



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

(21) **PI0617712-3 A2**

(22) Data de Depósito: 12/10/2006
(43) Data da Publicação: 02/08/2011
(RPI 2117)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 471/04 2006.01
C07D 487/04 2006.01
A61K 31/437 2006.01
A61K 31/519 2006.01
A61P 3/00 2006.01
A61P 9/00 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DE TRIAZOLOPIRIDINA
COMO INIBIDORES DE LIPASES E FOSFOLIPASES**

(30) Prioridade Unionista: 19/10/2005 DE 10 2005 049 954.6

(73) Titular(es): Sanofi-Aventis

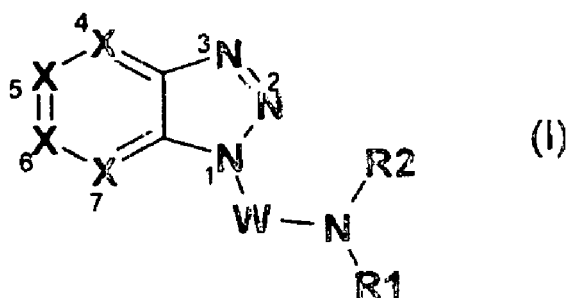
(72) Inventor(es): Gerhard Zoller, Günter Müller, Hubert Heuer,
Karl-Heinz Baringhaus, Stefan Petry

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006009856 de 12/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/045392 de 26/04/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE TRIAZOLOPIRIDINA COMO INIBIDORES DE LIPASES E FOSFOLIPASES A presente invenção refere-se a derivados de triazolopiridina da fórmula geral (1) com os significados mencionados no relatório, a seus sais farmacêuticamente empregáveis e seu uso como medicamento.





PI0617712-3

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE TRIAZOLOPIRIDINA COMO INIBIDORES DE LIPASES E FOSFOLIPASES**".

A presente invenção refere-se a derivados de triazolopiridina da fórmula geral I, a seus sais farmaceuticamente empregáveis e ao seu uso como medicamento.

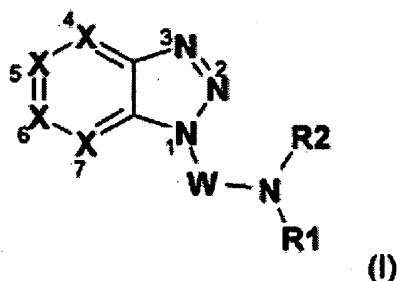
Benzotriazóis já são conhecidos dos mais diversos campos, como por exemplo, da fotoquímica, como por exemplo, (US 4.255.510, Kodak) ou como antagonistas de orexina (WO 02/090355, SKB). Além disso, a síntese para preparação de benzotriazóis é descrita por Katritzky et al. em J. Org. Chem. 1997, 62, 4155-4158.

Derivados de triazolopirimidina são descritos como antagonistas de receptor purinérgicos em WO 02/055083. Indazóis são descritos como inibidores da lipase hormono-sensitiva em WO 2005/073199.

Carbamatos também são conhecidos como inibidores de lipase como, por exemplo, descrito por Shamkant Patkar et al. em Paul Woolley, Steffen B. Petterson (ed), Lipase (1994) 207-227, WO 03/051842 ou WO 2004/035550.

Tarefa da presente invenção é prover compostos que estimulem a inibição da lipase hormono-sensitiva ou da lipase endotelial.

Objeto da invenção são derivados de triazolopiridina da formula geral I



em que

- X iguais ou diferentes significam =C(-R)- ou =N-, sendo que pelo menos um e no máximo dois X significam =N-;
- W significa -(C=O)-, -(S=O)-, -(SO₂)-;

- R iguais ou diferentes, significam hidrogênio, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₃)-haloalquila, (C₁-C₃)-alquilóxi-(C₁-C₃)-alquilenos, hidróxi, fenóxi, amino, (C₁-C₆)-alquilamino, di-(C₂-C₁₂)-alquilamino, ciano, nitro, COOR₃, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, (C₁-C₆)-alquilmercapto, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila, pentafluorsulfonila, arila, heteroarila, (C₃-C₁₂)-cicloalquila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, O-CO-NR₃R_{3a}, O-CO-(C₁-C₆)-alquilenos-CO-O-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-alquilenos-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-alquilenos-CO-NR₃R_{3a} ou (C₁-C₆)-alquilóxi não substituído ou substituído uma ou mais vezes com F;
- 5
- R1 significa (C₅-C₁₆)-alquila, (C₅-C₁₂)-cicloalquila, Y-arila, Y-heteroarila, Y-(C₅-C₁₂)-cicloalquila, biciclo, sendo que arila, heteroarila, cicloalquila ou biciclo podem estar substituídos uma ou mais vezes com, de preferência halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, hidróxi, (C₁-C₆)-alquilmercapto, amino, (C₁-C₆)-alquilamino, di-(C₂-C₁₂)-alquilamino, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, (C₁-C₆)-alquiloxicarbonila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, ciano, nitro, trifluormetila, trifluormetilóxi, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila;
- 10
- 15
- 20
- Y significa (C₁-C₃)-alquilenos, que pode estar substituído uma ou mais vezes com halogênio, (C₁-C₂)-alquila ou hidróxi;
- R2 significa hidrogênio, (C₄-C₁₂)-alquila; ou
- R1 e R2 juntamente com o átomo de nitrogênio que os porta, podem formar um sistema anelar com 4 até 7 membros, monocíclico, saturado ou parcialmente insaturado ou um sistema anelar com 8 até 14 membros, bicíclico saturado ou parcialmente insaturado, cujos membros individuais dos sistemas anelares podem estar substituídos com um até três átomos ou grupos de átomos da série -CHR₄-, -CR₄R₅-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, com a condição que duas unidades da série -O-, -S-, -SO-, -SO₂- não podem estar adjacentes;
- 25
- 30

- R3, R3a iguais ou diferentes significam hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila, benzila;
- R4, R5 iguais ou diferentes significam (C₁-C₁₂)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, halogênio, (C₁-C₃)-haloalquila, (C₁-C₃)-haloalquilóxi, COOR₃, nitro, ciano, arila, heterociclo, (C₃-C₁₂)-cicloalquila, (C₁-C₃)-alquileno-arila, (C₁-C₃)-alquileno-heterociclo, (C₁-C₃)-alquileno-cicloalquila, sendo que arila, heterociclo ou cicloalquila podem estar substituídos uma ou mais vezes com, de preferência, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, O-(C₁-C₃)-alquileno-arila, trifluormetila, trifluormetóxi, hidróxi, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, CO-(C₁-C₆)-alquila, CO-O-(C₁-C₆)-alquila, NR₃R₃a;

as formas tautômeras dos compostos bem como seus sais fisiologicamente compatíveis, com a condição de que o composto da fórmula I em que X em posição 4, 5 e 6 significa =C(-R)- e em posição 7 significa =N-, W é -(C=O)-, R é H e R₁ e R₂ formam um morfolino, é excluído; e com a condição de que os compostos da formula I em que X na posição 4 e 6 significa =C(-R)-, e em posição 5 e 7 significa =N-, W é -(C=O)-, R é arila, heteroarila ou fenóxi, são excluídos.

Objeto da invenção são também compostos da fórmula I, em que

R igual ou diferente significa hidrogênio, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₃)-haloalquila, (C₁-C₃)-alquilóxi-(C₁-C₃)-alquileno, hidróxi, amino, (C₁-C₆)-alquilamino, di-(C₂-C₁₂)-alquilamino, ciano, nitro, COOR₃, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, (C₁-C₆)-alquilmercapto, (C₁-C₆)-alquilsulfinila, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila, pentafluorsulfanila, (C₃-C₁₂)-cicloalquila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, O-CO-NR₃R₃a, O-CO-(C₁-C₆)-alquileno-CO-O-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-alquileno-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-alquileno-CO-NR₃R₃a ou (C₁-C₆)-alquilóxi não substituído ou substituído uma ou mais vezes com F.

- São preferidos compostos da fórmula I em que
- X igual ou diferente significa =C(-R)- ou =N-, em que um X representa =N-;
- W significa -(C=O)-.
- 5 Particularmente preferidos são compostos da fórmula I, em que
- X igual ou diferente significa =C(-R)- ou =N-, sendo que um X representa =N-;
- W significa -(C=O)-;
- 10 R igual ou diferente significa hidrogênio, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, trifluormetila, (C₁-C₃)-alquilóxi-(C₁-C₃)-alquileno, hidróxi, fenóxi, amino, (C₁-C₆)-alquilamino, di-(C₂-C₁₂)-alquilamino, ciano, nitro, COOR₃, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila, pentafluorsulfanila, fenila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, O-CO-NR₃R_{3a}, O-CO-(C₁-C₆)-alquileno-CO-O-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-alquileno-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-alquileno-CO-NR₃R_{3a} ou (C₁-C₆)-alquilóxi não substituído ou substituído uma ou mais vezes com F;
- 15 R₁ é (C₆-C₁₂)-alquila, (C₅-C₁₂)-cicloalquila, Y-fenila, Y-heteroarila, biciclo, sendo que fenila, heteroarila, cicloalquila ou biciclo pode estar substituído uma ou mais vezes com, de preferência, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, hidróxi, (C₁-C₆)-alquilmercapto, amino, (C₁-C₆)-alquilamino, di-(C₂-C₁₂)-alquilamino, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, (C₁-C₆)-alquiloxicarbonila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, ciano, nitro, trifluormetila, trifluormetilóxi, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila;
- 20 Y significa -CH₂-, que pode estar substituído uma vez com flúor, metila ou hidróxi;
- 25 R₂ significa hidrogênio, (C₅-C₁₀)-alquila; ou
- 30 R₁ e R₂ juntamente com o átomo de nitrogênio que os porta, podem formar um sistema anelar monocíclico, saturado ou parcialmente

- não saturado com 5 até 6 membros ou um sistema anelar bicíclico saturado ou parcialmente não saturado com 9 até 10 membros, cujos membros individuais dos sistemas anelares podem ser substituídos com um até três átomos ou grupos de átomos das séries -CHR₄-, -CR₄R₅-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO₂-, com a condição que duas unidades das séries -O-, -S-, -SO₂- não podem ser adjacentes;
- 5 R3, R3a iguais ou diferentes significam hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila, benzila;
- 10 R4, R5 iguais ou diferentes significam (C₁-C₁₀)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, halogênio, (C₁-C₃)-haloalquila, (C₁-C₃)-haloalquilóxi, COOR₃, nítro, ciano, arila, heterociclo, (C₃-C₇)-cicloalquila, (C₁-C₃)-alquilenarila, (C₁-C₃)-alquilenoheteroarila, sendo que arila, heterociclo ou cicloalquila podem estar substituídos uma ou mais vezes com, de preferência, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, O-(C₁-C₃)-alquilenarila, trifluormetila, trifluormetóxi, hidróxi, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, CO-(C₁-C₆)-alquila, CO-O-(C₁-C₆)-alquila, NR₃R_{3a};
- 15 as formas tautômeras dos compostos bem como seus sais fisiologicamente
- 20 compatíveis.
- Particularmente preferidos são também compostos da fórmula I
- em que
- X igual ou diferente significa =C(-R)- ou =N-, sendo que um X representa =N-;
- 25 W significa -(C=O)-;
- R igual ou diferente significa hidrogênio, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, trifluormetila, hidróxi, amino, ciano, COOR₃, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila, pentafluorsulfanila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, O-CO-NR₃R_{3a}, O-CO-(C₁-C₆)-alquilenarila ou (C₁-C₆)-alquilóxi não substituído ou substituído
- 30 uma ou mais vezes com F;

- 5 R1 significa (C₆-C₁₂)-alquila, Y-fenila, Y-heteroarila, biciclo, sendo que arila, heteroarila ou biciclo podem estar substituídos uma ou mais vezes, de preferência com halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, hidróxi, amino, (C₁-C₆)-alquilamino, di-(C₂-C₁₂)-alquilamino, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, (C₁-C₆)-alquiloxicarbonila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, ciano, trifluormetila, trifluormetilóxi, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila;
- Y significa -CH₂-;
- 10 R2 significa hidrogênio, (C₅-C₁₀)-alquila; ou
- R1 e R2 juntamente com o átomo de nitrogênio que os porta, formam um sistema anelar monocíclico, saturado ou parcialmente não saturado com 5 até 6 membros ou um sistema anelar bicíclico saturado ou parcialmente não saturado com 9 até 10 membros, cujos membros individuais dos sistemas anelares podem ser substituídos com um até três átomos ou grupos de átomos das séries -CHR₄-, -CR₄R₅-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, com a condição que duas unidades das séries -O-, -S-, não podem estar adjacentes;
- 20 R3, R3a iguais ou diferentes significam hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila, benzila;
- R4, R5 iguais ou diferentes significam (C₁-C₁₀)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, halogênio, (C₁-C₃)-haloalquila, (C₁-C₃)-haloalquilóxi, COOR₃, nítro, ciano, arila, heteroarila, (C₃-C₇)-cicloalquila, (C₁-C₃)-alquileno-arila, (C₁-C₃)-alquileno-heteroarila, sendo que arila, heteroarila ou cicloalquila podem estar substituídos uma ou mais vezes com halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, O-(C₁-C₃)-alquileno-arila, trifluormetila, trifluormetóxi, hidróxi, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, CO-(C₁-C₆)-alquila, CO-O-(C₁-C₆)-alquila, amino;
- 30

as formas tautômeras dos compostos e seus sais fisiologicamente compatíveis.

- Muito particularmente preferidos são os compostos da formula I
- em que
- X igual ou diferente significa $=C(-R)-$ ou $=N-$, sendo que um X representa $=N-$;
- 5 W significa $-(C=O)-$;
- R igual ou diferente significa hidrogênio, halogênio, (C_1-C_6) -alquila, trifluormetila, hidróxi, amino, ciano, $COOR_3$, (C_1-C_6) -alquilsulfonila, aminossulfonila, (C_1-C_6) -alquilcarbonila ou (C_1-C_6) -alquilóxi não substituído ou substituído uma ou várias vezes com F;
- 10 R1 significa (C_6-C_{12}) -alquila, Y-fenila, sendo que fenila pode estar substituída uma até três vezes com halogênio, (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -alquilóxi, hidróxi, amino, (C_1-C_6) -alquiloxicarbonila, (C_1-C_6) -alquilcarbonila, ciano, trifluormetila, trifluormetilóxi, (C_1-C_6) -alquilsulfonila, aminossulfonila;
- 15 Y significa $-CH_2-$;
- R2 significa hidrogênio, (C_5-C_{10}) -alquila; ou
- R1 e R2 juntos com o átomo de nitrogênio que os porta podem formar um sistema anelar monocíclico, saturado, com 5 até 6 membros ou um sistema anelar bicíclico saturado ou parcialmente não saturado com 9 até 10 membros, cujos membros individuais dos sistemas anelares podem ser substituídos com um até três átomos ou grupos de átomos das séries $-CHR_4-$, $-CR_4R_5-$, $=(C-R_4)-$, $-NR_5-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, com a condição de que duas unidades das séries $-O-$, $-S-$ não podem ser adjacentes;
- 20
- 25 R3, R3a iguais ou diferentes significam hidrogênio, (C_1-C_6) -alquila;
- R4, R5 iguais ou diferentes significam (C_1-C_{10}) -alquila, (C_1-C_6) -alquilóxi, halogênio, trifluormetila, trifluormetóxi, $COOR_3$, ciano, arila, ciclopropila, (C_1-C_3) -alquilenofenila, sendo que arila pode estar substituída uma ou mais vezes de preferência com halogênio,
- 30 (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -alquilóxi, $O-(C_1-C_3)$ -alquilenofenila, trifluormetila, trifluormetóxi, hidróxi, mono- (C_1-C_6) -alquilaminocarbonila, di- (C_2-C_8) -alquilaminocarbonila, $CO-(C_1-C_6)$ -alquila, $CO-$

O-(C₁-C₆)-alquila, amino;

as formas tautômeras dos compostos bem como seus sais fisiologicamente compatíveis.

