



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

(21) **PI0611688-4 A2**

(22) Data de Depósito: 27/05/2006
(43) Data da Publicação: 28/09/2010
(RPI 2073)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 498/04
A61K 31/424
A61P 3/00

(54) Título: **DERIVADOS AZOLOPIRIDINA-2-ONA
COMO INIBIDORES DE LIPASE E FOSFOLIPASE**

(30) Prioridade Unionista: 09/06/2005 DE 10 2005 026 762.9

(73) Titular(es): SANOFI-AVENTIS

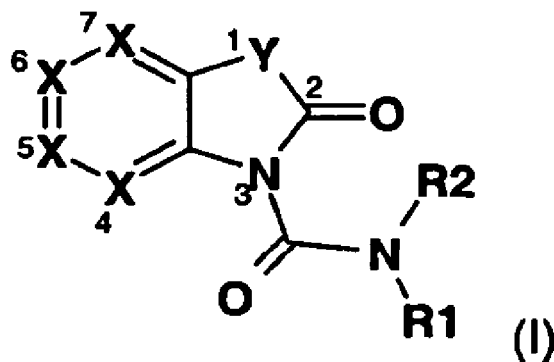
(72) Inventor(es): GERHARD ZOLLER, GÜNTHER MÜLLER,
HUBERT HEUER, NORBERT TENNAGELS, STEFAN PETRY

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006005095 de 27/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/131231 de 14/12/2006

(57) Resumo: DERIVADOS AZOLOPIRIDINA-2-ONA COMO INIBIDORES DE LIPASE E FOSFOLIPASE. A presente invenção refere-se a derivados de azolopiridina-2-ona da fórmula (1) com os significados indicados na descrição, os seus sais farmacologicamente usáveis, e ao seu uso como substância medicinal.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS AZOLOPIRIDINA-2-ONA COMO INIBIDORES DE LIPASE E FOSFOLIPASE**".

A presente invenção refere-se a derivados de azolopiridin-2-ona da fórmula geral I, a seus sais farmaceuticamente aceitáveis e a seu uso como substâncias medicinais.

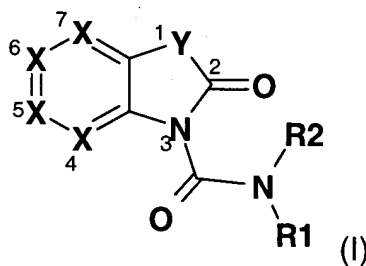
Compostos de estrutura similar são conhecidos da EP 1275653. No entanto, esses são usados como fungicidas.

Compostos tendo um efeito inibitório sobre lipase sensível a hormônio são descritos na técnica anterior, por exemplo, no WO 2004/035550, WO 2005/073199 ou WO 03/051842.

Compostos com um efeito inibitório sobre lipase endotelial são descritos na técnica anterior, por exemplo, no WO 2004/094394, no WO 2004/094393.

É um objetivo da presente invenção prover compostos que tenham um efeito inibitório sobre lipase endotelial ou lipase sensível a hormônio.

A invenção refere-se a derivados de azolopiridin-2-ona da fórmula I



em que os significados são:

X identicamente ou diferentemente =C(-R)- ou =N-, onde pelo menos um e no máximo dois =C(-R)- é substituído por =N-;

Y -O- ou -S-;

R identicamente ou diferentemente hidrogênio, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₃)-alquilóxi-(C₁-C₃)-alquilenos, hidróxi, (C₁-C₆)-alquilmercapto, amina, (C₁-C₆)-alquilamino, di-(C₂-C₁₂)-alquilamino, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, COOR₃, trifluorometila, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, (C₁-C₆)-

alquilsulfonila, aminossulfonila, pentafluorossulfanila, (C₆-C₁₀)-arila, (C₅-C₁₂)-heteroarila, CO-NR₆R₇, O-CO-NR₆R₇, O-CO-(C₁-C₆)-alquilenos-CO-O-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-alquilenos-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-alquilenos-CO-NR₆R₇ ou (C₁-C₆)-alquilóxi não substituído ou mono- ou poli-F-substituído;

5 R₁ é (C₄-C₁₆)-alquila, (C₁-C₄)-alquilenos-(C₆-C₁₀)-arila, (C₁-C₄)-alquilenos-(C₅-C₁₂)-heteroarila, (C₁-C₄)-alquilenos-(C₃-C₁₂)-cicloalquila, (C₈-C₁₄)-biciclo, onde arila, heteroarila, cicloalquila ou biciclo pode estar substituído uma ou mais vezes por halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₃)-alquilóxi, hidróxi, (C₁-C₆)-alquilmercapto, amina, (C₁-C₆)-alquilamino, di-(C₂-C₁₂)-
10 alquilamino, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, (C₁-C₆)-alcoxycarbonila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, ciano, trifluorometila, trifluorometilóxi, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila;

R₂ é hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila; ou

R₁ e R₂ formam juntamente com o átomo de nitrogênio
15 que os porta um sistema de anel de 4 a 7 membros monocíclico, saturado ou parcialmente insaturado ou um sistema de anel de 8 a 14 membros bicíclico, saturado ou parcialmente insaturado, cujos membros individuais dos sistemas de anel podem ser substituídos por um a três átomos ou grupos atômicos da série -CHR₄-, -CR₄R₅-, -(C=R₄)-, -NR₆-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -
20 SO₂-, com a condição de que duas unidades da série -O-, -S-, -SO-, -SO₂- possam ser adjacentes;

R₃ hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila, benzila;

R₄, R₅ identicamente ou diferentemente (C₁-C₆)-alquila, halogênio, trifluorometila, COOR₃, ciclopropila, ciclopropileno;

25 R₆, R₇ identicamente ou diferentemente hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila, -(C₆-C₁₀)-arila, (C₅-C₁₂)-heteroarila, (C₃-C₁₂)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquilenos-(C₆-C₁₀)-arila, (C₁-C₄)-alquilenos-(C₅-C₁₂)-heteroarila, (C₁-C₄)-alquilenos-(C₄-C₁₂)-cicloalquila, (C₈-C₁₄)-biciclo;

30 as formas tautoméricas dos compostos e os seus sais fisiologicamente tolerados.

Compostos preferidos da fórmula I são aqueles em que

R₁ é (C₅-C₁₆)-alquila, (C₁-C₄)-alquilenos-(C₆-C₁₀)-arila, (C₁-C₄)-

alquilen-(C₅-C₁₂)-heteroarila, (C₁-C₄)-alquilen-(C₃-C₁₂)-cicloalquila, (C₈-C₁₄)-biciclo, onde arila, heteroarila, cicloalquila ou biciclo pode estar substituído uma ou mais vezes por halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₃)-alquilóxi, hidróxi, (C₁-C₆)-alquilmercapto, amina, (C₁-C₆)-alquilamino, di-(C₂-C₁₂-alquilamino, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, (C₁-C₆)-alcoxicarbonila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, ciano, trifluorometila, trifluorometilóxi, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila.

Compostos particularmente preferidos da fórmula I são aqueles em que

10 X é identicamente ou diferentemente =C(-R)- ou =N-, onde um =C(-R)- é substituído por =N-;

Y é -O-, -S-;

R é identicamente ou diferentemente hidrogênio, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, hidróxi, trifluorometila, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, COOR₃, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila, (C₆-C₁₀)-arila, (C₅-C₁₂)-heteroarila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, CO-NR₆R₇, O-CO-NR₆R₇, O-CO-(C₁-C₆)-alquilen-CO-O-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-alquilen-CO-NR₆R₇ ou (C₁-C₆)-alquilóxi não substituído ou mono- ou poli-F-substituído;

20 R₁ é (C₆-C₁₂)-alquila, (C₁-C₃)-alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, (C₁-C₃)-alquilen-(C₅-C₁₂)-heteroarila, (C₁-C₃)-alquilen-(C₄-C₁₂)-cicloalquila, (C₈-C₁₄)-biciclo, onde arila, heteroarila, cicloalquila ou biciclo pode estar substituído uma ou mais vezes por halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₃)-alquilóxi, hidróxi, amina, (C₁-C₆)-alquilamino, trifluorometila;

25 R₂ é hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila; ou

R₁ e R₂ juntamente com o átomo de nitrogênio que os porta são um sistema de anel de 5 a 6 membros monocíclico, saturado ou um sistema de anel de 9 a 10 membros bicíclico saturado ou parcialmente insaturado, cujos membros individuais dos sistemas de anel podem ser substituídos por um a três átomos ou grupos atômicos da série -CHR₄-, -CR₄R₅-, -(C=R₄)-, -NR₆-, -O-, -S-, com a condição de que duas unidades da série -O-, -S- possam não ser adjacentes;

R3 é hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila, benzila;

R4, R5 são identicamente ou diferentemente (C₁-C₆)-alquila, halogênio, trifluorometila, COOR₃, ciclopropila, ciclopropileno;

5 R6, R7 são identicamente ou diferentemente hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₆-C₁₀)-arila, (C₅-C₁₂)-heteroarila, (C₃-C₁₂)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquileno-(C₆-C₁₀)-arila, (C₁-C₄)-alquileno-(C₅-C₁₂)-heteroarila, (C₁-C₄)-alquileno-(C₄-C₁₂)-cicloalquila, (C₈-C₁₄)-biciclo.

