₂; ou; em que R1 e R2 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em: nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre; e o qual pode suportar, opcionalmente, 1 ou 2 ligações duplas; e o qual também pode estar substituída por alquila, halogenoalquila, arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, hidróxi, halogênio, CN, CF₃ e/ou heteroarila; e o qual também pode conter um grupo carbonila; e o qual também pode estar fundido com arila; em que R3 e R4 são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em: H, alquila, cicloalquila; ou em que R3 e R4 formam, em conjunto, um anel selecionado do grupo consistindo em: pirrolidinilo, piperidinil-p-fenila, piperazinil-p-fenila e morfolino.

14. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 11 a 13, com a condição de que R1 seja apenas H se R2 não possuir um grupo CO.

15. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 11 a

14, em que R3 e R4 são ambos H.

16. Uso de um composto de Fórmula I,

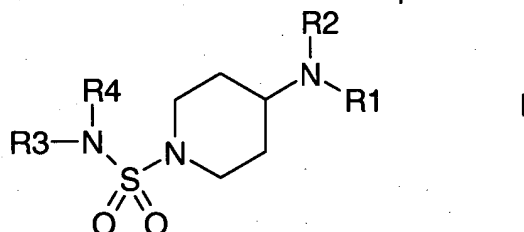


em que R1 é selecionado do grupo consistindo em: H; alquila; cicloalquila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; arila não substituída ou substituída por
 5 um ou mais alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; alquilenoarila; alquilenoarilenoalquila; alquilenoarileno-halogênio; alquilenoarilenoxialquila, alquilenoarilenodialquilamina; heteroarila; alquilenoheteroarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃;
 em que R2 é selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila; arila não
 10 substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; alquilenoarila, não substituída ou substituída, mas não substituída por furano ou furanila; alquilenalcóxi; alquilenocicloalquila; heteroarila; CO-alquila; CO-cicloalquila; CO-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; CO-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi,
 15 halogênio, CF₃, CN; CO-heteroarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; CO-O-alquila; CO-O-cicloalquila; CO-O-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-O-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio,
 20 CN, CF₃; CO-O-heteroarila; CO-NH-alquila; CO-NH-cicloalquila; CO-NH-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF₃; CO-NH-heteroarila; SO₂-NH₂; SO₂-alquila; SO₂-arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN;
 ou; em que R1 e R2 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o
 25 qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados do grupo consistindo em: nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre; e o qual pode suportar, opcionalmente, 1 ou 2 ligações duplas; e o qual também pode estar substituída por alquila,

halogenoalquila, arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, hidróxi, halogênio, CN, CF₃ e/ou heteroarila; e o qual também pode conter um grupo carbonila; e o qual também pode estar fundido com arila;

- em que R3 e R4 são, independentemente, selecionados do grupo
- 5 consistindo em: H, alquila, cicloalquila, cicloalquila contendo 1 ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio e/ou oxigênio; cicloalquila contendo 1 ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio e/ou oxigênio, e substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; arila; arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; heteroarila; heteroarila substituída
- 10 por alquila, alcóxi, halogênio, CF₃, CN; alquilenoarila; ou em que R3 e R4 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em átomos de nitrogênio e/ou oxigênio e o qual também pode estar substituída por arila ou arila substituída por alquila,
- 15 alcóxi, halogênio, CF₃ e CN;
- e os seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis; para a preparação de um medicamento para a profilaxia e/ou tratamento e/ou prevenção de glaucoma, epilepsia, distúrbios bipolares, enxaqueca, dor neuropática, obesidade, diabetes tipo II, síndrome metabólica, dependência
- 20 de álcool e/ou câncer e as suas doenças ou patologias concomitantes e/ou secundárias em mamíferos e seres humanos.