Muito particularmente preferidos são também os compostos da
5 fórmula I, em que

NR₁R₂ representa um sistema anelar monocíclico saturado com 5 até 6
membros, que na posição 4 contém um átomo ou um membro
de átomo das séries -CHR₄-, -CR₄R₅-, -NR₅-, -(C=O) ou repre-
senta um sistema anelar bicíclico saturado ou parcialmente não
10 saturado com 9 até 10 membros, cujos membros individuais do
sistema anelar podem estar substituídos com um ou dois grupos
de átomos da série -CHR₄-, -(C=R₄)-, =C-R₄), -NR₅-, -(C=O)-.

Muito particularmente preferidos são também os compostos da
fórmula I em que

15 R₁ e R₂ juntamente com o átomo de nitrogênio que os porta formam um
sistema anelar monocíclico saturado com 5 até 6 membros ou
um sistema anelar bicíclico saturado ou parcialmente insaturado,
com 9 até 10 membros, cujos membros individuais dos sistemas
anelares podem estar substituídos com um grupo de átomos da
20 série -CHR₄-, -NR₅.

Uma forma de execução muito particularmente preferida são
compostos da fórmula I, em que

X igual ou diferente significa =C(-R)- ou =N-, sendo que um X re-
presenta =N-;
25 R igual ou diferente significa hidrogênio, Cl;
NR₁R₂ representa piperidina, que na posição 4 contém o membro do
átomo -CHR₄; ou representa piperazina, que na posição 4 con-
tém o membro do átomo -NR₅;
R₄, R₅ significam (C₁-C₈)-alquila, fenila, -(C₁-C₂)-alquilenofenila, naftila,
30 pirrolidin-2-ona, benzofuranila, sendo que fenila pode estar subs-
tituída uma, duas ou três vezes com metila, etila, t-butila, metóxi,
etóxi, F, Cl, Br, OH, CF₃, NH₂, CO-OCH₃, CO-CH₃, fenila, -O-

benzila.

Particularmente preferidos são também os compostos da fórmula I, em que

5 NR1R2 significa piperidina, que contém na posição 4 o membro do átomo -CHR4-, ou é piperazina que contém na posição 4 o membro do átomo -NR5;

R4, R5 significam metila ou fenila que podem estar substituídas uma ou duas vezes com metila, metóxi, etóxi, F, Cl, Br, OH, CF₃, NH₂, CO-OCH₃, CO-CH₃, fenila, -O-benzila.

10 Outra forma de execução muito particularmente preferida são compostos da fórmula I, em que

X igual ou diferente significa =C(-R)- ou =N-, sendo que um X representa =N-;

R igual ou diferente significa hidrogênio, Cl;

15 NR1R2 representa tetrahydroquinolina ou tetrahydroisoquinolina, que pode estar substituída uma ou duas vezes com metóxi.

Particularmente preferidos são ainda compostos da fórmula I em que:

R2 significa hidrogênio.

20 Muito particularmente preferidos são também os compostos da fórmula I em que:

25 R1 significa (C₆-C₁₂)-alquila, Y-fenila, sendo que fenila pode estar substituída uma até três vezes com, de preferência, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, hidróxi, amino, (C₁-C₆)-alquiloxi-carbonila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, ciano, trifluormetila, trifluormetilóxi, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila;

Y significa -CH₂-;

R2 significa hidrogênio.

30 Muito particularmente preferidos são, além disso, compostos da fórmula I em que

R1 significa (C₆-C₈)-alquila, Y-fenila, sendo que fenila pode estar substituída uma até três vezes com, de preferência, halogênio,

(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, hidróxi, amino, (C₁-C₆)-alquiloxi-carbonila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, ciano, trifluormetila, trifluormetilóxi, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila;

Y significa -CH₂-;

5 R2 significa hidrogênio.

Outra forma de execução muito particularmente preferida, são compostos da fórmula I em que:

X igual ou diferente significa =C(-R)- ou =N-, sendo que um X representa =N-;

10 R igual ou diferente significa hidrogênio, Cl;

R1 significa hexila, Y-fenila, sendo que fenila pode estar substituída com metila, de preferência na posição 2;

Y significa -CH₂-;

R2 significa hidrogênio.

15 Muito particularmente preferidos são também os compostos da fórmula I, em que

X na posição 4, 5 e 6, igual ou diferente representa =C(-R)-, na posição 7 representa =N-.

20 Além disso, são muito particularmente preferidos compostos da fórmula I, em que

X eventualmente na posição 4 ou 7 representa =C(-R)- com R = hidrogênio ou =N-, na posição 5 ou 6 representa =C(-R)- com R não hidrogênio.

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

Os radicais alquila nos substituintes R, R1, R2, R3, R3a, R4, R5 podem ser tanto de cadeia reta quanto ramificada. Como exemplos mencionam-se metila, etila, n-propila, i-propila, n-butila, i-butila, t-butila, pentila, hexila, octila e dodecila. Halogênio representa flúor, cloro, bromo ou iodo, particularmente flúor ou cloro.

30 Sob haloalquila entende-se um radical alquila substituído uma ou

mais vezes com halogênio.

Sob radical arila entende-se um radical fenila, naftila ou bifenila. Os radicais arila podem estar substituídos uma ou mais vezes com grupos apropriados, como por exemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCF₃, NO₂, CN, CO-

5 OH, COO(C₁-C₆)alquila, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alquila, CON[(C₁-C₆)alquila]₂, (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₁-C₁₀)-alquila, (C₂-C₆)-alquenila, (C₂-C₆)-alquinila, O-(C₁-C₆)-alquila, CO-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-arila, PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-alquila, SO₂N[(C₁-C₆)-alquila]₂, S-(C₁-C₆)-alquila, S-(CH₂)_n-arila, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-(C₁-C₆)-alquila,

10 SO-(CH₂)_n-arila, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-(C₁-C₆)-alquila, SO₂-(CH₂)_n-arila, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arila, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N(C₁-C₆)-alquila(CH₂)_n-arila, SO₂-N(C₁-C₆)-alquila(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arila)₂, SO₂-N((CH₂)_n-(heterociclo))₂, NH-(CH₂)_n-arila, NH-(CH₂)_n-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquila)(CH₂)_n-arila, N((C₁-C₆)-alquila)(CH₂)_n-

15 heterociclo, C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, NH-CO-(C₁-C₆)-alquila, NH-COO-(C₁-C₆)-alquila, NH-CO-arila, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arila, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, NH-CO-NH-arila, NH-CO-NH-heterociclo, arila, O-(CH₂)_n-arila, O-(CH₂)_n-heterociclo, sendo que n pode ser =0 – 6, sendo que o radical alquila ou radical

20 heterocíclico pode estar substituído uma ou até 3 vezes com F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquila, NH₂, NH(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C₁-C₆)-alquila, CONH₂.

Heterociclo é um sistema anelar mono- ou bicíclico com 5 até 12 membros anelares em que pelo menos um átomo do sistema anelar é um

25 heteroátomo da série N, O e S. Além disso, sistemas anelares em que o heterociclo é condensando em um núcleo benzólico, também pertencem a esta definição. Heterociclo-(C₅-C₇) é um sistema anelar monocíclico, heterociclo-(C₈-C₁₂) é um sistema anelar bicíclico.

Heteroarila é um subgrupo do heterociclo e é um sistema anelar

30 aromático mono- ou bicíclico com 5 até 12 membros de anel, em que pelo menos um átomo no sistema anelar é um heteroátomo da série N, O e S. Radicais heterocíclicos preferidos são tienila e piridila, em particular tienila.

"Anéis heterocíclicos" ou "radicais heterocíclicos" apropriados são azocinila, benzimidazolila, benzofurila, benzotienila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, benzotetrazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, benzimidazalinila, carbazolila, 4aH-carbazolila, carbolinila, 5 quinazolinila, quinolinila, 4H-quinolizinila, quinoxalinila, quinuclidinila, cromanila, cromenila, cinolinila, decahidroquinolinila, 2H,6H-1,5,2-ditiazinila, dihidrofuro[2,3-b]-tetrahydrofurano, furila, furazanila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, 1H-indazolila, indolinila, indolizinila, indolila, 3H-indolila, isobenzofuranila, isocromanila, isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila 10 (benzimidazolila), isotiazolila, isoxazolila, morfolinila, naftiridinila, octahidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, oxazolidinila, oxazolila, oxazolidinila, pirimidinila, fenantridinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxatiinila, fenoxazinila, ftalazinila, piperazinila, piperidinila, pteridinila, purinila, piranila, pirazinila, 15 pirazolidinil, pirazolinil, pirazolila, piridazinila, piridooxazóis, piridoimidazóis, piridotiazóis, piridinila, piridila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolinila, 2H-pirrolila, pirrolila, tetrahydrofuranila, tetrahydroisoquinolinila, tetrahydroquinolinila, 6H-1,2,5-tiadiazinila, tiazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tienila, triazolila, tetrazolila e xantenila.

20 Piridila representa tanto 2-, 3- e 4-piridila. Tienila representa tanto 2- quanto 3-tienila. Furila representa tanto 2- quanto 3-furila.

Os correspondentes N-óxidos destes compostos, também estão incluídos, portanto por exemplo, 1-óxi-2-, 3- ou 4-piridila.

Os radicais heterocíclicos, respectivamente radicais heteroaromáticos podem estar substituídos uma ou mais vezes com grupos apropriados, como por exemplo, F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O(C₁-C₆)alquila, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alquila, CON[(C₁-C₆)alquila]₂, (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₁-C₁₀)-alquila, (C₂-C₆)-alquenila, (C₂-C₆)-alquinila, O-(C₁-C₆)-alquila, CO-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-arila, 25 PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-alquila, SO₂N[(C₁-C₆)-alquila]₂, S-(C₁-C₆)-alquila, S-(CH₂)_n-arila, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-(C₁-C₆)-alquila, SO-(CH₂)_n-arila, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-(C₁-C₆)-alquila, SO₂-(CH₂)_n-arila, 30

$\text{SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclo}$, $\text{SO}_2\text{-NH(CH}_2\text{)}_n\text{-arila}$, $\text{SO}_2\text{-NH(CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclo}$,
 $\text{SO}_2\text{-N(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila(CH}_2\text{)}_n\text{-arila}$, $\text{SO}_2\text{-N(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila(CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclo}$,
 $\text{SO}_2\text{-N((CH}_2\text{)}_n\text{-arila)}_2$, $\text{SO}_2\text{-N((CH}_2\text{)}_n\text{-(heterociclo)}_2$, $\text{NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-arila}$, NH-
 $\text{(CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclo}$, $\text{N((C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila(CH}_2\text{)}_n\text{-arila)}$, $\text{N((C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila(CH}_2\text{)}_n\text{-}$
5 heterociclo) , $\text{C(NH)(NH}_2\text{)}$, NH_2 , $\text{NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila}$, $\text{N((C}_1\text{-C}_6\text{)-alquina)}_2$, NH-
 $\text{CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila}$, $\text{NH-COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila}$, NH-CO-arila , NH-CO-
 heterociclo , NH-COO-arila , $\text{NH-COO-heterociclo}$, $\text{NH-CO-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila}$,
 NH-CO-NH-arila , $\text{NH-CO-NH-heterociclo}$, arila , $\text{O-(CH}_2\text{)}_n\text{-arila}$, $\text{O-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$
 heterociclo , sendo que n pode ser $=0 - 6$, sendo que o radical arila ou radical
10 heterocíclico pode estar substituído uma até 3 vezes com F, Cl, Br, I, OH,
 CF_3 , NO_2 , CN, OCF_3 , $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila}$, $\text{(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila}$, NH_2 , $\text{NH(C}_1\text{-C}_6\text{)-}$
 alquila , $\text{N((C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila)}_2$, $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, COOH , $\text{COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila}$, CONH_2 .

Sob radical cicloalquila entende-se um sistema anelar contendo
 um ou mais anéis, que é saturado ou parcialmente insaturado (com uma ou
 15 duas ligações duplas), que é composto exclusivamente de átomos de carbo-
 no como, por exemplo, ciclopropila, ciclopentila, ciclopentenila, ciclohexila ou
 adamantila.

Os radicais cicloalquila podem estar substituídos uma ou mais
 vezes com grupos apropriados, como por exemplo: F, Cl, Br, I, CF_3 , OH,
 20 OCF_3 , NO_2 , CN, COOH , $\text{COO(C}_1\text{-C}_6\text{)alquila}$, CONH_2 , $\text{CONH(C}_1\text{-C}_6\text{)alquila}$,
 $\text{CON[(C}_1\text{-C}_6\text{)alquila]}_2$, $\text{(C}_3\text{-C}_{10}\text{)-cicloalquila}$, $\text{(C}_1\text{-C}_{10}\text{)-alquila}$, $\text{(C}_2\text{-C}_6\text{)-alquenila}$,
 $\text{(C}_2\text{-C}_6\text{)-alquina}$, $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila}$, $\text{CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila}$, $\text{O-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila}$,
 $\text{O-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-arila}$, PO_3H_2 , SO_3H , $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $\text{SO}_2\text{NH(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila}$,
 $\text{SO}_2\text{N[(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila]}_2$, $\text{S-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila}$, $\text{S-(CH}_2\text{)}_n\text{-arila}$, $\text{S-(CH}_2\text{)}_n\text{-hetero-}$
 25 ciclo , $\text{SO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila}$, $\text{SO-(CH}_2\text{)}_n\text{-arila}$, $\text{SO-(CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclo}$, $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-}$
 $\text{C}_6\text{)-alquila}$, $\text{SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-arila}$, $\text{SO}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclo}$, $\text{SO}_2\text{-NH(CH}_2\text{)}_n\text{-arila}$,
 $\text{SO}_2\text{-NH(CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclo}$, $\text{SO}_2\text{-N(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila(CH}_2\text{)}_n\text{-arila}$, $\text{SO}_2\text{-N(C}_1\text{-C}_6\text{)-}$
 $\text{alquila(CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclo}$, $\text{SO}_2\text{-N((CH}_2\text{)}_n\text{-arila)}_2$, $\text{SO}_2\text{-N((CH}_2\text{)}_n\text{-(heterociclo)}_2$,
 $\text{NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-arila}$, $\text{NH-(CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclo}$, $\text{N((C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila(CH}_2\text{)}_n\text{-arila)}$, $\text{N((C}_1\text{-}$
 30 $\text{C}_6\text{)-alquila(CH}_2\text{)}_n\text{-heterociclo)}$, $\text{C(NH)(NH}_2\text{)}$, NH_2 , $\text{NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila}$, $\text{N((C}_1\text{-}$
 $\text{C}_6\text{)-alquila)}_2$, $\text{NH-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila}$, $\text{NH-COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alquila}$, NH-CO-arila ,
 NH-CO-heterociclo , NH-COO-arila , $\text{NH-COO-heterociclo}$, $\text{NH-CO-NH-(C}_1\text{-}$

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

Biciclo é um sistema anelar bicíclico parcialmente insaturado com 8 até 14 membros anelares, que contém exclusivamente átomos de carbono como membros anelares.