Compostos particularmente preferidos da fórmula I são também aqueles em que

10 X é identicamente ou diferentemente =C(-R)- ou =N- onde pelo menos um =C(-R)- é substituído por =N;

Y é -O- ou -S-;

15 R é identicamente ou diferentemente hidrogênio, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, hidróxi, trifluorometila, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, COOR₃, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila, (C₆-C₁₀)-arila, (C₅-C₁₂)-heteroarila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, CO-NR₆R₇, O-CO-NR₆R₇, O-CO-(C₁-C₆)-alquileno-CO-O-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-alquileno-CO-NR₆R₇ ou não substituído ou mono- ou poli-F-substituído (C₁-C₆)-alquilóxi;

20 R1 é (C₆-C₁₂)-alquila, (C₁-C₂)-alquileno-(C₆-C₁₀)-arila, (C₁-C₂)-alquileno-(C₅-C₁₂)-heteroarila, (C₁-C₂)-alquileno-(C₄-C₁₂)-cicloalquila, (C₈-C₁₄)-biciclo, onde arila, heteroarila, cicloalquila ou biciclo pode estar substituído uma ou mais vezes por halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₃)-alquilóxi, hidróxi, amina, (C₁-C₆)-alquilamino, trifluorometila;

25 R2 é hidrogênio; ou

R1 e R2 juntamente com o átomo de nitrogênio que os porta são um sistema de anel de 5 a 6 membros monocíclico, saturado ou um sistema de anel de 9 a 10 membros bicíclico saturado ou parcialmente insaturado, cujos membros individuais dos sistemas de anel podem ser substituídos por um a três átomos ou grupos atômicos da série -CHR₄-, -CR₄R₅-, -C(R₄)-, -NR₆-, -O-, -S-, com a condição de que duas unidades da série -O-, -S- possam ser adjacentes;

30

R3 é hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila, benzila;

R4, R5 são identicamente ou diferentemente (C₁-C₆)-alquila, halogênio, trifluorometila, COOR₃, ciclopropila, ciclopropileno;

R6, R7 são identicamente ou diferentemente hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila, -(C₆-C₁₀)-arila, (C₃-C₁₂)-cicloalquila, (C₁-C₄)-alquileno-(C₆-C₁₀)-arila.

Em uma outra concretização particularmente preferida dos compostos da fórmula I,

R6, R7 são identicamente ou diferentemente hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila ou (C₃-C₆)-cicloalquila.

Compostos preferidos da fórmula I são também aqueles em que X na posição 5, 6 e 7 é identicamente ou diferentemente =C(-R)-, na posição 4 é =N-.

Outros compostos preferidos da fórmula I são aqueles em que X onde apropriado na posição 4 ou 7 é =C(-R)- com R = hidrogênio, na posição 5 ou 6 é =C(-R)- com R não sendo hidrogênio.

Compostos particularmente muito preferidos da fórmula I são aqueles em que

Y é -O-, -S-;

R1 é (C₆-C₁₂)-alquila, benzila, (C₁-C₃)-alquileno-(C₅-C₁₂)-heteroarila, (C₁-C₃)-alquileno-(C₄-C₁₂)-cicloalquila, (C₈-C₁₄)-biciclo, onde benzila, heteroarila, cicloalquila ou biciclo pode estar substituído por halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₃)-alquilóxi ou trifluorometila;

R2 é hidrogênio; ou

R1 é R2 juntamente com o átomo de nitrogênio que os porta formam um sistema de anel de 5 a 6 membros monocíclico, saturado, cujos membros individuais dos sistemas de anel podem ser substituídos por um ou dois átomos ou grupos atômicos da série -CHR₄-, -NR₆-, em que R4 é como definido acima, e R6 é (C₁-C₆)-alquila ou ciclopropila.

Em uma concretização dos compostos da fórmula I,

X é identicamente ou diferentemente =C(-R)- ou =N-, onde um =C(-R)- é substituído por =N-;

Em uma concretização dos compostos da fórmula I,

Y é -O-.

Em uma outra concretização dos compostos da fórmula I,

Y é -S-.

- 5 Em uma concretização particular dos compostos da fórmula I,
R2 é hidrogênio.

Outros compostos muito particularmente preferidos da fórmula I
são aqueles em que

Y é -O-;

- 10 R é identicamente ou diferentemente hidrogênio, halogênio, hi-
dróxi ou (C₁-C₆)-alquila;

R1 é (C₇-C₁₂)-alquila, benzila, (C₁-C₃)-alquilen-(C₅-C₁₂)-
heteroarila, (C₁-C₃)-alquilen-(C₄-C₁₂)-cicloalquila, (C₈-C₁₄)-biciclo, onde
benzila, heteroarila, cicloalquila ou biciclo pode estar substituído por halogê-
15 nio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₃)-alcóxi ou trifluorometila;

R2 é hidrogênio.

Outros compostos muito particularmente preferidos da fórmula I
são também aqueles em que

Y é -O-;

- 20 R é identicamente ou diferentemente hidrogênio, halogênio ou
(C₁-C₆)-alquila;

R1 é (C₆-C₁₂)-alquila, benzila, -CH₂-(C₅-C₁₂)-heteroarila, -CH₂-
(C₄-C₁₂)-cicloalquila, (C₈-C₁₄)-biciclo, onde benzila, heteroarila, cicloalquila
ou biciclo pode estar substituído por halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₃)-alcóxi
25 ou trifluorometila;

R2 é hidrogênio.

Outros compostos muito particularmente preferidos da fórmula I
são também aqueles em que

Y é -O-;

- 30 R é identicamente ou diferentemente hidrogênio, halogênio ou
(C₁-C₆)-alquila;

R1 é (C₆-C₁₂)-alquila, benzila, -CH₂-(C₄-C₁₂)-cicloexila, indanila,

tetraidronaftila, onde benzila, cicloexila, indanila ou tetraidronaftila pode estar substituída por (C₁-C₆)-alquila;

R₂ é hidrogênio.

A invenção refere-se a compostos da fórmula I na forma de seus sais, racematos, misturas racêmicas e enantiômeros puros, e a seus diastereômeros e suas misturas.

Os radicais de alquila e alquilenos nos substituintes R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ e R₇ podem ser de cadeia reta ou ramificada. Halogênio é flúor, cloro, bromo ou iodo, em particular flúor ou cloro. Os radicais de alquila e alquilenos podem estar substituídos uma ou mais vezes por grupos adequados

Arila significa um sistema de anel mono-ou bicíclico carbocíclico aromático que compreende de 6 a 10 átomos no anel ou nos anéis.

Os radicais de arila podem estar substituídos uma ou mais vezes por grupos adequados.

Heteroarila é um sistema de anel mono- ou bicíclico aromático tendo de 5 a 12 membros de anel, em que pelo menos um átomo no sistema de anel é um heteroátomo da série N, O e S.

"Anéis de heteroarila " ou "radicais de heteroarila " adequados são, por exemplo,

benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, benzotetrazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, quinolinila, furila, furazanila, imidazolila, 1H-indazolila, indolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, pirimidinila, pirazinila, pirazolila, piridila, pirrolila, tiazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tiofenila.

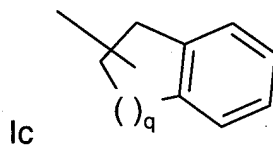
Radicais de heteroarila preferidos são tiofenila, pirazolila e piridila. Os anéis de heteroarila ou radicais de heteroarila podem estar substituídos uma ou mais vezes por grupos adequados.

Um radical de cicloalquila é um sistema de anel que compreende um ou mais anéis e que está em forma saturada ou parcialmente saturada (com uma ou duas ligações duplas) e que é composto exclusivamente de

átomos de carbono.

Os radicais de cicloalquila podem estar substituídos uma ou mais vezes por grupos adequados.

Biciclo significa sistemas de anel bicíclico que estão em forma saturada ou parcialmente insaturada e que, além de carbono, pode também compreender um ou mais heteroátomos tal como, por exemplo, nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Esta definição também inclui sistemas de anel que compreendem um núcleo de benzeno fundido. Exemplos que podem ser mencionados são o radical de tetraidronaftila, alfa- ou beta-tetralon-, indanil- ou indan-1-on-ila. Radicais bicíclicos preferidos são aqueles da fórmula Ic



, com $q = 1$ ou 2 . Os radicais bicíclicos podem estar substituídos uma ou mais vezes por grupos adequados.

Sais farmacologicamente aceitáveis são, uma vez que sua solubilidade em água é maior do que aquela dos compostos iniciais ou básicos, particularmente adequados para aplicações médicas. Esses sais devem ter um cátion ou ânion farmacologicamente aceitável. Sais de adição de ácido farmacologicamente aceitável adequados dos compostos da invenção são sais de ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, metáfosfórico nítrico e de sulfúrico, e de ácidos inorgânicos tais como, por exemplo, ácido acético, benzenossulfônico, benzoico, cítrico, etanossulfônico, fumárico, glucônico, glicólico, isetiônico, láctico, lactobiônico, maléico, málico, metanossulfônico, succínico, p-toluenossulfônico e tartárico. Sais básicos farmacologicamente aceitáveis adequados são sais de amônio, sais de metal-alcálico (tais como sais de sódio e de potássio) e sais de metal alcálico-terroso (tais como sais de magnésio e de cálcio) e sais de trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina ou etilendiamina.

Sais com um ânion farmacologicamente inaceitável tal como, por exemplo, trifluoroacetato do mesmo modo dentro da estrutura da invenção como intermediários úteis para a preparação ou purificação de sais far-

maceuticamente aceitáveis e/ou para o uso em aplicações não terapêuticas, por exemplo in vitro.

O termo "derivados fisiologicamente funcional" usado aqui refere-se a qualquer derivado fisiologicamente tolerado de um composto da invenção da fórmula I, por exemplo, um éster, o qual na administração a um animal tal como, por exemplo, um ser humano é capaz de formar (diretamente ou indiretamente) um composto da fórmula I ou um seu metabólito ativo.

Derivados fisiologicamente funcionais também incluem pró-fármacos dos compostos da invenção como, por exemplo, descritos em H. Okada e outros, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Tais pró-fármacos podem ser metabolizadas in vivo para formar um composto da invenção. Esses pró-fármacos podem eles próprios serem ativos ou não.

Os compostos da invenção podem também existir em várias formas polimorfas, por exemplo como formas polimorfas amorfas e cristalinas. Todas as formas polimorfas dos compostos da invenção dentro da estrutura da invenção e são um outro aspecto da invenção.

Todas as referências a "composto(s) da fórmula I" aqui em seguida referem-se a composto(s) da fórmula I como descritos acima, e seus sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais como descritos aqui.

Uso

Os compostos da invenção da fórmula geral I têm um efeito surpreendentemente inibitório sobre lipase sensível a hormônio, HSL, uma enzima aloestérica em adipócitos que é inibida por insulina e é responsável pela decomposição química de gorduras em células de gordura e assim para a transferência de constituintes de gordura para dentro da corrente sanguínea. Inibição desta enzima é, portanto, equivalente a um efeito semelhante a insulina dos compostos da invenção, finalmente levando a uma redução de ácidos graxos livres no sangue e de glicose no sangue. Eles podem, portanto, ser empregados para desarrumações metabólicas tais como, por exemplo, para diabetes mellitus não dependente de insulina, para síndrome diabética e para dano pancreático direto.