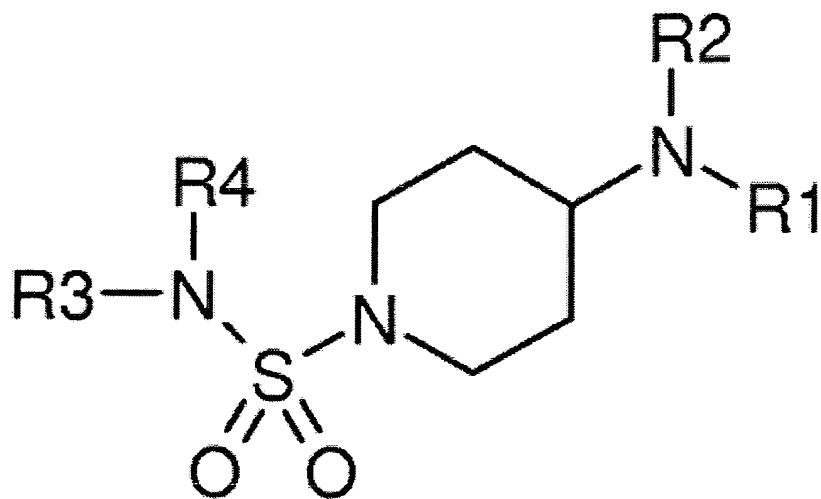
17. Método de tratamento ou prevenção de glaucoma, epilepsia, distúrbios bipolares, enxaqueca, dor neuropática, obesidade, diabetes tipo II, síndrome metabólica e/ou câncer e as suas doenças ou patologias
- 25 concomitantes e/ou secundárias em mamíferos e seres humanos, compreendendo administrar a um indivíduo necessitado daquele uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I,



em que R1 é selecionado do grupo consistindo em: H; alquila; cicloalquila;

- alquilenoalcóxi; alquilenoacloalquila; arila não substituída ou substituída por um ou mais alquila, alcóxi, halogênio, CF_3 , CN; alquilenoarila; alquilenoarilenoalquila; alquilenoarileno-halogênio; alquilenoarilenoxialquila, alquilenoarilenodialquilamina; heteroarila; alquileno-heteroarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF_3 ;
- 5 em que R2 é selecionado do grupo consistindo em: cicloalquila; arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF_3 ; alquilenoarila, não substituída ou substituída, mas não substituída por furano ou furanila; alquilenoalcóxi; alquilenoacloalquila; heteroarila; CO-alquila; CO-
- 10 cicloalquila; CO-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF_3 , CN; CO-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF_3 , CN; CO-heteroarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF_3 , CN; CO-O-alquila; CO-O-cicloalquila; CO-O-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF_3 ; CO-O-
- 15 alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF_3 ; CO-O-heteroarila; CO-NH-alquila; CO-NH-cicloalquila; CO-NH-arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF_3 ; CO-NH-alquilenoarila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CN, CF_3 ; CO-NH-heteroarila; $\text{SO}_2\text{-NH}_2$; SO_2 -alquila; SO_2 -arila não substituída ou substituída
- 20 por alquila, alcóxi, halogênio, CF_3 , CN;
- ou; em que R1 e R2 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter, opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos adicionais independentemente selecionados do grupo consistindo em: nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre; e o qual pode suportar, opcionalmente, 1 ou 2
- 25 ligações duplas; e o qual também pode estar substituída por alquila, halogenoalquila, arila não substituída ou substituída por alquila, alcóxi, hidróxi, halogênio, CN, CF_3 e/ou heteroarila; e o qual também pode conter um grupo carbonila; e o qual também pode estar fundido com arila;
- em que R3 e R4 são, independentemente, selecionados do grupo
- 30 consistindo em: H, alquila, cicloalquila, cicloalquila contendo 1 ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio e/ou oxigênio; cicloalquila contendo 1 ou mais heteroátomos selecionados de nitrogênio e/ou oxigênio,

- e substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF_3 , CN; arila; arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF_3 , CN; heteroarila; heteroarila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF_3 , CN; alquilenarila; ou em que R3 e R4 formam, em conjunto, um anel de 5 ou 6 membros, o qual pode conter,
- 5 opcionalmente, desde 1 a 2 heteroátomos independentemente selecionados do grupo consistindo em átomos de nitrogênio e/ou oxigênio e o qual também pode estar substituída por arila ou arila substituída por alquila, alcóxi, halogênio, CF_3 e CN; e
- e os seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis.



P.0619583-0

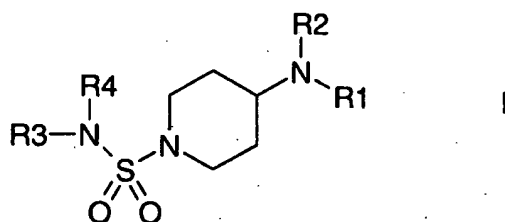
(I)

PC619583-0

RESUMO

Patente de Invenção: "N-SULFAMOIL-PIPERIDINAMIDAS PARA A PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE OBESIDADE E PATOLOGIAS RELACIONADAS".

5 A presente invenção refere-se a N-sulfamoil-piperidinamidas de fórmula geral (I)



e aos seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis, a composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, a processos para a sua preparação e à sua utilização para o tratamento de obesidade e suas

10 doenças concomitantes e/ou secundárias e/ou patologias relacionadas.