- 10 Como exemplo são mencionados: radicais tetrahidronaftila, alfa- ou beta-tetralona, indanila ou indano-1-onila. Radicais bicíclicos preferidos são tetrahidronaftila e indanila.

Os radicais biciclo podem estar substituídos uma ou mais vezes com grupos apropriados, como por exemplo:

- 15 F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OCF₃, NO₂, CN, COOH, COO(C₁-C₆) alquila, CONH₂, CONH(C₁-C₆)alquila, CON[(C₁-C₆)alquila]₂, (C₃-C₁₀)-cicloalquila, (C₁-C₁₀)-alquila, (C₂-C₆)-alquenila, (C₂-C₆)-alquinila, O-(C₁-C₆)-alquila, CO-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-arila, PO₃H₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH(C₁-C₆)-alquila, SO₂N[(C₁-C₆)-alquila]₂, S-(C₁-C₆)-alquila,
- 20 S-(CH₂)_n-arila, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-(C₁-C₆)-alquila, SO-(CH₂)_n-arila, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-(C₁-C₆)-alquila, SO₂-(CH₂)_n-arila, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arila, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N(C₁-C₆)-alquila)(CH₂)_n-arila, SO₂-N(C₁-C₆)-alquila)(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arila)₂, SO₂-N((CH₂)_n-(heterociclo))₂, NH-(CH₂)_n-arila, NH-(CH₂)_n-heterociclo, N((C₁-C₆)-alquila)(CH₂)_n-arila, N((C₁-C₆)-alquila)(CH₂)_n-heterociclo, C(NH)(NH₂), NH₂, NH-(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, NH-CO-(C₁-C₆)-alquila, NH-COO-(C₁-C₆)-alquila, NH-CO-arila, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arila, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-(C₁-C₆)-alquila, NH-CO-NH-arila, NH-CO-NH-heterociclo, arila, O-(CH₂)_n-arila, O-(CH₂)_n-heterociclo, sendo que n pode ser
- 30 =0 – 6, sendo que o radical arila ou radical heterociclo pode estar substituído uma até 3 vezes com F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquila, NH₂, NH(C₁-C₆)-alquila, N((C₁-C₆)-alquila)₂, SO₂-CH₃,

COOH, COO-(C₁-C₆)-alquila, CONH₂.

Sais farmacologicamente compatíveis são particularmente apropriados para usos medicinais em virtude de sua hidrossolubilidade ser mais elevada em relação a dos compostos de partida ou de base. Esses sais precisam conter um ânion ou cátion farmacologicamente compatível. Sais de adição de ácido dos compostos da presente invenção, apropriados, farmacologicamente compatíveis, são sais de ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, brometo de hidrogênio, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico e ácido sulfúrico bem como ácidos orgânicos como, por exemplo, ácido acético, benzenossulfônico, benzoico, cítrico, etanossulfônico, fumárico, glucônico, glicólico, isetiônico, láctico, lactobiônico, maléico, málico, metanossulfônico, succínico, p-toluenossulfônico e ácido tartárico.

Sais básicos apropriados, farmacologicamente compatíveis, são sais de amônio, sais de metais alcalinos (como sais de sódio e de potássio) e sais de metal alcalino-terrosos (como sais de magnésio e de cálcio) e sais de trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina ou etilenodiamina.

Sais com um ânion farmacologicamente inaceitável como, por exemplo, trifluoroacetato, pertencem igualmente ao campo da invenção como produtos intermediários úteis para a preparação ou purificação de sais farmacologicamente compatíveis e/ou para usos não terapêuticos, por exemplo, para uso *in-vitro*.

A expressão "derivado fisiologicamente funcional" aqui empregada designa cada derivado fisiologicamente compatível de um composto da fórmula I de acordo com a invenção, por exemplo, um éster, que na administração a um lactante, como por exemplo, um ser humano, que esteja em condições (direta ou indiretamente) de formar um composto da fórmula I ou um metabólito ativo do mesmo.

Derivados fisiologicamente funcionais também incluem pró-fármacos dos compostos da presente invenção, como por exemplo, descrito em H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Tais pró-fármacos podem ser metabolizados *in vivo* para um composto da invenção. Estes pró-

fármacos, eles próprios, podem ser ativos ou não.

Os compostos de acordo com a invenção podem existir em diferentes formas polimorfas, por exemplo, como formas amorfas e polimorfas cristalinas. Todas as formas polimorfas dos compostos da presente invenção pertencem ao âmbito da invenção e são outro aspecto da invenção.

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

10 Uso

Os compostos de acordo com a invenção da fórmula geral I apresentam efeito inibidor surpreendente na lipase sensível a hormônio, HSL, uma enzima alostérica em adipócitos, que é inibida por insulina e é responsável pela decomposição da gordura de células adiposas e, assim, responsável pela transferência de componentes de gordura na corrente sangüínea. A inibição desta enzima é equivalente, portanto, a um efeito parecido com o efeito da insulina dos compostos da invenção, que finalmente conduz a uma redução de ácidos graxos livres no sangue e glicose do sangue. Portanto, elas podem ser usadas para distúrbios do metabolismo como, por exemplo, para Diabetes Mellitus não-dependente de insulina, na síndrome diabética e em caso de lesão direta do pâncreas.

Os compostos de fórmula I de acordo com a invenção, particularmente aqueles nos quais R^2 é hidrogênio, podem apresentar efeito inibidor sobre a lipase endotelial (EL). O substrato preferido para EL é HDL que apresenta atividade anti-aterosclerótica. Uma redução da taxa do HDL leva à progressão da aterosclerose e suas enfermidades subseqüentes correlatas como síndrome metabólica e doenças cardíacas coronárias. Uma inibição da taxa EL deveria, assim, conduzir à prevenção de distúrbios ateroscleróticos.

Os compostos da fórmula I de acordo com a invenção, também podem apresentar efeito inibidor sobre lipase de triglicerídeos.

Verificou-se, ainda, que o efeito inibidor dos compostos de acordo com a invenção, de fórmula I, é seletivo em relação a outras lipases.

Compostos deste tipo são particularmente apropriados para o tratamento e/ou prevenção de:

1. Distúrbios do metabolismo do ácido graxo e distúrbios no aproveitamento da glicose
- 5 2. Distúrbios da seletividade da insulina de células musculares, adiposas e hepáticas (resistentes a insulina) – síndrome metabólica.
3. Diabetes mellitus, particularmente do tipo 2, incluindo a prevenção de doenças correlatas, a ela associadas.
- Aspectos particulares em relação a isto são:
- 10 - hiperglicemia
- aumento da resistência à insulina
- aumento da tolerância à glicose,
- proteção das células- β pancreáticas
- prevenção de doenças macro- e microvasculares
- 15 4. Dislipidemias e suas conseqüências, como por exemplo, aterosclerose, doenças cardíacas coronárias, distúrbios cérebro-vasculares, etc., particularmente aquelas (mas não restritas a elas) que são caracterizadas por um ou mais dos seguintes fatores:
- elevadas concentrações de glicérides no plasma, elevada
- 20 concentração de triglicerídeos no plasma pós-prandial
- baixa concentração de colesterol HDL
- baixas concentrações de lipoproteína ApoA
- elevadas concentrações de colesterol LDL
- partículas pequenas, densas, de colesterol-LDL
- 25 - elevadas concentrações de lipoproteína ApoB.
5. Várias outras condições que podem estar associadas à síndrome metabólica, tais como:
- adiposidade (Adipositas), incluindo adiposidade abdominal
- Tromboses, estágios de hiper-coagulabilidade e tendência à
- 30 trombose (arterial e venal)
- hipertensão
- insuficiência cardíaca, como por exemplo (mas não restrita a

ela), no estado após infarto do miocárdio, doença cardíaca hipertensiva ou cardiomiopatia

6. Outras doenças ou estados em que, por exemplo, estejam envolvidas reações inflamatórias ou diferenciação de células, são:

- 5 - aterosclerose como por exemplo (mas não restrito a ela), esclerose coronária incluindo angina pectoris ou infarto do miocárdio, apoplexia
- restenose vascular ou reoclusão
- doenças crônicas, inflamatórias do intestino como por exemplo,
- 10 doença de Crohn e colite ulcerativa
- pancreatite
- outros estados inflamatórios
- nefropatia
- tumores das células adiposas (adipose cell tumors)
- 15 - carcinomas das células adiposas como por exemplo,
- lipossarcomas
- tumores sólidos e neoplasmas como por exemplo (mas não restritos a eles) carcinomas do trato intestinal, do fígado, do trato biliar e do pâncreas, tumores endócrinos, carcinomas do pulmão, do rim e do trato
- 20 urinário, dos órgãos genitais, carcinomas da próstata, etc.
- doenças agudas e crônicas mieloproliferativas e linfomas
- angiogênese
- doenças neurodegenerativas
- doença de Alzheimer
- 25 - esclerose múltipla
- doença de Parkinson
- dermatoses eritemato-escamosas como, por exemplo, psoríase
- acne vulgaris
- outras doenças da pele e estados dermatológicos, que são
- 30 moduladas por PPAR
- eczemas e neurodermatite
- dermatites, como por exemplo, dermatite seborréica ou

fotodermia

- ceratites e ceratoses como por exemplo, ceratoses seborréicas, ceratoses senís, ceratoses actínicas, ceratoses fotoinduzidas ou ceratoses foliculares

5

- quelóides e profilaxia de quelóides

- verrugas incluindo condiloma ou condiloma acuminado, infecções por papiloma viral humano(HPV) tais como, por exemplo, molusco contagioso, leucoplasia

- dermatoses papulosas tais como, por exemplo, *Lichen planus*

10

- câncer de pele como por exemplo, carcinoma das células basais ou melanoma ou linfoma cutâneo de células-T

- tumores localizados benignos epidermais como por exemplo, ceratoderma, *naevi* epidérmico,

- queimaduras causadas pelo frio

15

- hipertensão

- síndrome-X

- síndrome dos ovários policísticos (PCOS)

- asma

- osteoartrite

20

- lúpus erimatoso (LE) ou doenças reumáticas inflamatórias como, por exemplo, artrite reumatóide

- vasculite

- Caquexia

- Gota

25

- Isquemia/síndrome de repercussão

- Síndrome de angústia respiratória aguda (ARDS)

Formulações

A quantidade de composto da presente invenção, necessária para obter o efeito biológico desejado, depende de uma série de fatores, por exemplo, do composto específico escolhido, do tipo de administração e do estado clínico do paciente. De modo geral a dose diária é na faixa de 0,3 até 100 mg (geralmente 3 mg até 50 mg) por dia por quilograma de peso corpo-

30

ral, por exemplo, 3-10 mg/kg/dia.

Uma dose intravenosa pode situar-se na faixa de 0,3 mg até 1,0 mg/kg, que de modo apropriado pode ser aplicada como infusão de 10 ng até 100 ng por quilograma por minuto. Soluções apropriadas para infusão para esta finalidade podem conter, de 0,1 ng até 10 mg, tipicamente de 1 ng até 10 mg por mililitro. Doses individuais podem conter, por exemplo, de 1 mg até 10 g de substância ativa. Assim, ampolas para injeção podem conter, por exemplo, de 1 mg até 100 mg, e formulações de dose individual para administração oral, como por exemplo, comprimidos ou cápsulas, podem conter por exemplo, de 0,05 até 1000 mg, tipicamente de 0,5 até 600 mg. Para terapia dos estados acima mencionados, os compostos de acordo com a fórmula I podem ser empregados sozinhos, como composto, porém de preferência são apresentados junto com um veículo sob forma de um composto farmacêutico. O veículo naturalmente precisa ser aceitável no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da composição e não ser prejudicial à saúde dos pacientes. O veículo pode ser um sólido ou um líquido, ou ambos, e é formulado de preferência com o composto como dose única, por exemplo, comprimidos, que contém de 0,05% até 95% em peso da substância ativa. Outras substâncias ativas farmacêuticas podem estar igualmente presentes, inclusive outros compostos da presente invenção. As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser preparadas de acordo com métodos farmacêuticos conhecidos, que consistem essencialmente em misturar os componentes com veículos e/ou excipientes farmacêuticamente compatíveis.

Composições farmacêuticas de acordo com a invenção são aquelas apropriadas para administração oral, retal, tópica, peroral (por exemplo sublingual) e parenteral (por exemplo subcutâneas, intramusculares, intradermais ou intravenosas) embora o modo de administração mais apropriado, em cada caso individual, dependa da natureza e da gravidade do estado a ser tratado e da natureza do composto da fórmula, usado em cada caso. Formulações em drágeas e formulações em drágeas de liberação retardada pertencem ao âmbito da invenção. Preferidas são formulações resis-

tentes a ácidos e ao suco gástrico. Revestimentos resistentes ao suco gástrico abrangem ftalato de acetato de celulose, ftalato de acetato de polivinila, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e polímeros aniônicos de ácido metacrílico e metiléster do ácido metacrílico.

- 5 Preparações farmacêuticas apropriadas para administração oral podem estar presentes em unidades separadas como, por exemplo, cápsulas, cápsulas lisas lenticulares, tabletes para chupar ou comprimidos, que de cada vez contêm uma determinada quantidade do composto de acordo com a fórmula I; como pós ou granulados; como solução ou suspensão em líquido
- 10 do aquoso ou não-aquoso; ou como emulsão óleo-em-água ou água-em-óleo. Como já mencionado, estas composições podem ser preparadas por qualquer método farmacêutico adequado que inclua uma etapa que consiste em juntar a substância ativa e o veículo (que pode consistir em um ou mais ingredientes adicionais). De modo geral, as composições são preparadas
- 15 por mistura uniforme e homogênea da substância ativa com um veículo líquido e/ou sólido finamente disperso, sendo que o produto, caso necessário, será moldado. Assim, por exemplo, um comprimido pode ser preparado por prensagem ou moldagem de um pó ou granulado da composição, eventualmente com um ou mais ingredientes adicionais. Comprimidos prensados,
- 20 podem ser formados por prensagem em uma máquina apropriada, do composto em forma de livre escoamento como, por exemplo um pó ou um granulado, eventualmente misturados com um aglutinante, deslizante, diluente inerte e/ou um ou mais agentes tensoativos/dispersantes. Comprimidos prensados podem ser obtidos pela prensagem do composto pulverulento
- 25 umedecido com um diluente inerte, em uma máquina apropriada.

- Composições farmacêuticas que são apropriadas para administração peroral (sublingual), abrangem tabletes para chupar que contêm um composto de acordo com a fórmula I com um flavorizante, de modo geral sacarose e goma arábica ou adraganta, e pastilhas que contêm a composição
- 30 em uma base inerte como gelatina e glicerina ou sacarose e goma arábica.