Os compostos da invenção da fórmula geral I, especialmente aqueles em que R2 é hidrogênio, podem ter um efeito inibitório sobre lipase endotelial (EL). O substrato preferido para EL e HDL, que tem uma atividade antiateroesclerótica. Uma redução no nível de HDL leva a progressão de

5 atroesclerose e suas seqüelas tais como doença de coração da coronária e além do mais desenvolvimento da síndrome metabólica e suas seqüelas diabetes. Uma inibição de EL assim em geral levaria a prevenção de distúrbios ateroscleróticos e indiretamente reduzem a probabilidade de pessoas com um risco aumentado para diabetes que se tornam doentes.

10 Verificou-se ulteriormente que o efeito inibitório dos compostos da invenção da fórmula geral I é seletivo em relação a outras lipases.

Os compostos da invenção da fórmula I podem também ter um efeito inibitório sobre lipase de triglicerídeo.

Compostos deste tipo são particularmente adequados para o

15 tratamento e/ou a prevenção de

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

2- Distúrbios da sensibilidade a insulina de mio-, adipo- e hepáticos (resistência a insulina) - síndrome metabólica

20 3- Diabetes mellitus, especialmente diabetes de tipo 2, incluindo a prevenção das seqüelas associadas com a mesma.

Aspectos particulares neste ligação são

- hiperglicemia

- melhoramento na resistência a insulina

25 - melhoramento em tolerância a glicose

- proteção das células beta pancreáticas

- prevenção de distúrbios macro- e microvasculares

4. Dislipidemias e as suas seqüelas tais como, por exemplo, aterosclerose, doenças de coração na coronária, distúrbios cerebrovascular

30 etc., especialmente aquelas (mas não restritas às mesmas) que são caracterizadas por um ou mais dos seguintes fatores:

- altas concentrações de triglicerídeo no plasma

- baixas concentrações de lipoproteína apoA
- altas concentrações de colesterol LDL
- pequenas partículas de colesterol de LDL densas

5 5. Várias outras condições que podem ser associadas à síndrome metabólica, tais como:

- obesidade (peso em excesso), incluindo obesidade central
- trombozes, estágios hipercoaguláveis e protombóticos (arterial e venoso)
- pressão alta de sangue
- 10 - falha de coração tal como, por exemplo, (mas não restrito à mesma), após infarto de miocárdio, doença de coração hipertensiva ou cardiomiopatia

6. Outros distúrbios ou condições em que reações inflamatórias ou diferenciação celular podem, por exemplo, estar envolvidas são:

- 15 - aterosclerose tal como, por exemplo, (mas restrita à mesma), esclerose da coronária incluindo angina pectoris ou infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral
- reoculação ou restenose vascular
- doenças de intestino inflamatório crônicas tais como, por exemplo, doença de Crohn's e colite ulcerativa
- 20 - pancreatite
- outros estados inflamatórios
- retinopatia
- tumores de célula adiposa
- 25 - carcinomas de célula adiposa tal como, por exemplo, lipossarcoma
- tumores sólidos e neoplasmas tais como, por exemplo, (mas não restritos aos mesmos), carcinomas do trato gastrointestinal, do fígado, do trato biliar e do pâncreas, tumores endócrinos, carcinomas dos pulmões,
- 30 dos rins e do trato urinário, do trato genital, carcinomas de próstata etc.
- linfomas e distúrbios mieloproliferativos agudos crônicos
- angiogênese

- distúrbios neurodegenerativas
- doença de Alzheimer
- esclerose múltipla
- doença de Parkinson's
- 5 - dermatoses eritemato-escamasas tal como, por exemplo, psoríase
- acne vulgaris
- outros distúrbios de pele e condições patológicas que são modulads por PPAR
- 10 - aczemas e neurodermatite
- dermatite tal como, por exemplo, fotodermatite ou dermatite seborréica
- ceratite e ceratose tais como, por exemplo, ceratoses seborréicas, ceratose senis, ceratose actínica, ceratoses fotoinduzidas ou ceratose
- 15 flicularis
- quelóides e profilaxia de quelóide
- verrugas, incluindo condilomata ou condilomata acuminata
- infecções de papiloma viral humana (HPV), tal como, por exemplo, papilomata venéreo, verrugas virais tal como, por exemplo, molluscum contagiosum, leucoplaquia
- 20 - dermatose papular tal como, por exemplo, líquen plano
- câncer de pele tais como, por exemplo, carcinoma de célula basal, melanomas ou linfomas de célula T cutânea
- tumores epidérmicos benígnos localizados tais como, por exemplo, ceratoderma, epidermal naevi
- 25 - geladuras
- pressão alta de sangue
- síndrome X
- síndrome de ovário policístico (PCOS)
- 30 - asma
- lúpus eritematoso (LE) ou distúrbios reumáticas inflamatórias tal como, por exemplo, artrite reumatóide

- vasculite
- emaciação (caquexia)
- gota
- síndrome de reperfusão/isquemia
- síndrome de esforço respiratório aguda

5

Formulações

A quantidade de um composto da invenção necessário para alcançar o efeito biológico desejado depende de numerosos fatores, por exemplo, o composto específico escolhido, do uso pretendido, do modo de administração e da condição clínica do paciente. A dose diária está em geral na faixa de 0,3 mg a 100 mg (tipicamente de 3 mg a 50 mg) por dia e por quilograma de peso de corpo, por exemplo, 3-10 mg/kg/dia. Uma dose intravenosa pode estar, por exemplo, na faixa de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, que pode adequadamente ser administrada como infusão de 10 ng a 100 ng por quilograma e por minuto. Soluções de infusão adequadas para estas finalidades podem conter, por exemplo, de 0,1 ng a 10 mg, tipicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Doses únicas podem conter, por exemplo, de 1 mg a 10 g do ingrediente ativo. Assim, ampolas para as injeções podem conter, por exemplo, de 1 mg a 100 mg, e formulações de dose única que podem ser administradas oralmente, tais como, por exemplo, comprimidos ou cápsulas, podem conter, por exemplo, de 0,05 a 1000 mg, tipicamente de 0,5 a 600 mg. Para a terapia das condições acima mencionadas, os compostos da fórmula I podem ser usados como o próprio composto, mas eles estão de preferência na forma de uma composição farmacêutica com um veículo aceitável. O veículo deve, naturalmente, ser aceitável no sentido de que seja compatível com os outros ingredientes da composição e não seja nocivo para a saúde do paciente. O veículo pode ser um sólido ou um líquido ou ambos e é de preferência formulado com o composto como uma dose única, por exemplo, como um comprimido, que pode conter de 0,05% a 95% em peso do ingrediente ativo. Outras substâncias farmacologicamente ativas podem do mesmo modo estar presentes, incluindo outros compostos da invenção. As composições farmacêuticas da invenção podem ser produzidas por um dos métodos

10

15

20

25

30

farmacêuticos conhecidos, que essencialmente consistem em misturação dos ingredientes com excipientes e/ou veículos farmacologicamente aceitáveis.

- Composições farmacêuticas da invenção são aquelas adequadas para administração oral, retal, tópica, peroral (por exemplo, sublingual) e parenteral (por exemplo, subcutânea, intramuscular, intradérmica ou intravenosa, embora a maior parte dos modos adequados de administração dependa em cada caso individual da natureza e da severidade da condição a ser tratada e da natureza do composto da fórmula I usada em cada caso. Formulações revestidas e formulações de liberação lenta também dentro da estrutura da invenção. Preferência é dada a formulações resistentes a sulco gástrico e a ácido. Revestimentos adequados resistentes a sulco gástrico compreendem ftalato de acetato de celulose, ftalato de acetato de polivinila, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e polímeros aniônicos de ácido metacrílico e metacrilato de metila.

- Preparações farmacêuticas adequadas para a administração oral podem estar na forma de unidades separadas tais como, por exemplo, cápsulas, cachetes, comprimidos chupáveis ou comprimidos, cada um dos quais contém uma quantidade definida do composto da fórmula I; como pós ou grânulos; como solução ou suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso; ou como uma emulsão de óleo em água ou água em óleo. Essas composições podem, como já mencionadas, ser preparadas por qualquer método farmacêutico que inclui uma etapa em que o ingrediente ativo e o veículo (que podem consistir em um ou mais ingredientes adicionais) são postos em contato. As composições são em geral produzidas por misturação uniforme e homogênea do ingrediente ativo com um veículo sólido finamente dividido e/ou líquido, depois das quais o produto é modelado se necessário. Assim, por exemplo, um comprimido pode ser produzido por compressão ou moldagem de um pó ou grânulos do composto, onde apropriado com um ou mais ingredientes adicionais. Comprimidos prensados podem ser produzidos por formação de comprimido do composto em forma de escoamento livre tais como, por exemplo, um pó ou grânulos, onde apropriados misturados

com um aglutinante, agente de deslizamento, diulente inerte e/ou um ou mais agentes de dispersão/tensoativo em uma máquina adequada. Comprimidos modelados podem ser produzidos por moldagem do composto, que está em forma de pó e é umedecido com um diluente líquido inerte, em uma

5 máquina adequada.

Composições farmacêuticas que são adequadas para administração peroral (sublingual) compreendem comprimidos chupáveis que contêm um composto da fórmula I com um flavorizante, normalmente sacarose e goma arábica ou tragacanto, e pastilhas que compreendem o composto

10 em uma base inerte tais como gelatina e glicerol ou sacarose e goma arábica.

Composições farmacêuticas adequadas para a administração parenteral compreendem de preferência preparações aquosas estéreis de um composto da fórmula I, que são de preferência isotônicas com o sangue do receptor pretendido. Essas preparações são de preferência administradas

15 intravenosamente, embora a administração possa também ocorrer por injeção subcutânea, intramuscular ou intradérmica. Essas preparações podem de preferência ser produzidas por misturação do composto com água e produção da solução estéril e isotônica resultante com sangue. Composições

20 injetáveis da invenção em geral contêm de 0,1 a 5% em peso do composto ativo.

Composições farmacêuticas adequadas para a administração retal são de preferência na forma de supositórios de dose única. Essas podem ser produzidas por misturação de um composto da fórmula I com um ou

25 mais veículos sólidos convencionais, por exemplo, manteiga de cacau, e modelagem da mistura resultante.