Composições farmacêuticas apropriadas para administração pa-

- renteral contêm de preferência preparações aquosas estéreis de um composto da fórmula I, que são, de preferência, isotônicos com o sangue do recipiente pretendido. Estas preparações são administradas de preferência de modo intravenoso, embora a administração também possa ser por injeção subcutânea, intramuscular ou intradermal. Estas preparações podem ser preparadas, de preferência, misturando o composto com água e tornando a solução resultante estéril e isotônica com sangue. Composições injetáveis de acordo com a invenção contêm, em geral, de 0,1 até 5% em peso do composto ativo.
- 10 Composições farmacêuticas apropriadas para administração retal, via de regra, estão contidas em supositórios de dose individual. Estes podem ser preparados misturando um composto da fórmula I com um ou mais veículos sólidos convencionais, por exemplo, manteiga de cacau e moldando a mistura resultante.
- 15 Composições farmacêuticas apropriadas para uso tópico sobre a pele são, de preferência, em forma de pomadas, cremes, loções, pastas, *spray*, aerossol ou óleo. Como veículos podem ser empregados vaselina, lanolina, polietilenoglicóis, álcoois e combinações de duas ou mais destas substâncias. A substância ativa está presente, em geral, em concentração
- 20 de 0,1 até 15% em peso da composição, por exemplo, de 0,5 até 2%.
- Administração transdermal também é possível. Composições farmacêuticas apropriadas para uso transdermal podem ser em forma de adesivos individuais que são apropriados para contato firme e duradouro com a epiderme do paciente.
- 25 Tais adesivos contêm de modo apropriado o ingrediente ativo em solução aquosa, eventualmente tamponada e/ou dispersada em um adesivo ou dispersado em um polímero. A concentração apropriada de substância ativa é de cerca de 1% até 35%, de preferência cerca de 3% até 15%. Como possibilidade especial a substância ativa pode ser liberada, por exemplo,
- 30 por eletro-transporte ou iontoforese como descrito, por exemplo, em *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

As composições da fórmula I distinguem-se por seus efeitos

favoráveis sobre distúrbios do metabolismo. Elas influenciam positivamente o metabolismo de lipídios e açúcar, baixam particularmente o nível dos triglicerídeos e são apropriados para prevenção e tratamento da diabetes tipo II e arteriosclerose bem como muitas doenças conseqüentes.

5 Combinações com outros medicamentos

Os compostos da presente invenção podem ser administrados sozinhos ou juntamente com uma ou mais substâncias farmacologicamente ativas. Em particular, os compostos da presente invenção podem ser administrados juntamente com substâncias ativas que possuam efeito farmacológico semelhante ao deles. Por exemplo, eles podem ser administrados em combinação com substâncias ativas que possuam efeito favorável sobre distúrbios do metabolismo ou distúrbios freqüentemente associados a isso. Exemplos para tais medicamentos são:

1. medicamentos redutores da glicose no sangue, anti-diabéticos,
2. substâncias ativas para tratamento de dislipidemias,
3. medicamentos para combater a aterosclerose
4. medicamentos contra obesidade
5. substâncias ativas inibidoras de inflações
6. substâncias ativas para tratamento de tumores malignos
7. substâncias ativas antitrombóticas
8. substâncias ativas para tratamento da hipertensão
9. substâncias ativas para tratamento de insuficiência cardíaca
10. substâncias ativas para tratamento e/ou prevenção de complicações provocadas e/ou associadas a diabetes
11. substâncias ativas para tratamento de doenças neurodegenerativas
12. substâncias ativas para tratamento de doenças do sistema nervoso central
13. substâncias ativas para tratamento de dependência de drogas, nicotina e álcool
14. analgésicos.

Elas podem ser combinadas com os compostos de fórmula I da presente invenção, particularmente para aperfeiçoamento dos efeitos sinérgicos. A administração da combinação de substâncias ativas aos pacientes pode ser feita ou separadamente ou em forma de produtos combinados, nos
5 quais estão presentes várias substâncias ativas em uma só preparação farmacêutica.

Como outras substâncias ativas para os preparados combinados são particularmente apropriados: todos os anti-diabéticos que estão relacionados na "Rote Liste 2006" (Lista Vermelha 2006) capítulo 1; todos os pro-
10 dutos de emagrecimento/reguladores do apetite mencionados na "Rote Liste 2006", capítulo 1; todos os redutores de lipídio mencionados na "Rote Liste 2006", capítulo 58. Eles podem ser combinados com o composto de fórmula I da presente invenção, particularmente para aperfeiçoamento do efeito sinérgico. A administração da combinação de substâncias ativas pode ocorrer
15 ou por administração em separado das substâncias ativas ou em forma de preparados combinados em que várias substâncias ativas estão presentes em uma preparação farmacêutica. A maioria das substâncias ativas relacionadas a seguir, estão publicadas em USP Dictionary of USAN e International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

20 Antidiabéticos abrangem insulina e derivados de insulina, como por exemplo, Lantus® (vide www.lantus.com) ou HMR 1964 ou aqueles descritos em WO 2005005477 (Novo Nordisk), insulina de efeito rápido (vide US 6.221.633), insulina inalável como por exemplo Exubera® ou insulina oral, como por exemplo, IN-105 (Nobex) ou Oral-lyn® (Generex Biotechnology),
25 derivados de GLP-1 tais como, por exemplo, exenatidas, liraglutidas ou aquelas descritas em WO 98/08871 ou WO 2005027978 de Novo Nordisk A/S, em WO 01/04156 de Zealand ou em WO 00/34331 de Beaufour-Ipsen, acetato de pramlintidas (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), bem como substâncias ativas orais hipoglicêmicas.

30 As substâncias ativas abrangem de preferência sulfoniluréias, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinodionas, tiazolidinodionas, inibidores da glicosidase, inibidores da glicogeno-fosforilase, antagonistas de glucago-

na, ativadores da glucoquinase, inibidores da frutose-1,6-bisfosfatase, moduladores do transportador de glicose-4 (GLUT4), inibidores de glutamina-frutose-6-fosfato-amidotransferase (GFAT), agonistas GLP-1, abridor de canal de potássio, como o descrito, por exemplo, em WO 97/26265 e WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, inibidores de dipeptidilpeptidase-IV (DPP-IV), sensibilizadores de insulina, inibidores de enzimas hepáticas envolvidas na estimulação da gliconeogênese e/ou glicogenólise, moduladores dos receptores de glicose, dos transportadores de glicose e da reabsorção de glicose, inibidores de 11 β -HSD1, inibidores da proteína-tirosin-fosfatase-1B (PTP1B), moduladores do transportador da glicose sódio-dependente 1 ou 2 (SGLT1, SGLT2), compostos que alteram o metabolismo de lipídios tais como substâncias ativas antihiperlipidêmicas e substâncias ativas antilipidêmicas compostos que diminuem a ingestão de alimentos, compostos que aumentam a termogênese, moduladores PPAR e RXR e substâncias ativas que agem sobre o canal ATP-dependente de potássio das células beta.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de redutase HMGCoA, como sinvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina ou L-659699.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor da absorção de colesterol, como por exemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 ("sitostanol/campesterol ascorbyl phosphate"; Forbes Medi-Tech, WO 2005042692), MD-0727 (Microbia Inc., WO 2005021497) ou com compostos como descritos em WO 2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), WO 2005062824 (Merck & Co.) ou WO 2005061451 e WO 2005061452 (Astra-Zeneca AB).

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

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula

I é administrado em combinação com m agonista PPAR alfa como, por exemplo, GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101 ou DRF-10945.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um agonista misto PPAR alfa/gama, como por exemplo, muraglitazar, tesaglitazar, naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030 ou como descrito em WO 00/64888, WO 00/64876, WO 03020269, WO 2004075891, WO 2004076402, WO 2004075815, WO 2004076447, WO 2004076428, WO 2004076401, WO 2004076426, WO 2004076427, WO 2006018118, WO 2006018115 e WO 2006018116 ou em J.P. Berger et al., "TRENDS in Pharmacological Sciences" 28(5), 244-251, 2005.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um agonista PPAR delta como, por exemplo, GW-501516 ou como descrito em WO 2005097762, WO 2005097786, WO2005097763, WO 2006029699.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com metaglidases ou com MBX-2044 ou outros agonistas/antagonistas parciais PPAR gamma.

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

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor MTP como, por exemplo, implitapida, BMS-201038, R-103757 ou aquele como descrito em WO 2005085226.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor CETP como, por exemplo, torcetrapib ou JTT-705.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de reabsorção de ácido gálico (vide por exemplo US 6.245.744, US 6.221.897 ou WO 00/61568), como por exemplo HMR 1741 ou aqueles descritos em DE 10 2005

033099.1 e DE 10 2005 033100.9.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um adsorvedor de ácido gálico como, por exemplo, colestiramina ou colesevelamo.

- 5 Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um indutor de receptor-LDL (vide US 6.342.512), como por exemplo HMR1171, HMR1586 ou aqueles descritos em WO 2005097738.

- 10 Em uma forma de execução o composto da fórmula I é administrado em combinação com Omacor® (ácidos graxos ômega; etilésteres altamente concentrados do ácido eicosapentaenóico e do ácido docosahexaenóico).

- 15 Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor ACAT como, por exemplo, avasimiba.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um antioxidante, como por exemplo OPC-14117, probucol, tocoferol, ácido ascórbico, β -caroteno ou selênio.

- 20 Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com uma vitamina, como por exemplo vitamina B6 ou vitamina B12.

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

- 25 Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor ATP- citrato-liase como, por exemplo SB-204990.

- 30 Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de esqualeno sintetase, como por exemplo, BMS-188494 ou como descrito em WO 2005077907.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um antagonista de lipoproteína(a) co-

mo, por exemplo, gemcabeno (CI-1027).

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um agonista receptor HM74A como por exemplo ácido nicotínico.

- 5 Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de lipase, como por exemplo orlistato ou cetilistato (ATL-962).

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com insulina.

- 10 Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com uma sulfonil-uréia como, por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida ou glimepirida.

- Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com uma biguanida como por exemplo metformina.
- 15

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com uma meglitinida como, por exemplo, repaglinida ou nateglinida.

- Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com uma tiazolidindiona como por exemplo troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazone ou compostos descritos na patente WO 97/41097 de Dr. Reddy's Research Foundation, em particular 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi)fenil]metil]-2,4-tiazolidinodiona.
- 20

- 25 Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de α -glucosidase, como por exemplo miglitol ou acarbose.

- Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com uma substância ativa que age sobre o canal ATP-dependente de potássio das células-beta, como por exemplo tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida ou repaglinida.
- 30

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula

I é administrado em combinação com mais de um dos compostos mencionados acima, por exemplo, em combinação com uma sulfoniluréia e metformina, uma sulfoniluréia e acarbose, repaglinida e metformina, insulina e uma sulfoniluréia, insulina e metformina, insulina e troglitazona, insulina e lovastatina, etc.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de glicogeno fosforilase, como por exemplo PSN-357 ou FR-258900 ou aqueles descritos em WO 2003084922, WO 2004007455, WO 2005073229-31 ou WO 2005067932.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com antagonistas de receptor de glucagona como por exemplo A-770077, NNC-25-2504 ou como descrito em WO 2004100875 ou WO 2005065680.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com ativadores da glucoquinase, como por exemplo RO-4389620, LY-2121260 (WO 2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 ou aqueles descritos por Prosidion em WO 2004072031, WO 2004072066, WO 05103021 ou WO 06016178, por Roche em WO 00058293, WO 00183465, WO 00183478, WO 00185706, WO 00185707, WO 01044216, GB 02385328, WO 02008209, WO 02014312, WO 0246173, WO 0248106, DE 10259786, WO 03095438, US 04067939 ou WO 04052869, por Novo Nordisk em EP 1532980, WO 03055482, WO 04002481, WO 05049019, WO 05066145 ou WO 05123132, por Merck/Banyu em WO 03080585, WO 03097824, WO 04081001, WO 05063738 ou WO 05090332, por Eli Lilly em WO 04063194, ou por Astra Zeneca em WO 01020327, WO 03000262, WO 03000267, WO 03015774, WO 04045614, WO 04046139, WO 05044801, WO 05054200, WO 05054233, WO 05056530, WO 05080359, WO 05080360 ou WO 05121110.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor da gluconeogênese, como por exemplo FR-225654.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula

I é administrado em combinação com um inibidor de frutose-1,6-bisfosfatase (FBPase), como por exemplo CS-917.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com moduladores do transportador de glicose-4 (GLUT4), como por exemplo KST-48 (D.-O. Lee et al.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004)).

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores da glutamina-frutose-6-fosfato-amidotransferase (GFAT), como descrita por exemplo em WO 2004101528.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores da dipeptidilpeptidase-IV (DPP-IV), como por exemplo vildagliptina (LAF-237), sitagliptina (MK-0431), saxagliptina (BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X ou como são descritas em WO 2003074500, WO 2003106456, WO 200450658, WO 2005058901, WO 2005012312, WO 2005/012308, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2 ou DE 10 2005 012873.4.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores da 11-beta-hidroxiesteróide-dehidrogenase 1 (11 β -HSD1), como por exemplo, BVT-2733 ou aqueles descritos por exemplo em WO 200190090-94, WO 200343999, WO 2004112782, WO 200344000, WO 200344009, WO 2004112779, WO 2004113310, WO 2004103980, WO 2004112784, WO 2003065983, WO 2003104207, WO 2003104208, WO 2004106294, WO 2004011410, WO 2004033427, WO 2004041264, WO 2004037251, WO 2004056744, WO 2004065351, WO 2004089367, WO 2004089380, WO 2004089470-71, WO 2004089896, WO 2005016877 ou WO 2005097759.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores da proteína tirosina-fosfatase-1B (PTP1B), como descritos por exemplo em WO 200119830-31,

WO 200117516, WO 2004506446, WO 2005012295, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/01294 ou DE 10 2004 060542.4.

- Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula
- 5 I é administrado em combinação com moduladores do transportador de glicose sódio-dependente 1 ou 2 (SGLT1, SGLT2), como por exemplo KGA-2727, T-1095 e SGL-0010 ou como descritos, por exemplo, em WO 2004007517, WO 200452903, WO 200452902, WO 2005121161, WO 2005085237, JP2004359630 ou por A. L. Handlon em Expert Opin.
- 10 Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores da lipase (HSL) hormono-sensitiva, como por exemplo, descrito em WO 01/17981, WO 01/66531, WO 2004035550, WO 2005073199 ou WO 03/051842.

- 15 Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores da acetil-CoA carboxilase (ACC) como por exemplo aqueles descritos em WO 199946262, WO 200372197, WO 2003072197 ou WO 2005044814.

- Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula
- 20 I é administrado em combinação com um inibidor da fosfoenol-piruvato-carboxiquinase (PEPCK), como descrito, por exemplo, em WO 2004074288.

- Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor da glicogeno sintase quinase-3 beta (GSK-3 beta), como descrito, por exemplo, em US2005222220,
- 25 WO 2004046117, WO 2005085230, WO 2005111018, WO 2003078403, WO 2004022544, WO 2003106410, WO 2005058908, US2005038023, WO 2005009997, US2005026984, WO 2005000836, WO 2004106343, EP1460075, WO 2004014910, WO 2003076442, WO 2005087727 ou WO 2004046117.

- 30 Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor da proteína quinase C beta (PKC beta), como por exemplo, ruboxistaurina.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com antagonistas de receptores de endotelina-A, como por exemplo Avosentan (SSP-301).

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores da "I-kappaB quinase" (inibidores IKK), como descritos por exemplo em WO 2001000610, WO 2001030774, WO 2004022553 ou WO 2005097129.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com moduladores do receptor de glicocorticoide, como descritos por exemplo em WO 2005090336.

Em outra forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com moduladores CART (vide "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558); antagonistas NPY como, por exemplo, cloridrato de {4-[(4-amino-quinazolin-2-ilamino)-metil]ciclohexilmetil}amida de ácido naftalino-1-sulfônico (CGP 71683A); peptida YY 3-36 (PYY3-36) ou compostos análogo como, por exemplo, CJC-1682 (PYY3-36 conjugado com albumina de soro humano via Cys34), CJC-1643 (derivado do PYY3-36 que, *in vivo* conjuga com soro de albumina humana) ou aqueles descritos em WO 2005080424; antagonistas do receptor 1 canabinóide como por exemplo Rimonabant, SR147778 ou aqueles como descritos por exemplo em EP 0656354, WO 00/15609, WO 02/076949, WO 2005080345, WO 2005080328, WO 2005080343, WO 2005075450, WO 2005080357, WO 200170700, WO 2003026647-48, WO 200302776, WO 2003040107, WO 2003007887, WO 2003027069, US6.509.367, WO 200132663, WO 2003086288, WO 2003087037, WO 2004048317, WO 2004058145, WO 2003084930, WO 2003084943, WO 2004058744, WO 2004013120, WO 2004029204, WO 2004035566, WO 2004058249, WO 2004058255, WO 2004058727, WO 2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO 2004096209, WO 2004096763, WO 2004096794, WO 2005000809, WO 2004099157, US20040266845,

WO 2004110453, WO 2004108728, WO 2004000817, WO 2005000820, US20050009870, WO 200500974, WO 2004111033-34, WO 200411038-39, WO 2005016286, WO 2005007111, WO 2005007628, US20050054679, WO 2005027837, WO 2005028456, WO 2005063761-62, WO 2005061509

5 ou WO 2005077897; agonistas MC4 (por exemplo [2-(3a-benzil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil] amida de ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftal-in-2-carboxílico; (WO 01/91752)) ou LB53280, LB53279, LB53278 ou THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 ou aqueles como descrito em WO 2005060985,

10 WO 2005009950, WO 2004087159, WO 2004078717, WO 2004078716, WO 2004024720, US20050124652, WO 2005051391, WO 2004112793, WO 20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO 2004005324, WO 2004037797, WO 2005042516, WO 2005040109, WO 2005030797, US20040224901,

15 WO 200501921, WO 200509184, WO 2005000339, EP1460069, WO 2005047253, WO 2005047251, EP1538159, WO 2004072076, WO 2004072077 ou WO 2006024390; antagonistas receptores de orexina (por exemplo, cloridrato de 1-(2-metil-benzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-il-uréia (SB-334867-A) ou aqueles descritos, por exemplo, em WO 200196302,

20 WO 200185693, WO 2004085403 ou WO 2005075458); agonistas receptores de histamina H3 (por exemplo sal do ácido oxálico 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propano-1-ona (WO 00/63208) ou aqueles descritos em WO 200064884, WO 2005082893); antagonistas CRF (por exemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetil-fenil)-9H-1,3,9-triazafluoreno-4-il]-dipropilamina (WO 00/66585)); antagonistas-BP CRF (por exemplo urocortina); agonistas de urocortina; agonistas $\beta 3$ (como por exemplo cloridrato 1-(4-cloro-3-metanossulfonilmetil-fenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-ilóxi)etilamino]-etanol (WO 01/83451)); agonistas MSH (hormônio estimulador de melanocita); receptor de antagonistas MCH (hormônio concentrador de melamina) (como por exemplo NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 ou compostos como descritos em

30 WO 2003/15769, WO 2005085200, WO 2005019240, WO 2004011438,

WO 2004012648, WO 2003015769, WO 2004072025, WO 2005070898, WO 2005070925, WO 2006018280, WO 2006018279, WO 2004039780, WO 2003033476, WO 2002006245, WO 2002002744, WO 2003004027 ou FR2868780); agonistas CCK-A (como por exemplo, sal do ácido trifluor acético do ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetóxi-fenil)-5-(2-ciclohexil-etil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetil-indol-1-il}-acético (WO 99/15525), SR-146131 (WO 0244150) ou SSR-125180); inibidores de retomada de serotonina (por exemplo dexfenofluraminas); compostos mistos serotônicos e noradrenérgicos (pó exemplo, WO 00/71549); agonistas de receptor 5-HT, por exemplo, sal do ácido oxálico 1-(3-etilbenzofuran-7-il)-piperazina (WO 01/09111); agonistas do receptor 5-HT_{2C} (como por exemplo APD-356, BVT-933 ou aqueles como descritos em WO 200077010, WO 20077001-02, WO 2005019180, WO 2003064423, WO 200242304 ou WO 2005082859); antagonistas do receptor 5-HT₆ como por exemplo descritos em WO 2005058858; agonistas receptores de bombesina (agonistas BRS-3); antagonistas do receptor de galanina; hormônios do crescimento (por exemplo hormônio humano de crescimento ou AOD-9604); compostos liberadores de hormônio humano (butil éster terciário do ácido (6-benzilóxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (WO 01/85695)); antagonistas de receptores secretagogos de hormônio do crescimento (antagonistas de grelina) como por exemplo descritos em A-778193 ou aqueles como descritos em WO 2005030734; agonistas TRH (vide por exemplo EP 0 462 884); moduladores de proteínas-2 ou 3 não copuláveis; agonistas de leptina (vide, por exemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaia-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881); agonistas DA (bromocriptina ou doprexina); inibidores de lipase/amilase (como são descritas, por exemplo, em WO 00/40569); inibidores das diacilglicerol O-aciltransferases (DGATs) como, por exemplo, descritas em US2004/0224997, WO 2004094618, WO 200058491, WO 2005044250, WO 2005072740, JP2005206492 ou WO 2005013907; inibidores da sintase do ácido graxo (FAS) como descrito, por exemplo, em WO 2004005277; oxintomodulina;

oleoil-estrona ou agonistas do receptor de hormônio das glândulas tireóides ("thyroid hormone receptor agonists") como descrito, por exemplo, em KB-2115 ou aqueles, como descritos em WO 20058279, WO 200172692, WO 200194293, WO 2003084915, WO 2004018421 ou WO 2005092316.

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

- Em uma forma de execução da invenção, a outra substância ati-
10 va é dexanfetamina ou anfetamina.

 Em uma forma de execução da invenção, a outra substância ati-
va é fenfluramina ou dexfenfluramina.

 Em mais outra forma de execução da invenção, a outra substân-
cia ativa é sibutramina.

- 15 Em uma forma de execução da invenção, outra substância ativa é mazindol ou fentermina.

- Em uma forma de execução da invenção, o composto da fórmula I em combinação com substâncias de lastro, de preferência substâncias de lastro não solúveis (vide por exemplo, Carob/Caromax® (Zunft H J; et al.,
20 Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax é um produto contendo Carob da firma Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Meno). A combinação contendo Caromax® pode ser usada em uma composição ou por administração isolada
25 de compostos da fórmula I e Caromax®. Caromax®, neste contexto, também pode ser administrado na forma de alimento, como por exemplo, em produtos de padaria ou barras de cereais.

- Em uma forma de execução da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores PDE (fosfodiesterase), como
30 por exemplo, descritos em WO 2003/077949 ou WO 2005012485.

 Em uma forma de execução da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com agonistas NAR-1 (receptor de ácido

nicotínico) como, por exemplo, descrito em WO 2004094429.

Em uma forma de execução da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com agonistas CB2 (receptor canabinóide) como, por exemplo, descritos em US2005/143448.

5 Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com agonistas com histamina-1, como são descritos, por exemplo, em WO 2005101979.

 Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com bupropiona, como descrito em
10 WO 2006017504.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com antagonistas opióides como descritos, por exemplo, em WO 2005107806 ou WO 2004094429.

 Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula
15 I é administrado em combinação com inibidores neutros de endopeptidase, como descritos por exemplo em WO 200202513, WO 2002/06492, WO 2002040008, WO 2002040022 ou WO 2002047670.

 Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores NPY (neuropeptídeo Y) co-
20 mo descrito, por exemplo, em WO 2002047670.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com permuta de inibidores de sódio/hidrogênio, como descrito, por exemplo, em WO 2003092694.

 Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula
25 I é administrado em combinação com moduladores do receptor de glicocorticoide, como descritos, por exemplo, em WO 2005090336.

Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com agonistas receptores de nicotina, como descritos, por exemplo, em WO 2004094429.

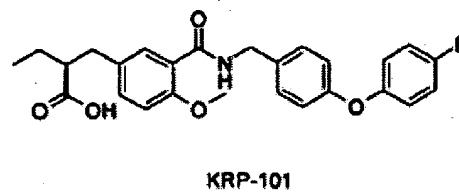
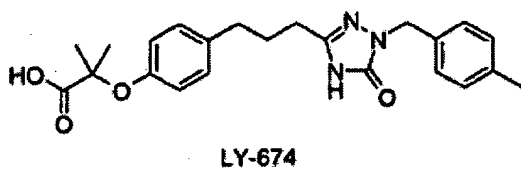
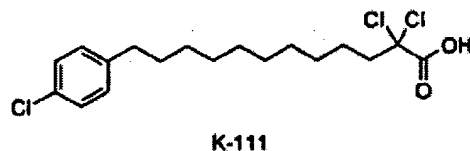
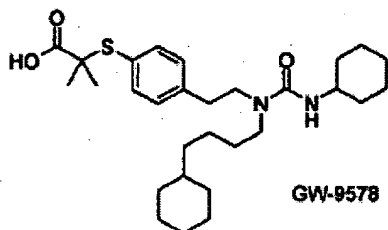
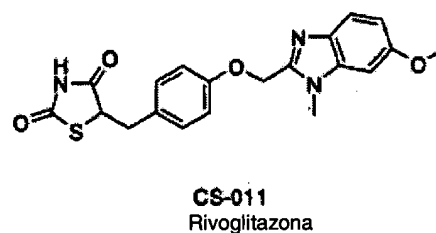
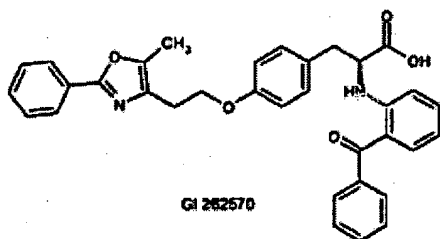
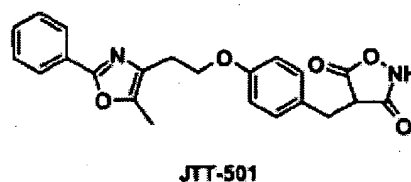
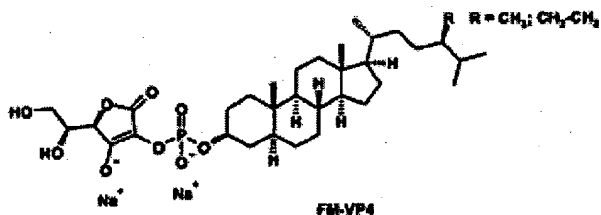
30 Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com NRIs (inibidores de recaptação de norepinefrina) como descritos, por exemplo, em WO 2002053140.

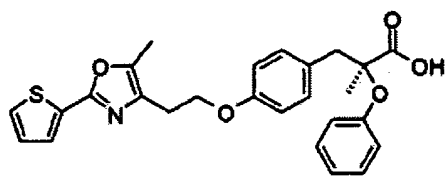
Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com MOA (E-beta-metoxiacrilato), como por exemplo segelina ou como por exemplo descrito em WO 2002053140.

- Em uma forma de execução da invenção o composto da fórmula I é administrado em combinação com substâncias ativas antitrombóticas como, por exemplo, clopidogrel.

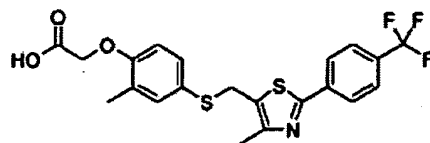
Entende-se, que toda combinação apropriada dos compostos da presente invenção com uma ou mais das composições mencionadas e opcionalmente uma ou mais outras substâncias farmacologicamente ativas, seja considerada como abrangida pelos direitos de proteção da presente invenção.

Algumas das fórmulas para o desenvolvimento do código acima mencionado, são relacionadas a seguir.