Composições farmacêuticas adequadas para o uso tópico sobre a pele estão de preferência na forma de pomada, creme, loção, pasta, spray, aerossol ou óleo. Veículos que podem ser usados são petrolato, lanolina,

30 polietileno glicóis, álcoois e combinações de duas ou mais substâncias. O ingrediente ativo está em geral presente em uma concentração de desde 0,1 a 15% em peso da composição, por exemplo, de 0,5 a 2%.

Administração transdérmica é também possível. Composições farmacêuticas adequadas para os usos transdérmicos podem estar na forma de emplastos únicos que são adequados para contato próximo de longa duração com a epiderme do paciente. Tais emplastos adequadamente contêm o ingrediente ativo em uma solução aquosa que é tamponada onde apropriada, é dissolvida e/ou é dispersada em um adesivo ou é dispersada em um polímero. Uma concentração de ingrediente ativo adequado é cerca de 1% a 35%, de preferência cerca de 3% a 15%. Uma possibilidade particular é para o ingrediente ativo ser liberado por eletrotransporte ou iontoforese como descrito, por exemplo, em Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986).

Os compostos da fórmula I com R2 sendo hidrogênio são diferenciados pelos efeitos favoráveis em desordens do metabolismo lipídico. Eles influenciam benéficamente a razão HDL e LDL e aumenta, em particular, o nível de HDL e são úteis na prevenção e tratamento de dislipidemias e síndrome metabólica e suas seqüelas diversas como aterosclerose, doença coronária, insuficiência cardíaca, obesidade e diabetes.

Os compostos da fórmula I com R1 e R2, que formam um sistema de anel, são distingüidos por efeitos favoráveis nos distúrbios metabólicos. Eles benéficamente influenciam lipídio e metabolismo de açúcar, em particular eles diminuem o nível de triglicerídeo e são adequados para a prevenção e tratamento de diabetes de tipo II e arterioesclerose e as suas seqüelas adversas.

Combinações com outros medicamentos

Os compostos da invenção podem ser administrados sozinhos ou em combinação com uma ou mais outras substâncias farmacologicamente ativas que têm, por exemplo, efeitos favoráveis sobre distúrbios e distúrbios metabólicos freqüentemente associados com os mesmos. Exemplos de tais medicamentes são

- 1- medicamentos que diminuem glicose no sangue, antidiabéticos,
- 2- ingredientes ativos para o tratamento de dislipidemia
- 3- medicamentos antiateroescleróticas

4- agentes antiobesidade

5- ingredientes ativos antiinflamatórios

6- ingredientes ativos para o tratamento de tumores malignos

7- ingredientes ativos antitrombóticos

5 8- ingredientes ativos para o tratamento de pressão alta de sangue

9- ingredientes ativos para o tratamento de falha de coração e

10- ingredientes ativos para o tratamento e/ou prevenção de complicações causadas por diabetes ou associados a diabetes.

10 Eles podem ser combinados com os compostos da invenção da fórmula I em particular em um aperfeiçoamento sinérgico no efeito. A administração da combinação de ingrediente ativo pode ocorrer ou por administração separada dos ingredientes ativos ao paciente ou na forma de produtos de combinação em que uma pluralidade de ingredientes ativos estão
15 presentes em uma preparação farmacêutica.

Exemplos que podem ser mencionados são:

Antidiabéticos

Antidiabéticos adequados são revelados, por exemplo, na Rote Liste 2001, capítulo 12 ou no USP Dictionary of USAN and International Drug
20 Names, US Pharmacopeia, Rockville 2003. Antidiabéticos incluem todas as insulinas e derivados de insulina tais como, por exemplo, Lantus® (vide www.lantus.com) ou Apidra®, e outras insulinas de ação rápida (vide a patente U.S. no. 6.221.633), moduladores de receptor de GLP-1 como descritos no WO 01/04146 ou então, por exemplo, aqueles revelados no
25 WO 98/08871 da Novo Nordisk A/S. Os ingredientes ativos hipoglicêmicos oralmente eficazes incluem, de preferência, as sulfoniluréias que agem sobre o canal de potássio dependente de ATP das células beta (por exemplo, WO 97/26265 e WO 99/03861), biguanidas, meglitinidas, antagonistas de glucagon, agonistas de GLP-1 oral, inibidores de DPP-IV, sensibilizadores
30 de insulina, por exemplo, moduladores de PPAR e PXR e ingredientes ativos tais como, por exemplo, oxadiazolidinadionas, tiazolidinadionas, inibidores de enzimas de fígado que estão envolvidos na estimulação de gluconeogê-

nese e/ou glicogenólise, moduladores de captação de glicose tais como, por exemplo, inibidores de glicosidase, composições que alteram metabolismo de lipídio e levam a uma mudança na composição de lipídio no sangue, compostos que reduzem ingestão de alimento ou captação de alimento.

5 Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com insulina.

 Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com substâncias que influenciam produção de glicose hepática tais como, por exemplo, inibidores de fosforilase de
10 glicogênio (vide: WO 01/94300, WO 02/096864, WO 03/084923, WO 03/084922, WO 03/104188).

 Em uma concretização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um ingrediente ativo que age sobre o canal de potássio dependente de ATP das células beta, tais como, por exemplo, sulfonilurêias (por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida)
15 ou glinidas (por exemplo, repaglinida).

 Em uma concretização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com uma biguanida tal como, por exemplo, metformina.

20 Em uma concretização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um agonista de PPAR γ ou tiazolidinadiona tais como, por exemplo, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona ou os compostos revelados no WO 97/41097 de Dr. Reddy's Research Foundation, em particular 5-[[4-[(3,4-diidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetóxi]fenil]metil]-2,4-
25 tiazolidinadiona.

 Em uma concretização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor de DPPIV como descrito, por exemplo, nos WO98/19998, WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, WO01/72290, WO 02/38541, WO03/040174, em particular P 93/01 (cloreto de 1-ciclopentil-3-metil-1-oxo-2-pentanamônio), P-31/98, LAF237 (1-[2-[3-hidroxiadamant-1-ilamino)acetil]pirrolidina-2-(S)-carbonitrila), TS021 ((2S, 4S)-4-fluoro-1-[[2-(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)amino]-acetil]pirrolidina-2-carbonitrila

monobenzenossulfonato).

Em uma concretização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com compostos com um efeito inibitório sobre SGLT-1 e/ou 2, como revelados diretamente ou indiretamente, por exemplo, no WO 2004/007517, WO 2004/052902, WO 2004/052903 e WO 2005/121161.

Em uma concretização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor de α -glicosidase tal como, por exemplo, miglitol ou acarbose.

Em uma concretização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com mais do que um dos compostos acima mencionados, por exemplo, em combinação com a sulfoniluréia e metformina, uma sulfoniluréia e acarbose, repaglinida e metformina, insulina e uma sulfoniluréia, insulina e metformina, insulina e troglitazona, insulina e lovastatina, etc.

Moduladores de lipídio

Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor de redutase de HMG-CoA tais como lovastatina, fluvastatina, pravastatina, sinvastatina, ivastatina, itavastatina, atorvastatina, rosuvastatina.

Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor de absorção de ácido biliar (vide, por exemplo, a patente U.S. no. 245.744, a patente U.S. no. 6.221.897, a patente U.S. no. 6.277.831, a EP 0683 773, a EP 0683 774).

Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um adsorvente de ácido biliar polimérico tais como, por exemplo, colestiramina, colesevelam.

Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor de ressorção de colesterol como descrito, por exemplo, no WO 0250027, ou ezetimiba, tiquesida, pamaquesida.

Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um indutor de receptor de LDL (vide, por exemplo, a patente U.S. no 342.512).

Em uma concretização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com agentes de aumento de volume, de preferência agentes de aumento de volume insolúveis (vide, por exemplo, carob/Caromax® (Zunft H J; e outros, preparação de polpa de Carob para o tratamento de hipercolesterolemia, ADVANCES IN THERAPI (Set-Out 2001), 18(5), 230-6)). Caromax é um produto contendo carob da Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Main). Combinação com Caromax® é possível em uma preparação por administração separada de compostos da fórmula I e Caromax®.

5 Caromax® pode nesta ligação também ser administrada na forma dos produtos alimentícios tais como, por exemplo, em produtos de padaria ou barras muesli.

10

Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um agonista de PPAR alfa.

15 Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um fibrato tais como, por exemplo, fenofibrato, genfibrozila, clofibrato, bezafibrato.

Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com ácido nicotínico ou niacina.

20 Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor de CETP, por exemplo, CP-529, 414 (torcetrapib).

Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor de ACAT.

25 Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor de MTP tal como, por exemplo, implitapida.

Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um antioxidante.

30 Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor de lipase de lipoproteína.

Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I

são administrados em combinação com um inibidor de liase de citrato de ATP.

Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor de sintetase de esqualeno.

Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um antagonista de lipoproteína (a).

Agentes antiobesidades

Em uma concretização da invenção, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com um inibidor de lipase tal como, por exemplo, orlistat.

Em uma concretização, o outro ingrediente ativo é fenfluramina ou dexfenfluramina.

Em uma outra concretização, o outro ingrediente ativo é sibutramina.

Em uma outra concretização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com moduladores de CART (vide "Cocaina-amfetamina-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, e outros, M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, por exemplo, {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]cicloexilmetil}amida de ácido naftaleno-1-sulfônico; cloridrato (CGP 71683A)), agonistas de MC4 (por exemplo, [2-(3a-benzil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexaidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida de ácido 1-amino-1,2,3,4-tetraidronaftaleno-2-carboxílico; (WO 01/91752)), antagonistas de orexin (por exemplo, 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-iluréia; cloridrato (SB-334867-A)), agonistas de H3 de sal de ácido oxálico de (3-cicloexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetraidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)propan-1-ona (WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por exemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (por exemplo, urocortina), agonistas de urocortina, agonists de $\beta 3$ (por exemplo, 1-(4-cloro-3-metanossulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-

ilóxi)etilamino]etanol; cloridrato (WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormônio de estimulação de melanócito), agonistas de CCK-A (por exemplo, sal de ácido trifluoroacético de ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-cicloexil-etil)tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (WO 99/15525)), inibidores de recaptação de serotonina (por exemplo, dexfenfluramina), compostos noradrenérgico e serotoninérgico mistos (por exemplo, WO 00/71549), agonistas de 5HT, por exemplo, sal de ácido 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina oxálico (WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormônio de crescimento (por exemplo, hormônio de crescimento humano), compostos de liberação de hormônio de crescimento de éster de butila de terciário de ácido (6-benzilóxi-1-(2-diisopropilaminoetilcarbamoil)-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (WO 01/85695)), agonistas de TRH (vide, por exemplo, EP 0 462 884), não acoplagem de 2 ou 3 moduladores de proteína, agonistas de leptina (vide, por exemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Agonistas de Leptina como uma abordagem potencial do tratamento de obesidade. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, Doprexina), inibidores de lipase/amilase (por exemplo, WO 00/40569), moduladores de PPAR (por exemplo, WO 00/78312), moduladores de RXR ou agonistas de TR- β .

Em uma outra concretizaçãot, o outro ingrediente ativo é um antagonista de receptor 1 de canabinóide (tal como, por exemplo, rimonabant, SR147778 ou aqueles como são descritos nos, por exemplo, EP 0656354, WO 00/15609, WO 02/076949, WO2005080345, WO 2005080328, WO 2005/080343, WO 2005/075450, WO 2005/080357, WO 2001/70700, WO 2003/026647-48, WO 2003/02776, WO 2003/040107, WO 2003/007887, WO 2003/027069, US6,509,367, WO 2001/32663, WO 2003/086288, WO 2003/087037, WO 2004/048317, WO 2004/058145, WO 2003/084930, WO 2003/084943, WO 2004/058744, WO 2004/013120, WO 2004/029204, WO 2004/035566, WO 2004/058249, WO 2004/058255, WO 2004/058727, WO 2004/069838, US2004/0214837, US2004/0214855, US2004/0214856, WO 2004/096209, WO 2004/096763, WO 2004/096794, WO 2005/000809, WO

2004/099157, US2004/0266845, WO 2004/110453, WO 2004/108728, WO 2004/000817, WO 2005/000820, US2005/0009870, WO 2005/00974, WO 2004/111033-34, WO 2004/11038-39, WO 2005/016286, WO 2005/007111, WO 2005/007628, US2005/0054679, WO 2005/027837, WO 2005/028456,
5 WO 2005/063761-62, WO 2005/061509, WO 2005/077897).

Em uma concretização da invenção, o outro ingrediente ativo é leptina.

Em uma concretização, o outro ingrediente ativo é dexamfetamina, amfetamina, mazindol ou fentermina.

10 Em uma concretização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com medicamentos tendo efeitos sobre a circulação da coronária e o sistema vascular, tais como, por exemplo, inibidores de ACE (por exemplo, ramipril), medicamentos que agem sobre o sistema de angiotensina-renina, antagonistas de cálcio, beta bloqueadores etc.

15 Em uma concretização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com medicamentos tendo um efeito antiinflamatório.

Em uma concretização, os compostos da fórmula I são administrados em combinação com medicamentos que são empregados para terapia de câncer e prevenção de câncer.

20 Será apreciado que muita combinação adequada dos compostos da invenção com um ou mais dos compostos acima mencionados e opcionalmente um ou mais substâncias farmacologicamente ativas é considerada com caindo dentro da proteção conferida pela presente invenção.

A atividade dos compostos da invenção da fórmula I foi testada
25 nos seguintes sistemas de ensaio de enzima:

1. Ensaio de inibição de HSL

1.1. Preparação do HSL parcialmente purificado:

Células de gordura de rato isoladas são obtidas a partir de tecido adiposo epididimal oriundo de ratos machos não tratados (Wistar, 220-250 g)
30 por tratamento com colagenase de acordo com métodos publicados (por exemplo, S. Nilsson e outros, Anal. Biochem. 158, 1986, 399-407; G. Fredrikson e outros, J. Biol. Chem. 256, 1981, 6311-6320; H. Tornquist e

outros, J. Biol. Chem. 251, 1976, 813-819). As células de gordura oriundas de 10 ratos são lavadas três vezes por flotação com 50 ml de tampão de homogeneização (25 ml de Tris/HCl, pH 7,4, sacarose a 0,25 M, EDTA a 1 mM, DTT a 1 mM, 10 µg/ml de leupeptina, 10 µg/ml de antipaína, 20 µg/ml pepstatina) cada vez e finalmente colocadas em 10 ml de tampão de homogeneização. As células de gordura são homogeneizadas em homogeneizador de Teflon em vidro (Braun-Melsungen) por 10 pancadas a 1500 rpm e 15°C. O homogenato é centrifugado (tubos Sorvall SM24, 5000 rpm, 10 min, 4°C). O sobrenadante entre a camada de gordura no topo e o pélete é removido e então a centrifugação é repetida. O sobrenadante que resulta a partir do mesmo é centrifugado novamente (tubos Sorvall SM24, 20 000 rpm, 45 min, 4°C). O sobrenadante é removido, e 1 g de heparina-Sepharose (Pharmacia-Biotech, CL-6B, lavado 5× com Tris/HCl a 25 mM, pH 7,4, NaCl a 150 mM) é adicionado. Depois da incubação a 4°C por 60 min (agitação a intervalos de 15 min), a mistura é centrifugada (tubos Sorvall SM24, 3000 rpm, 10 min, 4°C). O sobrenadante é ajustado para pH 5,2 por adição de ácido acético glacial e é incubado a 4°C por 30 min. Os precipitados são coletados por centrifugação (Sorvall SS34, 12 000 rpm, 10 min, 4°C) e são suspensos em 2,5 ml de Tris/HCl a 20 mM, pH 7,0, EDTA a 1 mM, NaCl a 65 mM, 13% de sacarose, DTT a 1 mM, 10 µg/ml de leupeptina/pepstatina/antipaína. A suspensão é dialisada contra Tris/HCl a 25 mM, pH 7,4, 50% de glicerol, DTT a 1 mM, 10 µg/ml de leupeptina, pepstatina, antipaína a 4°C de um dia para o outro e então é carregada sobre uma coluna de hidroxapatita (0,1 g por 1 ml de suspensão, é equilibrado com fosfato de potássio a 10 mM, pH 7,0, 30% de glicerol, DTT a 1 mM). A coluna é lavada com quatro volumes de tampão de equilíbrio a uma taxa de fluxo de 20 a 30 ml/h. O HSL é eluído com um volume de tampão de equilíbrio contendo fosfato de potássio a 0,5 M e então é dialisado (vide acima) e é concentrado de 5- a 10 vezes por ultrafiltração (Filtrador Amicon Diaflo PM 10) a 4°C. O HSL parcialmente purificado pode ser armazenado a -70°C por 4 a 6 semanas.

1.2 Ensaio de atividade de HSL:

Para preparar o substrato, 25-50 μCi de $[3\text{H}]$ trioleoilglicerol (em tolueno), 6,8 μmoles de trioleoilglicerol não marcado e 0,6 mg de fosfolípidios (fosfatidilcolina/fosfatidilinositol 3:1 w/v) são misturados, são secos com N_2 e então são colocados em 2 ml de KPi a 0,1 M (pH 7,0) por tratamento com ultrassom (Branson 250, microtip, ajuste 1-2, 2×1 min com um intervalo de 1 min). Depois da adição de 1 ml de KPi e tratamento com ultrassom renovado (4×30 sec sobre gelo com intervalos de 30 seg), 1 ml de 20% de BSA (em KPi) é adicionado (concentração final de trioleoilglicerol a 1,7 mM). Para a reação, 100 μl de solução de substrato são pipetados em 100 μl de solução de HSL (HSL preparado como acima, diluído em KPi a 20 mM, pH 7,0, EDTA a 1 mM, DTT a 1 mM, 0,02% de BSA, 20 $\mu\text{g/ml}$ de pepstatina, 10 $\mu\text{g/ml}$ de leupeptina) e são incubados a 37°C por 30 min. Adição de 3,25 ml de metanol/clorofórmio/heptano (10:9:7) e de 1,05 ml de K_2CO_3 a 0,1 M, ácido bórico a 0,1 M (pH 10,5) é seguido por misturação completa e finalmente centrifugação ($800 \times g$, 20 min). Depois da fase de separação, um equivalente da fase superior (1 ml) é removido e a radioatividade é determinada por medição de cintilação líquida.

1.3 Avaliação do efeito inibitório de HSL:

Substâncias são normalmente testadas em quatro misturas independentes. A inibição da atividade enzimática de HSL por uma substância de teste é determinada por comparação com uma reação de controle não inibida. A IC_{50} é calculada a partir de um diagrama de inibição com pelo menos 10 concentrações da substância de teste. A embalagem de software GRAPHIT, Elsevier-BIOSOFT é usada para analisar os dados.

2. Ensaio de inibição de EL:

2.1. Preparação de EL

EL é liberado como uma proteína secretória em alta concentração em meio de cultura de célula (meio condicionado) por linhas de células recombinantes (CO, HEK293). Isto é empregado como solução de enzima depois da concentração.

2.2. Ensaio de atividade de EL

O substrato específico de fosfolipase 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-

dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-undecanoil)-*sn*-glicero-3-fosfocolina, (fabricante Molecular Probes) é usado para caracterizar a atividade enzimática de lipase endotelial e o efeito de inibidores. Hidrólise da ligação de éster de A1 deste fosfolípido pela enzima libera o corante fluorescente Bodipi que

5 pode ser detectado depois da separação por cromatografia de camada fina sobre uma placa de HPTLC (sílica gel 60, Merck) ou diretamente no recipiente de reação por medição da fluorescência.

A solução de substrato é preparada por colocação de 100 µg de 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-undecanoil)-*sn*-glicero-3-fosfo-colina (fabricante Molecular Probes), 2,4 mg de tripalmitina (Sigma) e 7,9 mg de DOP – colina (1,2-dioleoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina) em

10 393 µl de clorofórmio e então transferência de 157 µl para dentro de um recipiente de reação fresco. Depois da evaporação do solvente, a mistura de lipídio é dissolvida em 4 ml de TRIS-HCl a 200 mM, cloreto de sódio a 150

15 mM, pH = 7,4, por sonicação duas vezes. A reação enzimática subsequente ocorre a 37°C por 60 minutos. Para esta finalidade, 45 µl da solução de substrato são incubados com 1 µl de inibidor de concentração apropriada (dissolvido em DMSO, solução de DMSO pura é usada como controle) e 5 µl de solução de enzima (meio condicionado). Então 3 µl da mistura de ensaio

20 são carregados sobre uma placa de HPTLC (sílica-gel 60, Merck), e o corante fluorescente liberado é separado para detecção com um eluente (éter de dietila:benzina de petróleo:ácido acético [78:22:1]). Depois da evaporação do eluente, a placa é lida em um scanner de fluorescência. Uma liberação aumentada do corante fluorescente na reação não inibida deve ser observada

25 como uma medida da atividade enzimática.