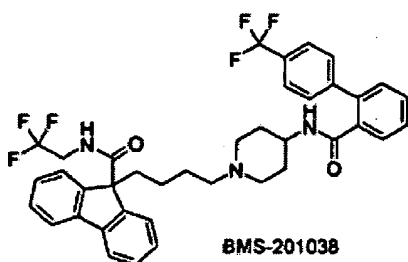




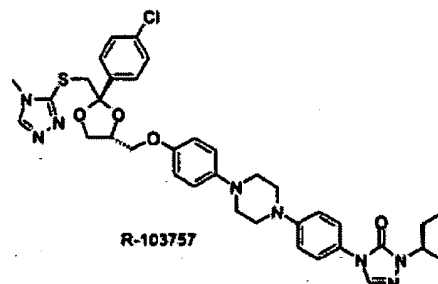
LY-510929



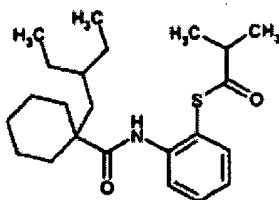
GW-501516



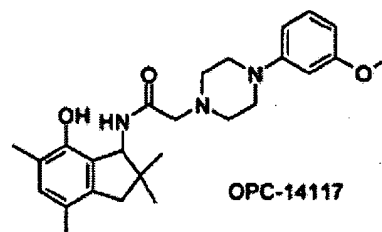
BMS-201038



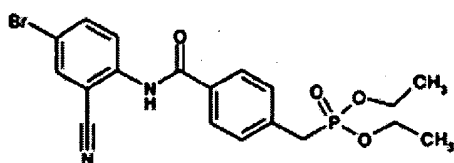
R-103757



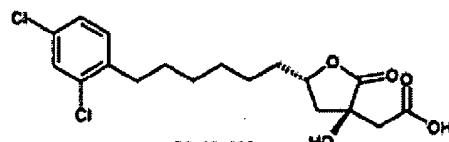
JTT-705



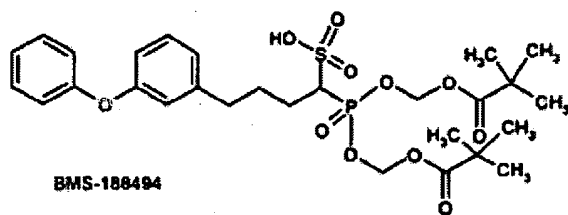
OPC-14117



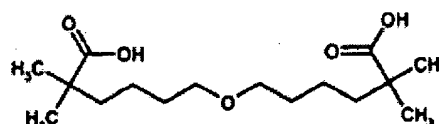
NO-1866



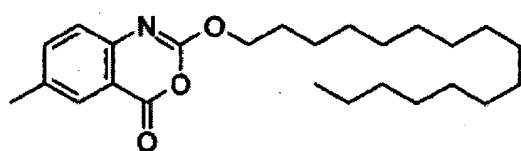
SB-204990



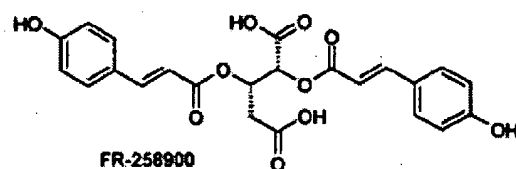
BMS-188494



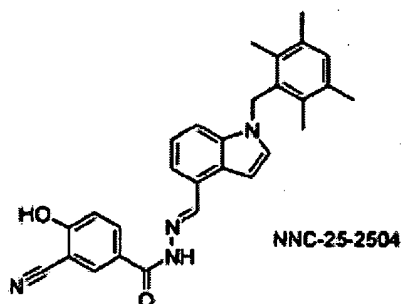
CI-1027



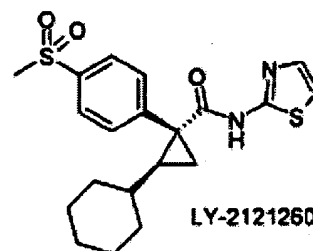
ATL-962



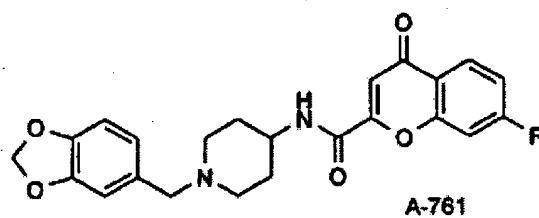
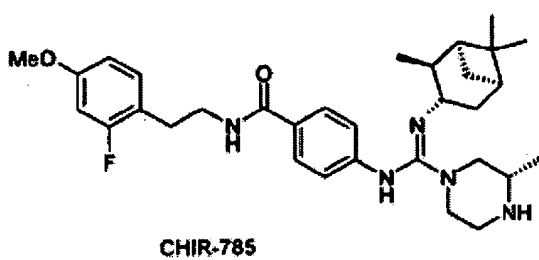
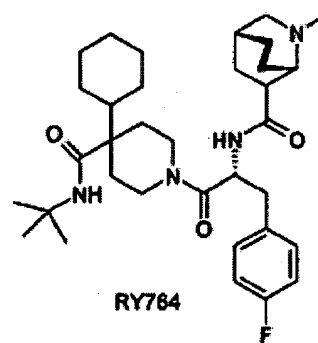
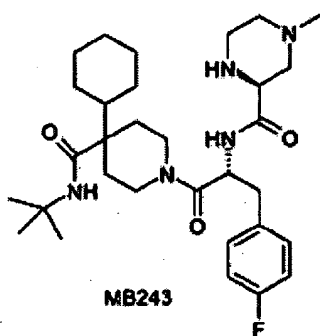
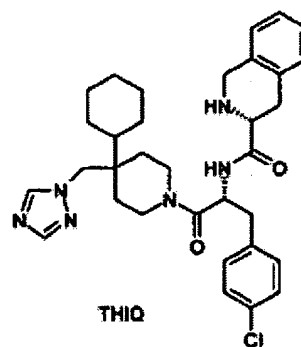
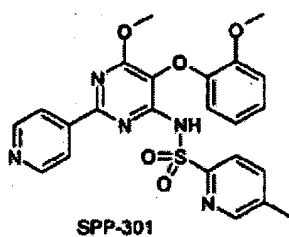
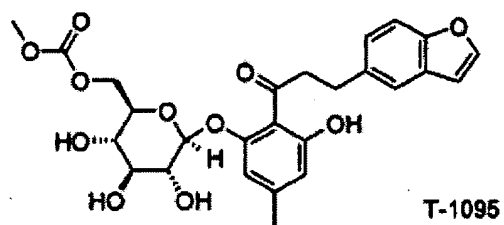
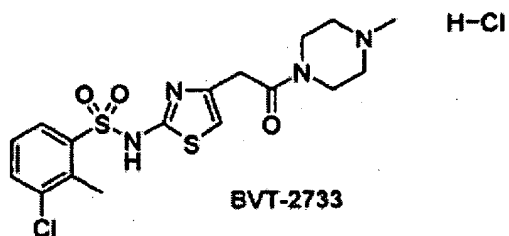
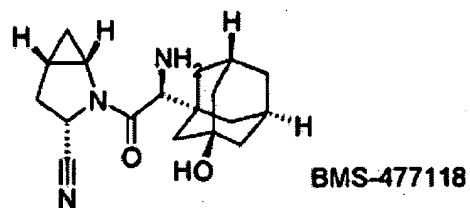
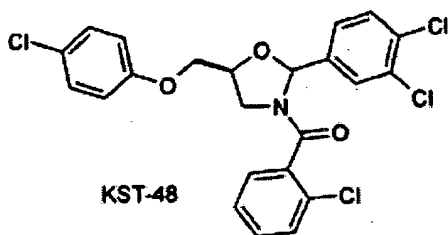
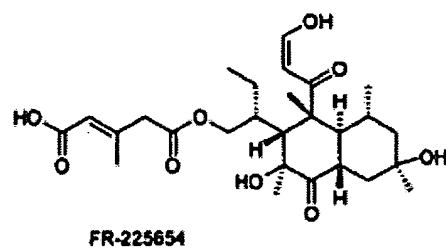
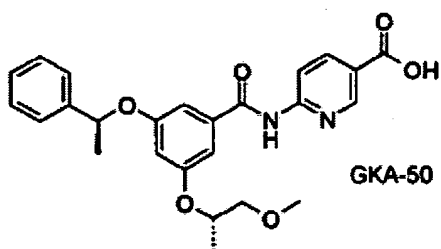
FR-258900

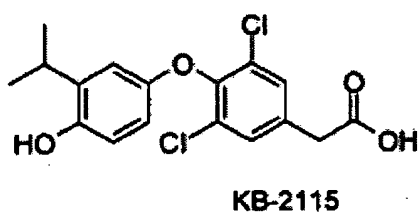
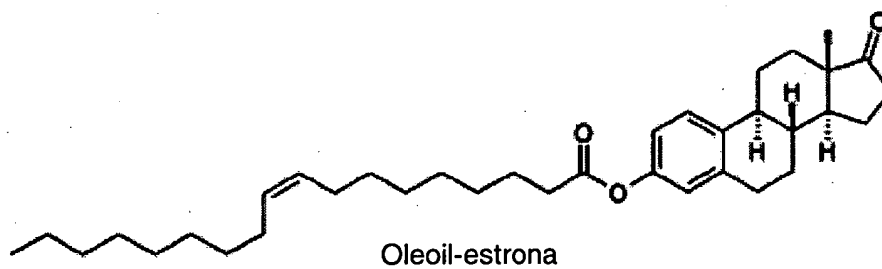
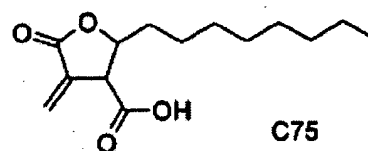
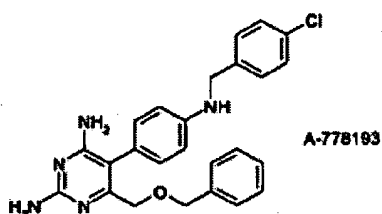
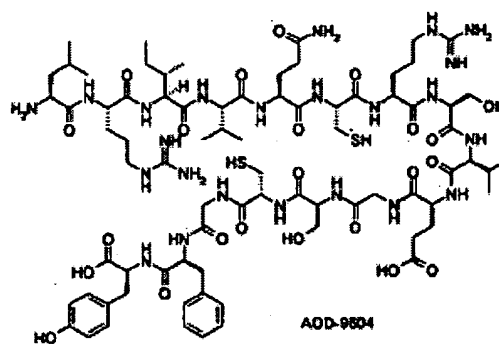
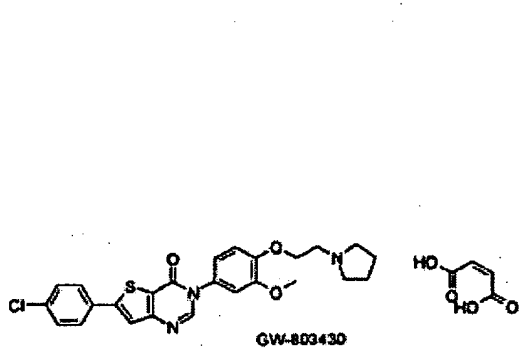
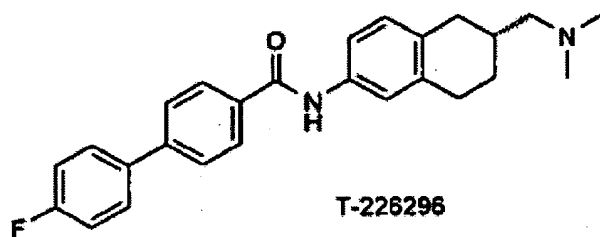
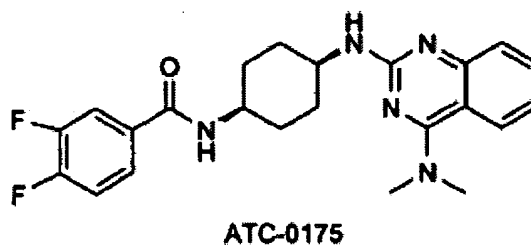
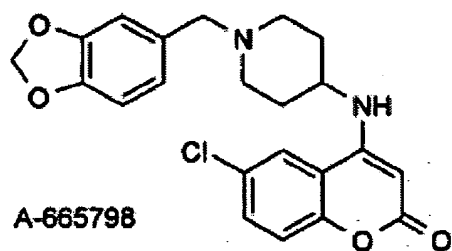


NNC-25-2504



LY-2121260





A eficácia dos compostos de acordo com a invenção, da fórmula (I), foi avaliada nos sistemas de testes de enzimas:

Teste de inibição de HSL

Preparação dos HSL purificados:

Células adiposas isoladas de ratos foram obtidas de tecidos adiposos do epidídimo de ratos machos não tratados (Wistar, 220-250g) pelo tratamento de collagenase de acordo com processos conhecidos (por exemplo S. Nilsson et al., Anal. Biochem. 158, 1986, 399-407; G. Fredrikson et al., J. Biol. Chem. 256, 1981, 6311-6320; H. Tornquist et al., J. Biol. Chem. 251, 1976, 813-819). Células adiposas de 10 ratos foram lavadas três vezes por flotação, de cada vez com 50 tampões de homogeneização (25 mM de tris/HCl, pH 7,4, 0,25 M sacarose, 1 mM ETDA, 1 mM DTT, 10 µg/ml leupeptina, 10 µg/ml antipaina, 20 µg/ml pepstatina) e finalmente retomadas em 10 ml de tampões de homogeneização. As células adiposas são homogeneizadas em um homogeneizador teflon-em-vidro (Braun-Melsungen) com 10 golpes a 1500 rpm e 15°C. O homogeneizado é centrifugado (tubinhos Sorvall SM24, 5000 rpm, 10 min, 4°C). O subnadante entre a camada adiposa superior e o pélete é retirado e a centrifugação é repetida. O subnadante resultante é retirado e novamente centrifugado (tubinhos Sorvall SM24, 20 000 rpm, 45 min, 4°C). O subnadante é retirado e misturado com 1 g de heparina-sefarose (Pharmacia-Biotech, CL-6B, lavado 5x com 25 mM tris/HCl, pH 7,4, 150 mM NaCl). Após incubação durante 60 minutos a 4°C (agitar em intervalos de 15 minutos) a preparação é centrifugada (tubinhos Sorvall SM24, 3000 rpm, 10 min, 4°C). O pH do nadante é levado a pH 5,2 por adição de ácido glacial acético e incubado durante 30 minutos a 4°C. Os precipitados são coletados por centrifugação (Sorvall SS34, 12 000 rpm, 10 min, 4°C) e suspensos em 2,5 ml 20 de mM tris/HCl, pH 7,0, 1 mM EDTA, 65 mM NaCl, 13% de sacarose, 1 mM de DTT, 10 µg/ml de leupeptina/pepstatina/antipaina. A suspensão é dializada durante a noite a 4°C contra 25 mM tris/HCl, pH 7,4, 50% de glicerina, 1 mM DTT, 10 µg/ml de leupeptina, pepstatina, antipaina e então colocado em uma coluna de hidroxiapatita (0,1 g por 1 ml de suspensão, equilibrada com 10 mM de fosfato de potássio, pH 7,0, 30% de glicerina, 1 mM de DTT). A coluna é lavada com quatro volumes de tampões de equilíbrio com taxa de fluxo de 20 até 30 ml/h. A HSL

é eluída com um volume de tampão de equilíbrio que contém 0,5 M de fosfato de potássio 0,5 M, depois dialisado (vide acima) e concentrado 5 até 10 vezes por ultrafiltração (filtro Amicon Diaflo PM 10) a 4°C. O HSL parcialmente purificado pode ser armazenado durante 4 até 6 semanas, a -70°C.

5 Análise da atividade HSL

Para a preparação do substrato são misturados 25-50 μ Ci de [3H]trioleoilglicerina (em tolueno), 6,8 μ mols de trioleoilglicerina não marcada e 0,6 mg de fosfolípidios (fosfatidilcolina/fosfatidilinositol 3:1 p/v), secados com N₂ e então retomados em 2 ml de 0,1 M KPi (pH 7,0) por meio de tratamento com ultra-som (Branson 250, micropona, ajuste 1-2, 2 x 1 minuto no intervalo de 1 min). Após adição de 1 ml de KPi e renovado tratamento de ultra-som (4 x 30 seg. sobre gelo com intervalos de 30 seg.), é adicionado 1 ml de 20% BSA (em KPi) (concentração final de trioleoilglicerina 1,7 mM). Para a reação, 100 μ l de solução de substrato são pipetados para 100 μ l de solução HSL (HSL preparado como acima, diluído em 20 mM KPi, pH 7,0, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0,02% BSA, 20 μ g/ml pepstatina, 10 μ g/ml leupeptina) e incubado durante 30 minutos a 37°C. Após adição de 3,25 ml de metanol/clorofórmio/heptano (10:9:7) e de 1,05 ml de 0,1 M K₂CO₃, 0,1 M de ácido bórico (pH 10,5) é vigorosamente agitado e, finalmente, centrifugado (800 x g, 20 min). Após a separação das fases, um equivalente da fase superior (1 ml) é retirado da fase superior e a radioatividade é determinada por medição da cintilação líquida. Substâncias são analisadas, de modo geral, em quatro misturas independentes. A inibição da atividade enzimática do HSL por uma substância de teste é determinada pela comparação com uma reação de controle não inibida. O cálculo do valor IC₅₀ é feito por uma curva de inibição com pelo menos 10 concentrações da substância de teste. Para a análise dos dados, é utilizado um pacote de software GRAPHIT, Elsevier-BIOSOFT.

Teste de inibição das EL:

EL é liberada como proteína secretora de linhas de células recombinantes (CHO, HEK293) em elevada concentração em meios de cultura de células (meios condicionados). Ela é empregada como solução enzimática

ca, após concentração.

Para caracterizar a atividade enzimática da lipase endotelial e o efeito de inibidores, é empregado o substrato fosfolipase-específico 1,2-bis(4,4-difluór-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-undecanoil)-*sn*-glicero-3-fosfocolina, (produzido por Molecular Probes). Por hidrólise da ligação éster A1 deste fosfolípídeo pela enzima, o corante de fluorescência Bodipy é liberado, o qual, após a separação por cromatografia de camada fina sobre uma placa HPTLC (sílica-gel 60, Merck) ou diretamente no recipiente reacional, pode ser detectado pela mensuração da fluorescência. Para preparação da solução de substrato, 100 µg de 1,2-bis(4,4-difluór-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-3-undecanoil)-*sn*-glicero-3-fosfocolina (fabricado por Molecular Probes), 2,4 mg de tripalmitina (Sigma) e 7,9 mg de DOP – colina (1,2-dioleoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina) são misturados com 393 µl de clorofórmio e finalmente 157 µl são transferidos para um recipiente reacional fresco. Após evaporação do solvente, a mistura de lipídios é dissolvida duas vezes por sonificação em 4 ml de 200 mM TRIS-HCl, 150 mM de cloreto de sódio, pH = 7,4. A seguir, a reação enzimática ocorreu a 37°C, no decorrer de 60 minutos. Para isto, são incubados 45 µl da solução de substrato com 1 µl de inibidor de concentração correspondente (dissolvido em DMSO, como controle é empregado solução DMSO pura) e 5 µl de solução enzimática (meio condicionado). A seguir, 3 µl da preparação de teste são aplicados sobre uma placa HPTLC (sílica-gel 60, Merck) e o corante fluorescente liberado é separado para identificação, com um solvente (dietiléter : benzina de petróleo: ácido acético [78:22:1]). Após a evaporação do solvente, a placa é lida com um scanner-fluorescente. Como medida para a atividade enzimática deve ser observada uma liberação progressiva do corante fluorescente na reação não-inibida.