2.3. Avaliação do efeito inibitório de EL:

A atividade enzimática é reduzida como uma função da concentração de inibidor usada, e a concentração de inibidor em que uma atividade enzimática semi máxima é observada é chamada IC₅₀.

30 2.4. Outro ensaio de inibição de EL:

O substrato específico de fosfolipase 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-undecanoil)-*sn*-glicero-3-fosfocolina,

(fabricante Molecular Probes) é usado para caracterizar a atividade enzimática de lipase endotelial e o efeito de inibidores. Hidrólise da ligação de éster de A1 deste fosfolipídio pela enzima libera o corante fluorescente Bodipi que pode ser detectado depois da separação por cromatografia de camada fina sobre uma placa de HPTLC (sílica gel 60, Merck) ou diretamente no recipiente de reação por medição da fluorescência.

A solução de substrato é preparada por dissolução de 100 µg de 1,2-bis(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-undecanoil)-sn-glicero-3-fosfo-colina (fabricante Molecular Probes) em 100 µl de DMSO e colocação em 2,4 mg de tripalmitina (Sigma) em 393 µl de clorofórmio que compreende 20 mg/ml DOP-colina (1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina). 39,3 µl desta mistura de lipídio são transferidos para dentro de um recipiente de reação fresca, e o solvente é separado por evaporação. A mistura de lipídio é dissolvida em 4 ml de TRIS-HCl a 200 mM, cloreto de sódio a 150 mM, pH = 7,4, por sonicação duas vezes. A reação enzimática subsequente ocorre a 37°C por 90 minutos. Para esta finalidade, 20 µl da solução de substrato são incubados com 2 µl de inibidor de concentração apropriada (dissolvido em 10% de DMSO, usando-se solução de DMSO com concentração de 10% para o controle) e 2 µl de solução de enzima (meio condicionado). Os 4 µl da mistura de ensaio são carregados sobre uma placa de HPTLC (sílica gel 60, Merck), e o corante fluorescente liberado é separado para detecção com um eluente (éter de dietila:benzina de petróleo:ácido acético [78:22:1]). Depois da evaporação do eluente, a placa é lida em um scanner de fluorescência. Uma liberação aumentada do corante fluorescente na reação não inibida deve ser observada como uma medida da atividade enzimática.

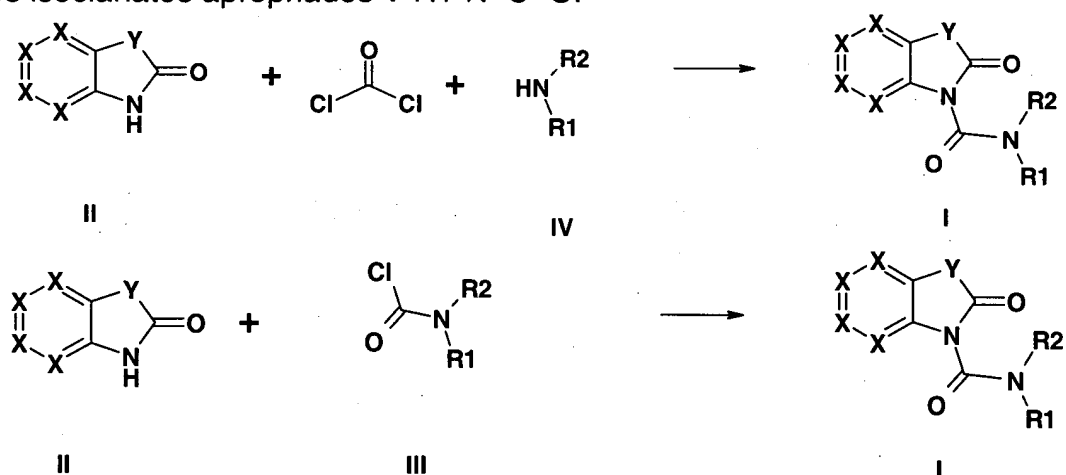
Neste ensaio, os compostos dos exemplos mostraram os seguintes valores de IC₅₀:

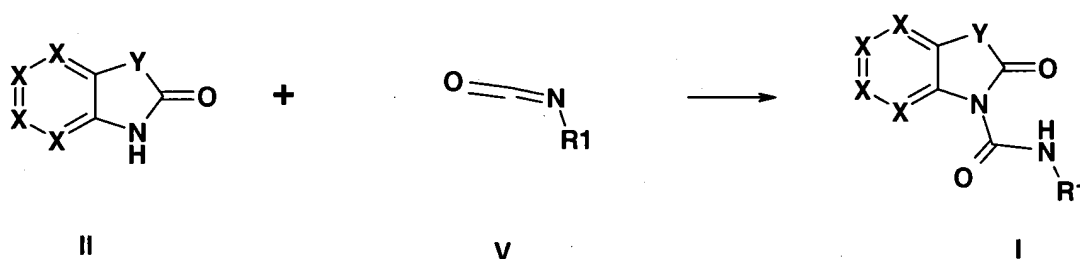
Exemplo	IC ₅₀ [µM] EL
1	0,05
2	0,01
3	0,069
4	0,39
5	0,01

Exemplo	IC ₅₀ [μM] EL
9	0,011
11	0,354
13	0,0005
14	0,18
15	0,23
16	0,18
17	0,061
18	0,48
19	0,083
20	0,09

Processos de preparação

- Os compostos da invenção da fórmula geral I são preparados por métodos conhecidos per se, por exemplo, por acilação de derivados de azolopiridin-2-ona substituídos ou não substituídos II com cloretos de carbamoila III (método A), ou em dois estágios por reação de derivados de azolopiridin-2-ona II com fosgênio ou equivalentes tais como clorocarbonato de triclorometila, carbonato de ditriclorometila ou cloroformato de 4-nitrofenila e outra reação dos derivados de ácido de azolopiridin-2-onacarboxílico resultantes com aminas IV (método B). Para os compostos em que R₂ é hidrogênio, os derivados de azolopiridin-2-ona II podem também ser reagidos com os isocianatos apropriados V R₁-N=C=O.





Uma vez que ácidos são usualmente liberados nessas reações, é aconselhável adicionar bases tal como piridina, trietilamina, solução de hidróxido de sódio ou carbonato de metal alcalino para expedição. As reações podem ser realizadas em amplas faixas de temperatura. Provou-se usualmente ser vantajoso operar a desde 0°C até o ponto de ebulição do solvente usado. Exemplos de solventes empregados são cloreto de metileno, THF, DMF, toluene, acetato de etila, n-heptano, dioxano, éter de dietila ou piridina. Se condições anidras forem usadas, bases fortes tal como hidreto de lítio, hidreto de sódio ou terc-butóxido de potássio em solventes apróticos tal como THF ou DMF também provaram se adequados.

Os derivados de azolopiridin-2-ona ou derivados aza-substituídos correspondentes empregados como compostos de partida II estão comercialmente diponíveis ou podem ser preparados por processos conhecidos da literatura (por exemplo, C. Flouzat, Y. Bresson, A. Mattio, J. Bonnet, G. Guillaumet J. Med.Chem 1993, 36, 497-503; F. Mutterer, C.D. Weis, J. Het. Chem. 1976, 13, 1103-1104; K. Bowden, G. Crank, W.J. Ross, J. Chem. Soc. 1968, 172-185).

Os exemplos detalhados abaixo servem para ilustrar a invenção se, no entanto, retringi-los.

20 Exemplos

Exemplo 1:

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-(2-metilbenzil)carboxamida

100 mg (0,735 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram dissolvidos em 5 ml de THF. Adição de 129,8 mg (0,882 mmol) de isocianato de 2-metilbenzila foi seguida por agitação a 70°C por 5 h, adição uma vez novamente da mesma quantidade de isocianato de 2-metil-benzila, e agitação a 70°C por 5 h. A mistura de reação foi concentrada e foi purificada por HPLC preparativo (PR18, acetonitrila/água 0,1% de TFA). Rendimento: 55

mg (26%), M+H+: 284,1.

Exemplo 2:

6-Bromo-2-oxo-oxazolo[4,5-b]piridina-3-(2-metilbenzil)carboxamida

- 5 100 mg (0,465 mmol) de 6-bromo-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram reagidos em analogia ao Exemplo 1 com 102,7 mg (0,698 mmol) de isocianato de 2-metil-benzila em THF a 70°C. Rendimento: 13 mg (8%), M+H+: 362,05.

Exemplo 3

- 10 2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridina-3-hexilcarboxamida

100 mg (0,74 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram reagidos em analogia ao Exemplo 1 com 102,8 mg (0,809 mmol) de 1-isocianatoexano em dioxano a 80°C. Rendimento: 77 mg (40%), M+H+: 264,12.

- 15 Exemplo 4:

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridina-3-(3-metilbenzil)carboxamida

- 200 mg (1,47 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram reagidos em analogia ao Exemplo 1 com 324,3 mg (2,2 mmols) de 1-isocianatometil-3-metilbenzeno em dioxano a 80°C. Rendimento: 322 mg (77%), M+H+: 284,1.

Exemplo 5:

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridina-3-(3,4-dimetilbenzil)carboxamida

- 200 mg (1,47 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram reagidos em analogia ao Exemplo 1 com 284 mg (1,76 mmol) de isocianato de 3,4-dimetilbenzila em dioxano a 80°C. Rendimento: 110 mg (25%), M+H+: 298,1.

Exemplo 6:

3-(4-Metilpiperidina-1-carbonil)-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona

- 100 mg (0,735 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona, 235 mg (1,45 mmol) de cloreto de 4-metilpiperidina-1-carbonila e 101 µl (2,18 mmols) de trietilamina foram agitados em 5 ml de piridina a temperatura ambiente por 3 h. A mistura de reação foi concentrada, e o resíduo foi dissolvido em

água e foi extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi concentrada e foi purificada por HPLC preparativo (PR18, acetonitrila/água 0,1% TFA). Rendimento: 6 mg (3%), M+H+: 262,12.