Dependendo da concentração de inibidor empregada, resulta uma redução da atividade enzimática, a concentração de inibidor, na qual é observada uma atividade enzimática de 50% da velocidade máxima denominada IC₅₀.

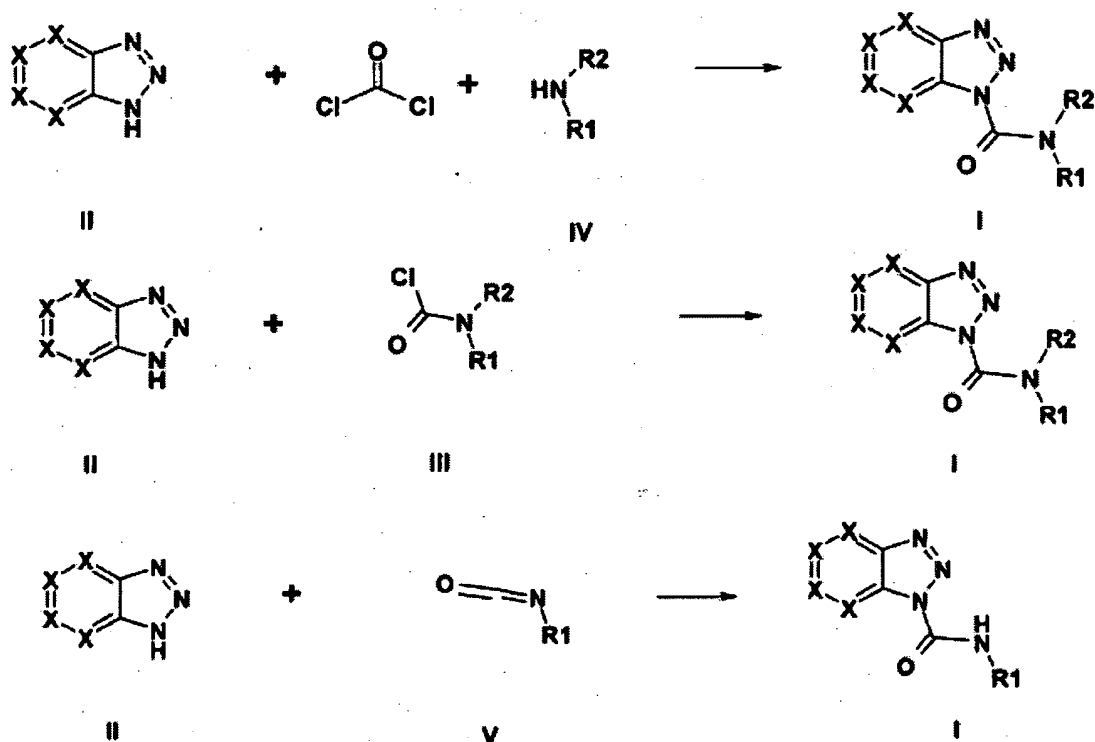
Neste teste as composições dos exemplos mostraram os seguin-

tes valores IC⁵⁰:

Exemplo	IC ₅₀ [μM] HSL	IC ₅₀ [μM] EL
1	0,5	
4	0,07	
5	0,3	
14	0,607	
23	0,45	
24	0,175	
25	0,215	
26	0,198	
30	0,585	
31	0,136	
33	0,112	
35	0,78	
37	0,576	
41	0,062	
42	0,159	
43	0,763	
48	0,662	
50	0,367	
51	0,237	
53	0,826	
54		0,74
55		0,58
56		0,04
61	0,03	
62	0,16	
63	0,965	
64	0,03	
66	0,15	
68		1,24

Processo de preparação

A preparação dos compostos de acordo com a invenção, de fórmula I, é feito por métodos em si conhecidos, por exemplo, pela acilação de triazolopiridinas II substituídas ou não substituídas com cloretos de carbamoíla III (método A), ou em duas etapas pela reação de triazolopiridinas II com fosgênio ou equivalentes como triclorometiléster do ácido clorocarboxílico, ditriclorometiléster do ácido carboxílico ou 4-nitrofeniléster do ácido cloro-fórmico e reação posterior do derivado do ácido triazolopiridin-carboxílico obtido com aminas IV (método B). Para compostos nos quais R1 é hidrogênio, as triazolopiridinas II também podem ser reagidas com os correspondentes isocianatos V R1-N=C=O.



Uma vez que nestas reações, via de regra, são liberados ácidos para acelerar é recomendável adicionar bases como piridina, trietilamina, lixívia de soda cáustica ou carbonatos alcalinos. As reações podem ser efetuadas em amplas faixas de temperatura. Via de regra, mostrou ser vantajoso trabalhar a 0°C até o ponto de ebulição do solvente empregado. Como solvente são apropriados, por exemplo, cloreto de metileno, THF, DMF, tolueno, éster acético, n-heptano, dioxano, dietiléter ou piridina. Quando se tra-

balha sob condições anidras, também mostraram-se satisfatórias: bases fortes como hidreto de lítio, hidreto de sódio ou terc-butilato de potássio em solventes apróticos como THF ou DMF. Os derivados de triazolopiridina empregados como composições de partida II são obteníveis no comércio ou
 5 podem ser preparados de acordo com processos conhecidos da literatura (por exemplo, I.Torrini, G. P. Zecchini, F. Agrosi e M. P. Paradisi, J. Het. Chem. (1986) 23, 1459-1463; W. V. Bebenburg, G. Steinmetz, K. Thiele, Chem. Zeit.(1979) 103, 387-399).

Os exemplos descritos a seguir servem para esclarecer melhor a
 10 invenção, sem no entanto, restringi-la.

Exemplos

Procedimentos gerais, método A

A uma solução de fosgênio (20% de tolueno, 550 µl) é adicionada, por gotejamento, uma solução de uma amina secundária (0,5 mmol) em
 15 THF (3 ml) e piridina (0,5 ml) a 25°C, e agitado durante 1 hora a 25°C. A seguir, a mistura reacional é concentrada no vácuo até seca, o resíduo é retomado em THF (5 ml) e adicionado a uma solução de 1H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridina (60 mg, 0,5 mmol) em piridina (5 ml). A mistura é agitada durante 16 h a 25°C e a seguir concentrada no vácuo até seca.

20 O produto é obtido como mistura dos regioisômeros os quais podem ser separados por processos conhecidos, particularmente métodos cromatográficos.

Cloreto de 4-metil-piperidin-1-carbonila

9 g (90,75 mmols) de 4-metil-piperidina e 13,9 ml (100 mmols)
 25 de trietilamina foram adicionados a -30°C a 54,9 ml (100 mmols) de fosgênio em tolueno (20 por cento) e 100 ml de THF e agitados durante 2,5 horas e a seguir a mistura reacional foi deixada aquecer até temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo misturado com cloreto de metileno, separado por filtração e concentrado. O produto bruto (12,7g) foi reagido
 30 do sem nova purificação.

Exemplo 5 (método A):

(6-cloro-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-1-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona

6-cloro-1H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridina (200 mg, 1,29 mmol) e cloreto de 4-metil-piperidin-1-carbonila (418 mg, 2,56 mmols) foram dissolvidos em 10 ml de piridina. Foi então adicionado trietilamina (180 µl, 3,88 mmols) e agitado durante 4 h sob temperatura ambiente e deixado descansar durante a noite. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo misturado com água e etiléster do ácido acético. A fase orgânica foi separada, a fase aquosa novamente extraída e as fases orgânicas unificadas lavadas com água e concentradas. O produto bruto foi purificado com HPLC preparatório (PR18, acetonitrila/água 0,1% TFA). Rendimento: 106 mg (29%) de (6-cloro-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-1-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona, M+H+: 280,2.

Exemplos 3 e 66:

(5-cloro-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-1-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona e

(5-cloro-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona

5-cloro-3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridina (500 mg, 3,23 mmols) e cloreto de 3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carbonila (950 mg, 4,85 mmols) foram dissolvidos em 25 ml de piridina. Foi então adicionado trietilamina (675 µl, 4,85 mmols), agitado durante 9 horas sob temperatura ambiente e deixado descansar durante a noite. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo misturado com água e etiléster de ácido acético. A fase orgânica foi separada, a fase aquosa novamente extraída e as fases orgânicas unificadas foram lavadas com água e concentradas. O produto bruto foi purificado com HPLC preparatório (PR18, acetonitrila/água 0,1% TFA). Rendimento: 183 mg de (5-cloro-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-1-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona, M+H+: 314,03 e 23 mg de (5-cloro-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona, M+H+: 314,03.

Exemplos 1 e 61:

(5-cloro-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-1-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona e (5-cloro-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona

5-cloro-3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridina (100 mg, 0,65 mmol) foram dissolvidos em 10 ml de THF. Foi então adicionado trietilamina (135 µl, 0,97

mmol) e cloreto de 4-metil-piperidin-1-carbonila (146 mg, 0,9 mmol), agitado durante 4 horas sob temperatura ambiente e deixado descansar durante a noite. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo misturado com água e etiléster do ácido acético. A fase orgânica foi separada, a fase aquosa novamente extraída e as fases orgânicas lavadas com água e concentradas. O produto bruto foi purificado com HPLC preparatório (PR18, acetonitrila/água 0,1% TFA). Rendimento: 25 mg (14%) de (5-cloro-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona, M+H+: 280,04 e 41 mg (23%) de (5-cloro-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-1-il)-(4-metil-piperidin-1-il)-metanona, M+H+: 280,04.

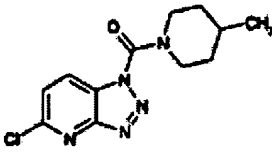
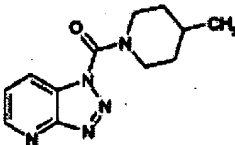
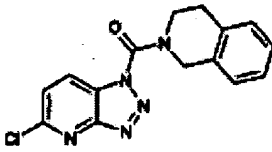
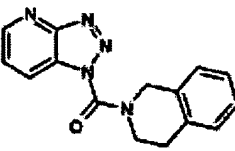
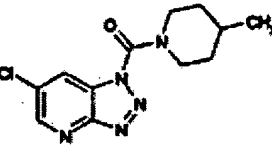
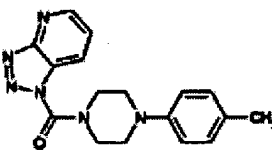
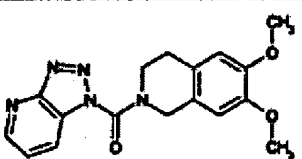
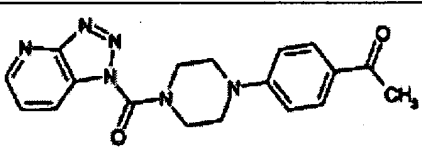
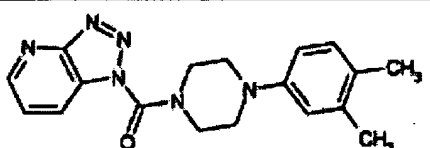
Exemplos 57 e 59:

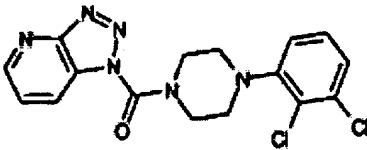
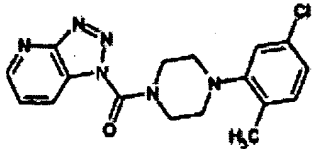
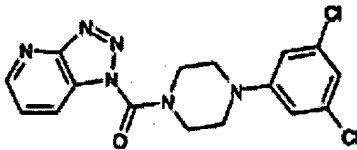
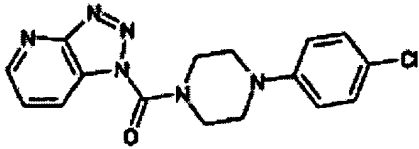
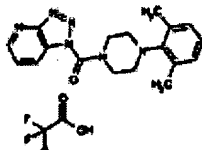
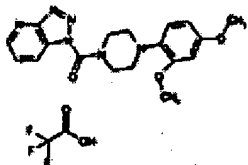
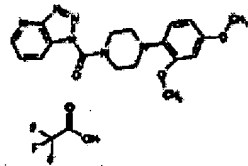
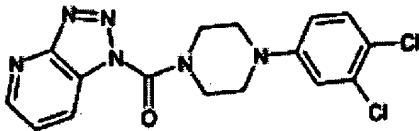
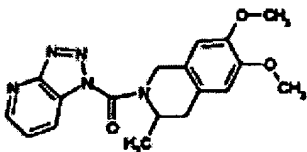
(4-metil-piperidin-1-il)-[1,2,3]triazol[4,5-c]piridin-1-ila-metanona e

(4-metil-piperidin-1-il)-[1,2,3]triazol[4,5-c]piridin-3-ila-metanona

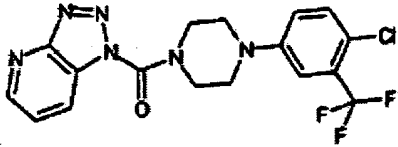
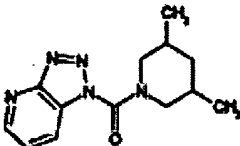
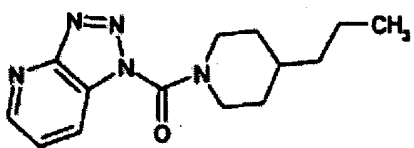
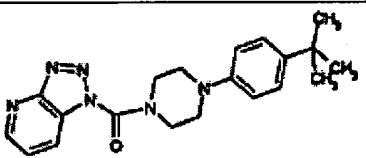
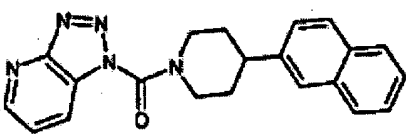
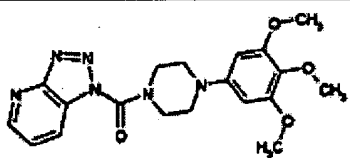
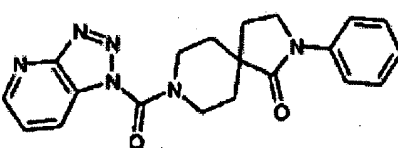
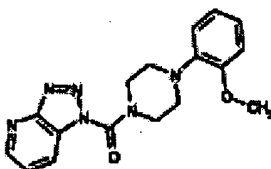
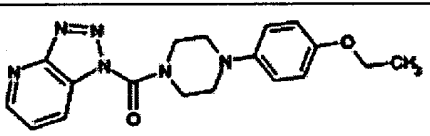
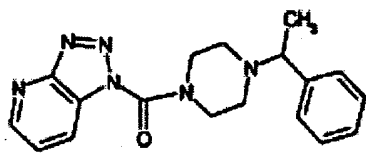
3H-[1,2,3]triazol[4,5-c]piridina (50 mg, 0,41 mmol) foram dissolvidos em 10 ml de piridina. A seguir foram adicionados trietilamina (135 µl, 0,97 mmol) e cloreto de 4-metil-piperidin-1-carbonila (101 mg, 0,62 mmol) e agitado durante 5 h a 120°C e deixado descansar durante a noite. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo misturado com água e etiléster do ácido acético. A fase orgânica foi separada, a fase aquosa novamente extraída e as fases orgânicas unificadas lavadas com água e concentradas. O produto bruto foi purificado com HPLC preparatório (PR18, acetonitrila/água 0,1% TFA). Rendimento: 13 mg (13%) de (4-metil-piperidin-1-il)-[1,2,3]triazol[4,5-c]piridin-1-ila-metanona, M+H+:246,15 e 34 mg (33%) de (4-metil-piperidin-1-il)-[1,2,3]triazol[4,5-c]piridin-3-ila-metanona M+H+: 246,15.