Exemplo 7:

5 6-Bromo-3-(4-metilpiperidina-1-carbonil)-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona

100 mg (0,46 mmol) de 6-bromo-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram reagidos em analogia ao Exemplo 6 com 150 mg (0,93 mmol) de cloreto de 4-metilpiperidin-1-carbonila. Rendimento: 78 mg (50%), M+H+: 340,09.

Exemplo 8:

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridina-3-fenetilcarboxamida

300 mg (2,2 mmols) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram reagidos em analogia ao Exemplo 1 com 389 mg (2,6 mmol) de (2-isocianatoetil)benzeno em dioxano a 80°C. Rendimento: 436 mg (70%), M+H+: 284,07.

Exemplo 9:

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridina-3-heptilcarboxamida

200 mg (1,47 mmoles) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram reagidos em analogia ao Exemplo 1 com 207 mg (1,47 mmol) de 1-isocianatoeptano em dioxano a 80°C. Rendimento: 416 mg (10%), M+H+: 278,15.

Exemplo 10:

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridina-3-benzilcarboxamida

25 100 mg (0,735 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram reagidos em analogia ao Exemplo 1 com 117 mg (0,88 mmol) de isocianatometilbenzeno em dioxano a 80°C. Rendimento: 30 mg (15%), M+H+: 270,11.

Exemplo 11:

30 2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridina-3-butilcarboxamida

300 mg (2,2 mmols) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram reagidos em analogia ao Exemplo 1 com 262 mg (2,6 mmols) de 1-

isocianatobutano em dioxano a 80°C. Rendimento: 91 mg (18%), M+H+: 236,15.

Exemplo 12:

6-Bromo-2-oxo-oxazolo[4,5-b]piridina-3-benzilcarboxamida

5 100 mg (0,46 mmol) de 6-bromo-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram reagidos em analogia ao Exemplo 1 com 74,3 mg (0,56 mmol) de isocianatometilbenzeno em dioxano a 80°C. Rendimento: 10 mg (6%), M+H+: 348,10.

Exemplo 13:

10 2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-(1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il)carboxamida

100 mg (0,735 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram reagidos em analogia ao Exemplo 1 com 127 mg (0,735 mmol) de 1-isocianato-1,2,3,4-tetraidronaftaleno em dioxano a 80°C. Rendimento: 29 mg
15 (13%), M+H+: 310,10.

Exemplo 14:

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridina-3-(R)-indan-1-il)carboxamida

100 mg (0,735 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram reagidos em analogia ao Exemplo 1 com 140 mg (0,88 mmol) de (R)-1-isocianatoindano em dioxano a 60°C. Rendimento: 22 mg (10%), M+H+:
20 296,14.

Exemplo 15:

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridina-3-(S)-indan-1-il)carboxamida

100 mg (0,735 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram reagidos em analogia ao Exemplo 1 com 140 mg (0,88 mmol) de (S)-1-isocianatoindano em dioxano a 60°C. Rendimento: 8 mg (40%), M+H+:
25 296,14.

Exemplo 16:

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridin-3-dodecilcarboxamida

30 100 mg (0,735 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram reagidos em analogia ao Exemplo 1 com 155,3 mg (0,735 mmol) de 1-isocianatododecano em dioxano a 80°C. Rendimento: 33 mg (13%), M+H+: 368,30.

348,25.

Exemplo 17:

5-Metil-2-oxo-oxazolo[4,5-b]piridina-3-(2-metilbenzil)carboxamida
150 mg (1 mmol) de 5-metil-3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram
5 reagidos em analogia ao Exemplo 1 com 176 mg (1,2 mmols) de 1-
isocianatometil-2-metilbenzeno e 100 µl de piridina em tolueno a 115°C.
Rendimento: 3 mg (1%), M+H+: 298,13.

Exemplo 18:

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridina-3-cicloexilmetilcarboxamida
10 100 mg (0,735 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram
reagidos em analogia ao Exemplo 1 com 102 mg (0,735 mmol) de isociana-
tometilcicloexano em dioxano a 80°C. Rendimento: 43 mg (21%), M+H+:
276,13.

Exemplo 19:

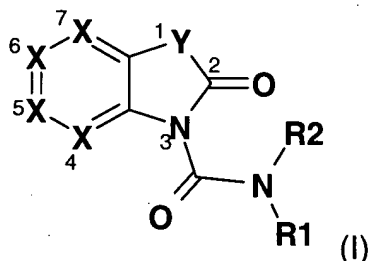
15 2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridina-3-octilcarboxamida
200 mg (1,47 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram
reagidos em analogia ao Exemplo 1 com 273,7 mg (1,76 mmol) de 1-
isocianatooctano em dioxano a 80°C. Rendimento: 40 mg (9%), M+H+:
292,10.

20 Exemplo 20:

2-Oxo-oxazolo[4,5-b]piridina-3-nonilcarboxamida
200 mg (1,47 mmol) de 3H-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ona foram
reagidos em analogia ao Exemplo 1 com 298,4 mg (1,76 mmol) de 1-
isocianatononano em dioxano a 80°C. Rendimento: 40 mg (9%), M+H+:
25 306,20.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I



em que os significados são:

X identicamente ou diferentemente =C(-R)- ou =N-, onde pelo menos um e no máximo dois =C(-R)- é substituído =N-;

Y -O- ou -S-;

R identicamente ou diferentemente hidrogênio, halogênio, (C₁-C₆) alquila, (C₁-C₃) alquilóxi-(C₁-C₃) alquilenos, hidróxi, (C₁-C₆) alquilmercaptop, amina, (C₁-C₆) alquilamino, di-(C₂-C₁₂) alquilamino, (C₁-C₆) alquilcarbonila, COOR₃, trifluorometila, (C₁-C₆) alquilsulfonila, (C₁-C₆) alquilsulfonila, aminossulfonila, pentafluorossulfonila, (C₆-C₁₀)-arila, (C₅-C₁₂) heteroarila, CO-NR₆R₇, O-CO-NR₆R₇, O-CO-(C₁-C₆) alquilenos-CO-O-(C₁-C₆) alquila, O-CO-(C₁-C₆) alquilenos-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆) alquilenos-CO-NR₆R₇ ou (C₁-C₆) alquilóxi não substituído ou mono- ou poli-F-substituído;

R₁ é (C₄-C₁₆) alquila, (C₁-C₄) alquilenos-(C₆-C₁₀) arila, (C₁-C₄) alquilenos-(C₅-C₁₂) heteroarila, (C₁-C₄) alquilenos-(C₃-C₁₂) cicloalquila, (C₈-C₁₄)-biciclo, onde arila, heteroarila, cicloalquila ou biciclo pode estar substituído uma ou mais vezes por halogênio, (C₁-C₆) alquila, (C₁-C₃) alquilóxi, hidróxi, (C₁-C₆) alquilmercaptop, amina, (C₁-C₆) alquilamino, di-(C₂-C₁₂) alquilamino, mono-(C₁-C₆) alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈) alquilaminocarbonila, (C₁-C₆) alcóxicarbonila, (C₁-C₆) alquilcarbonila, ciano, trifluorometila, trifluorometilóxi, (C₁-C₆) alquilsulfonila, aminossulfonila;

R₂ é hidrogênio, (C₁-C₆) alquila; ou

R₁ e R₂ formam juntamente com o átomo de nitrogênio que os porta um sistema de anel de 4 a 7 membros monocíclico, saturado ou parcialmente insaturado ou um sistema de anel de 8 a 14 membros bicíclico saturado ou parcialmente insaturado, cujos membros individuais dos sistemas de

anel podem ser substituídos por um a três átomos ou grupos atômicos da série -CHR₄-, -CR₄R₅-, -(C=R₄)-, -NR₆-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, com a condição de que duas unidades da série -O-, -S-, -SO-, -SO₂- não possam ser adjacentes;

5 R₃ é hidrogênio, (C₁-C₆) alquila, benzila;

R₄, R₅ identicamente ou diferentemente (C₁-C₆) alquila, halogênio, trifluorometila, COOR₃, ciclopropila, ciclopropileno;

10 R₆, R₇ identicamente ou diferentemente hidrogênio, (C₁-C₆) alquila, -(C₆-C₁₀)-arila, (C₅-C₁₂) heteroarila, (C₃-C₁₂) cicloalquila, (C₁-C₄) alquilen-(C₆-C₁₀) arila, (C₁-C₄) alquilen-(C₅-C₁₂)-heteroarila, (C₁-C₄) alquilen-(C₄-C₁₂)-cicloalquila, (C₈-C₁₄) biciclo;

as formas tautoméricas dos compostos e os seus sais fisiologicamente tolerados.

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

X é identicamente ou diferentemente =C(-R)- ou =N-, onde um =C(-R)- é substituído =N-;

Y é -O-, -S-;

20 R é identicamente ou diferentemente hidrogênio, halogênio, (C₁-C₆) alquila, hidróxi, trifluorometila, mono-(C₁-C₆) alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈) alquilaminocarbonila, COOR₃, (C₁-C₆) alquilsulfonila, aminossulfonila, (C₆-C₁₀)-arila, (C₅-C₁₂) heteroarila, (C₁-C₆) alquilcarbonila, O-CO-NR₆R₇, O-CO-(C₁-C₆) alquilen-CO-O-(C₁-C₆) alquila, O-CO-(C₁-C₆) alquilen-CO-NR₆R₇ ou (C₁-C₆) alquilóxi não substituído ou mono- ou poli-F-substituído;

25 R₁ é (C₆-C₁₂) alquila, (C₁-C₂) alquilen-(C₆-C₁₀)-arila, (C₁-C₂) alquilen-(C₅-C₁₂)-heteroarila, (C₁-C₂) alquilen-(C₄-C₁₂) cicloalquila, (C₈-C₁₄)-biciclo, onde arila, heteroarila, cicloalquila ou biciclo pode estar substituído uma ou mais vezes por halogênio, (C₁-C₆) alquila, (C₁-C₃) alquilóxi, hidróxi, amina, (C₁-C₆) alquilamino, trifluorometila;

30 R₂ é hidrogênio; ou

R₁ e R₂ juntamente com o átomo de nitrogênio que os porta são um sistema de anel de 5 a 6 membros monocíclico, saturado ou um

sistema de anel de 9 a 10 membros bicíclico saturado ou parcialmente saturado, cujos membros individuais dos sistemas de anel podem ser substituídos por um a três átomos ou grupos atômicos da série -CHR₄-, -CR₄R₅-, -(C=R₄)-, -NR₆-, -O-, -S-, com a condição de que duas unidades da série –

5 O–, –S– não possam ser adjacentes;

R₃ é hidrogênio, (C₁-C₆) alquila, benzila;

R₄, R₅ são identicamente ou diferentemente (C₁-C₆) alquila, halogênio, trifluorometila, COOR₃, ciclopropila, ciclopropileno;

10 R₆, R₇ são identicamente ou diferentemente hidrogênio, (C₁-C₆) alquila, (C₆-C₁₀)-arila, (C₃-C₁₂)-cicloalquila, (C₁-C₄) alquilen-(C₆-C₁₀)-arila.

3. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que

X nas posições 5, 6 e 7 é identicamente ou diferentemente =C(-R)-, na posição 4 é =N-.

15 4. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1, 2 ou 3, em que

X onde apropriado na posição 4 ou 7 é =C(-R)- com R = hidrogênio, na posição 5 ou 6 é =C(-R)- com R não sendo hidrogênio.

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

Y é -O-, -S-;

25 R₁ é (C₆-C₁₂) alquila, benzila, (C₁) alquilen-(C₅-C₁₂) heteroarila, (C₁) alquilen-(C₄-C₁₂) cicloalquila, (C₈-C₁₄) biciclo, onde benzila, heteroarila, cicloalquila ou biciclo pode estar substituído por halogênio, (C₁-C₆) alquila, (C₁-C₃) alquilóxi ou trifluorometila;

R₂ é hidrogênio; ou

30 R₁ e R₂ juntamente com o átomo de nitrogênio que os porta são um sistema de anel de 5 a 6 membros monocíclico, saturado, cujos membros individuais dos sistemas de anel podem ser substituídos por uma dois átomos ou grupos atômicos da série -CHR₄-, -NR₆ em que R₄ é como definido acima, e R₆ é (C₁-C₆) alquila ou ciclopropila.

6. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações de 1

a 5, em que

Y é -O-;

R é identicamente ou diferentemente hidrogênio, halogênio ou (C₁-C₆) alquila;

5 R1 é (C₆-C₁₂) alquila, benzila, -CH₂-alquilen-(C₅-C₁₂) heteroarila, -CH₂-(C₄-C₁₂) cicloalquila, (C₈-C₁₄) biciclo, onde benzila, heteroarila, cicloalquila ou biciclo pode estar substituído por halogênio, (C₁-C₆) alquila, (C₁-C₃) alquilóxi ou trifluorometila;

R2 é hidrogênio.

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

Y é -O-;

R é identicamente ou diferentemente hidrogênio, halogênio ou (C₁-C₆) alquila;

15 R1 é (C₆-C₁₂) alquila, benzila, -CH₂-(C₄-C₁₂) cicloexila, indanila, tetraidronaftila, onde benzila, cicloexila, indanila ou tetraidronaftila pode estar substituída por (C₁-C₆) alquila;

R2 é hidrogênio.

20 8. Medicamento compreendendo um ou mais compostos da fórmula I como definido nas reivindicações de 1 a 7.

9. Uso dos compostos da fórmula I como definido nas reivindicações de 1 a 7, para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios e distúrbios de utilização de glicose e metabolismo de ácido gaxo.

25 10. Uso dos compostos da fórmula I como definido nas reivindicações de 1 a 7, para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios em que resistência a insulina está envolvida.

30 11. Uso dos compostos da fórmula I como definido nas reivindicações de 1 a 7, para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de diabetes melitus e as seqüelas associadas com a mesma.

12. Uso dos compostos da fórmula I como definido nas reivindi-

cações de 1 a 7, para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de dislipidemias e as suas seqüelas.

13. Uso dos compostos da fórmula I como definido nas reivindicações de 1 a 7, para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de condições associadas à síndrome metabólica.

14. Uso dos compostos da fórmula I como definido nas reivindicações de 1 a 7, para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de condições associadas a nível de HDL reduzido.

15. Uso dos compostos da fórmula I como definido nas reivindicações 1 a 7, para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios aterosclerótica.

16. Uso dos compostos da fórmula I como definido nas reivindicações de 1 a 7, em combinação com pelo menos um outro ingrediente ativo para a produção de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios em que resistência à insulina está envolvida.

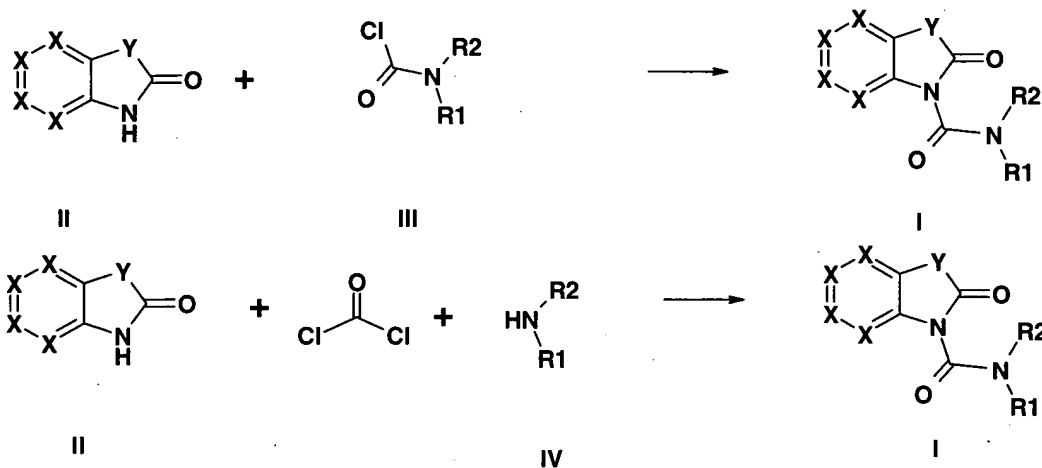
17. Processo para a produção de um medicamento compreendendo um ou mais dos compostos da fórmula I como definido nas reivindicações de 1 a 7, que compreende a misturação do último com um veículo farmacologicamente adequado e conversão desta mistura em uma forma adequada para a administração.

18. Processo para a preparação dos compostos da fórmula I como definido nas reivindicações de 1 a 7, que compreende derivados de azolopiridin-2-ona da fórmula II

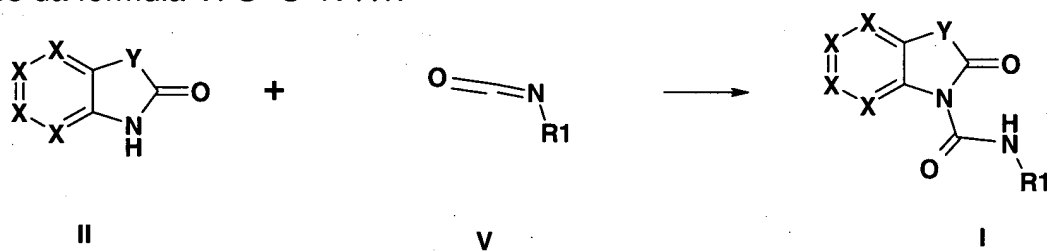
a) sendo acilados com cloretos de carbamoíla da fórmula III;

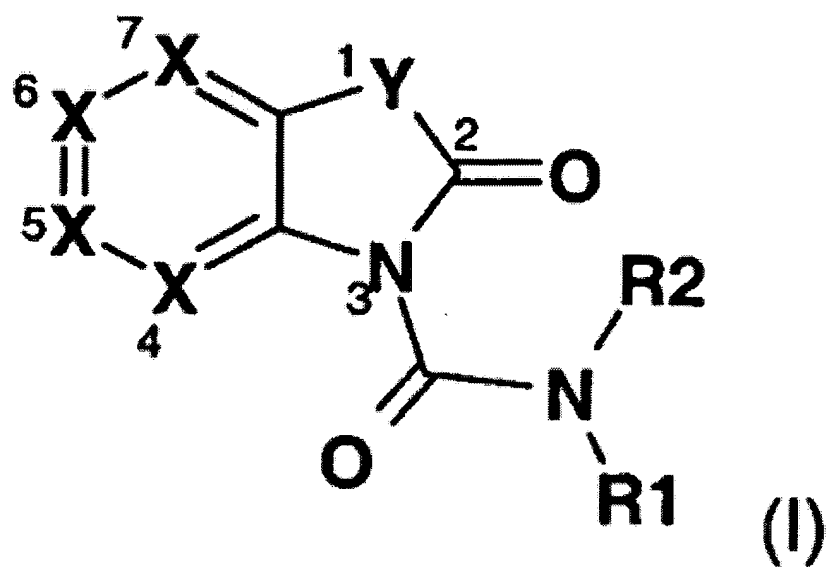
b) em dois estágios sendo reagidos primeiramente com fosgênio ou equivalentes tal como clorocarbonato triclorometila, carbonato de ditriclorometila ou cloroformato de 4-nitrofenila e uma segunda etapa com aminas da fórmula IV,

em que os substituintes têm os significados indicados acima.



19. Processo para a preparação de compostos da fórmula geral I com R2 hidrogênio como definido nas reivindicações de 1 a 7, que compreende reação de derivados de azolopiridin-2-ona da fórmula II com isocianatos da fórmula V: $\text{O}=\text{C}=\text{N}-\text{R1}$.

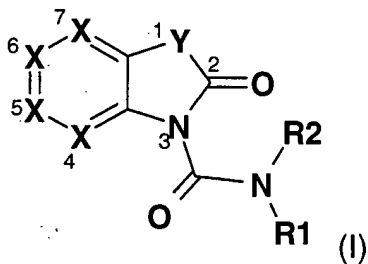




RESUMO

Patente de Invenção "DERIVADOS AZOLOPIRIDINA-2-ONA COMO INIBIDORES DE LIPASE E FOSFOLIPASE".

A presente invenção refere-se a derivados de azolopiridina-2-ona da fórmula (I)



com os significados indicados na descrição, os seus sais farmacologicamente usáveis, e ao seu uso como substância medicinal.