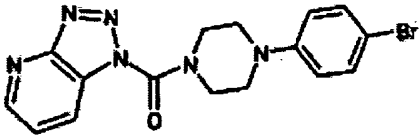
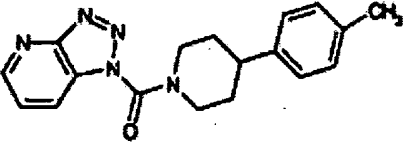
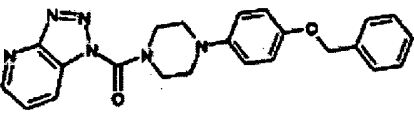
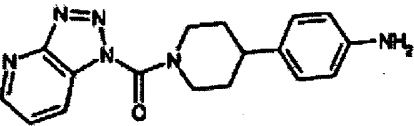
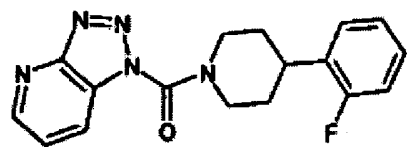
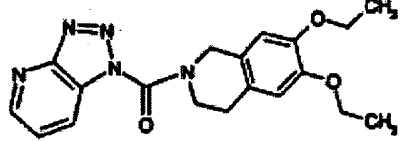
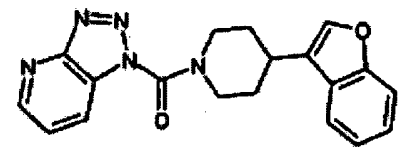
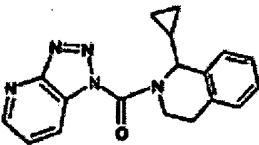
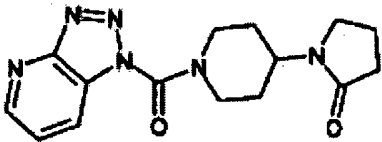
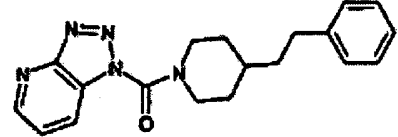
Os exemplos que seguem foram preparados de modo análogo:
(A identidade dos compostos foi testada por espectrometria de massa)

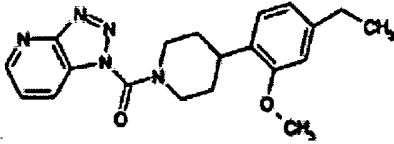
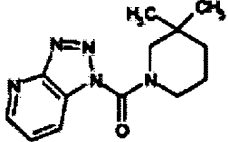
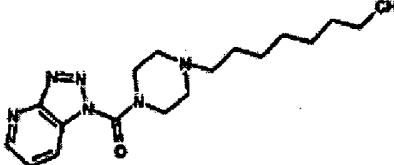
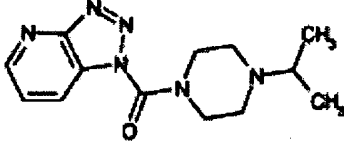
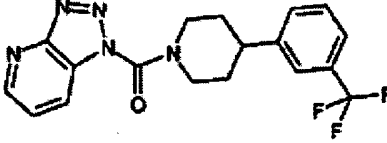
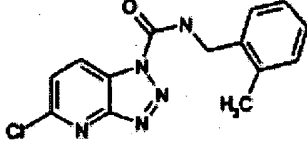
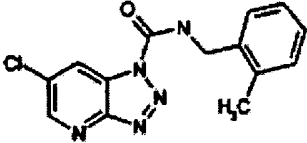
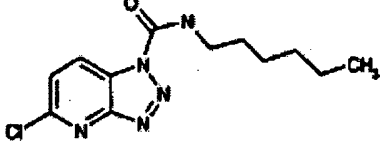
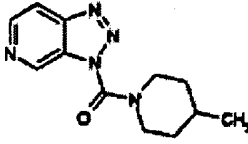
Exemplo	Estrutura
1	 <chem>CC1CCN(C1)C(=O)N2C=NC3=C(Cl)N=CN=C23</chem>
2	 <chem>CC1CCN(C1)C(=O)N2C=NC3=CC=CC=C23</chem>
3	 <chem>ClC1=CC=C2N=CN(C(=O)N3CCc4ccccc4C3)C=N12</chem>
4	 <chem>C1=CC=C2C(=C1)CCN(C2)C(=O)N3C=NC4=CC=CC=C34</chem>
5	 <chem>CC1CCN(C1)C(=O)N2C=NC3=C(Cl)N=CN=C23</chem>
6	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)N2CCN(C2)C(=O)N3C=NC4=CC=CC=C34</chem>
7	 <chem>COc1cc(OC)ccc2c1CCN(C2)C(=O)N3C=NC4=CC=CC=C34</chem>
8	 <chem>CC(=O)c1ccc(cc1)N2CCN(C2)C(=O)N3C=NC4=CC=CC=C34</chem>
9	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1C)C)N2CCN(C2)C(=O)N3C=NC4=CC=CC=C34</chem>

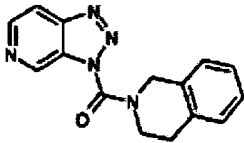
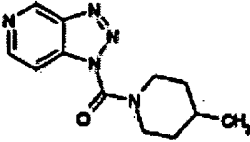
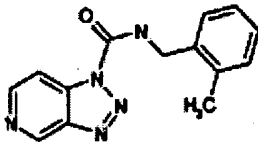
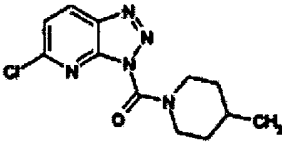
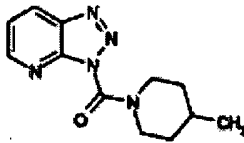
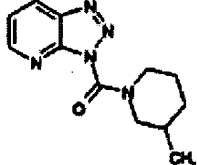
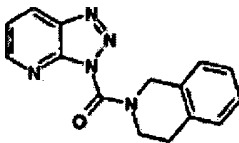
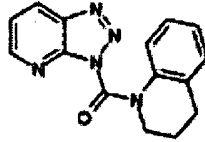
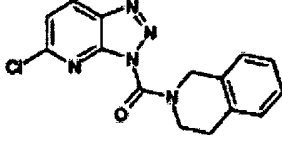
Exemplo	Estrutura
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

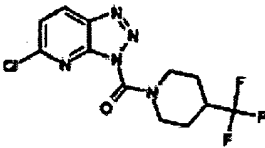
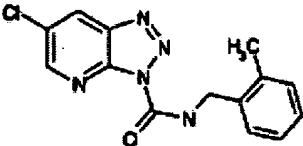
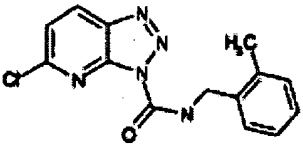
Exemplo	Estrutura
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

Exemplo	Estrutura
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

Exemplo	Estrutura
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

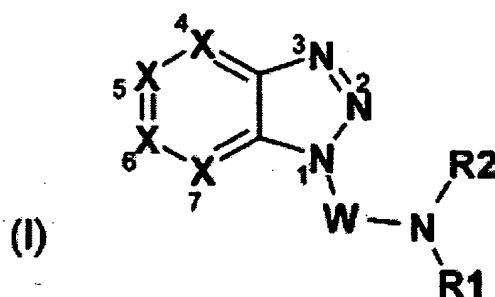
Exemplo	Estrutura
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	

Exemplo	Estrutura
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	

Exemplo	Estrutura
67	 <chem>Clc1nc2c(ncn2C(=O)N3CCCC(C3)C(F)(F)F)c1</chem>
68	 <chem>Clc1nc2c(ncn2C(=O)NCC3=CC=CC=C3C)cc1</chem>
69	 <chem>Clc1nc2c(ncn2C(=O)NCC3=CC=CC=C3C)cc1</chem>

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula geral I



em que

- X iguais ou diferentes significam =C(-R)- ou =N-, sendo que pelo menos um e no máximo dois X significam =N-;
- W significa -(C=O)-, -(S=O)-, -(SO₂)-;
- R iguais ou diferentes, significam hidrogênio, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₃)-haloalquila, (C₁-C₃)-alquilóxi-(C₁-C₃)-alquilenos, hidróxi, fenóxi, amino, (C₁-C₆)-alquilamino, di-(C₂-C₁₂)-alquilamino, ciano, nitro, COOR₃, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, (C₁-C₆)-alquilmercapto, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila, pentafluorsulfonila, arila, heteroarila, (C₃-C₁₂)-cicloalquila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, O-CO-NR₃R_{3a}, O-CO-(C₁-C₆)-alquilenos-CO-O-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-alquilenos-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-alquilenos-CO-NR₃R_{3a} ou (C₁-C₆)-alquilóxi não substituído ou substituído uma ou mais vezes com F;
- R₁ significa (C₅-C₁₆)-alquila, (C₅-C₁₂)-cicloalquila, Y-arila, Y-heteroarila, Y-(C₅-C₁₂)-cicloalquila, biciclo, sendo que arila, heteroarila, cicloalquila ou biciclo podem estar substituídos uma ou mais vezes com, de preferência halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, hidróxi, (C₁-C₆)-alquilmercapto, amino, (C₁-C₆)-alquilamino, di-(C₂-C₁₂)-alquilamino, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, (C₁-C₆)-alquiloxicarbonila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, ciano, nitro, trifluormetila, trifluorometilóxi, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila;

- Y significa (C₁-C₃)-alquilenos, que pode estar substituído uma ou mais vezes com halogênio, (C₁-C₂)-alquila ou hidróxi;
- R₂ significa hidrogênio, (C₄-C₁₂)-alquila; ou
- R₁ e R₂ juntamente com o átomo de nitrogênio que os porta, podem formar um sistema anelar com 4 até 7 membros, monocíclico, saturado ou parcialmente insaturado ou um sistema anelar com 8 até 14 membros, bicíclico saturado ou parcialmente insaturado, cujos membros individuais dos sistemas anelares podem estar substituídos com um até três átomos ou grupos de átomos da série -CHR₄-, -CR₄R₅-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, com a condição que duas unidades da série -O-, -S-, -SO-, -SO₂- não podem estar adjacentes;
- R₃, R_{3a} iguais ou diferentes significam hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila, benzila;
- R₄, R₅ iguais ou diferentes significam (C₁-C₁₂)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, halogênio, (C₁-C₃)-haloalquila, (C₁-C₃)-haloalquilóxi, COOR₃, nitró, ciano, arila, heterociclo, (C₃-C₁₂)-cicloalquila, (C₁-C₃)-alquilenoarila, (C₁-C₃)-alquilenoheterociclo, (C₁-C₃)-alquilenocicloalquila, sendo que arila, heterociclo ou cicloalquila podem estar substituídos uma ou mais vezes com halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, O-(C₁-C₃)-alquilenoarila, trifluormetila, trifluorometóxi, hidróxi, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, CO-(C₁-C₆)-alquila, CO-O-(C₁-C₆)-alquila, NR₃R_{3a};
- as formas tautômeras dos compostos bem como seus sais fisiologicamente compatíveis,
- com a condição de que o composto da fórmula I em que X em posição 4, 5 e 6 significa =C(-R)- e em posição 7 significa =N-, W é -(C=O)-, R é H e R₁ e R₂ formam um morfolino, é excluído; e
- com a condição de que os compostos em que X na posição 4 e 6 significa =C(-R)-, e em posição 5 e 7 significa =N-, W é -(C=O)-, R é arila, heteroarila ou fenóxi, são excluídos.

2. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

X igual ou diferente significa =C(-R)- ou =N-, sendo que um X significa =N-;

5 W significa -(C=O)-.

3. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

X igual ou diferente significa =C(-R)- ou =N-, sendo que um X representa =N-;

10 W significa -(C=O)-;

R igual ou diferente significa hidrogênio, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, trifluormetila, (C₁-C₃)-alquilóxi-(C₁-C₃)-alquilenos, hidróxi, fenóxi, amino, (C₁-C₆)-alquilamino, di-(C₂-C₁₂)-alquilamino, ciano, nitro, COOR₃, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila, pentafluorsulfanila, fenila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, O-CO-NR₃R₃a, O-CO-(C₁-C₆)-alquilenos-CO-O-(C₁-C₆)-alquila, O-CO-(C₁-C₆)-alquilenos-CO-OH, O-CO-(C₁-C₆)-alquilenos-CO-NR₃R₃a ou (C₁-C₆)-alquilóxi não substituído ou substituído uma ou mais vezes com F;

20

R1 é (C₆-C₁₂)-alquila, (C₅-C₁₂)-cicloalquila, Y-fenila, Y-heteroarila, biciclo, sendo que fenila, heteroarila, cicloalquila ou biciclo pode estar substituído uma ou mais vezes com, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, hidróxi, (C₁-C₆)-alquilmercapto, amino, (C₁-C₆)-alquilamino, di-(C₂-C₁₂)-alquilamino, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, (C₁-C₆)-alquilo-xicarbonila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, ciano, nitro, trifluormetila, trifluormetilóxi, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila;

25

Y significa -CH₂-, que pode estar substituído uma vez com flúor, metila ou hidróxi;

30

R2 significa hidrogênio, (C₅-C₁₀)-alquila; ou

R1 e R2 juntamente com o átomo de nitrogênio que os porta, podem for-

- mar um sistema anelar monocíclico, saturado ou parcialmente não saturado com 5 até 6 membros ou um sistema anelar bicíclico saturado ou parcialmente não saturado com 9 até 10 membros, cujos membros individuais dos sistemas anelares podem ser substituídos com um até três átomos ou grupos de átomos das séries -CHR₄-, -CR₄R₅-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, -SO₂-, com a condição que duas unidades das séries -O-, -S-, -SO₂- não podem ser adjacentes;
- 5 R3, R3a iguais ou diferentes significam hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila, benzila;
- 10 R4, R5 iguais ou diferentes significam (C₁-C₁₀)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, halogênio, (C₁-C₃)-haloalquila, (C₁-C₃)-haloalquilóxi, COOR₃, nitro, ciano, arila, heterociclo, (C₃-C₇)-cicloalquila, (C₁-C₃)-alquilenoarila, (C₁-C₃)-alquilenoheteroarila, sendo que arila, heterociclo ou cicloalquila podem estar substituídos uma ou mais vezes com
- 15 halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, O-(C₁-C₃)-alquilenoarila, trifluormetila, trifluormetóxi, hidróxi, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, CO-(C₁-C₆)-alquila, CO-O-(C₁-C₆)-alquila, NR₃R_{3a};
- 20 as formas tautômeras dos compostos bem como seus sais fisiologicamente compatíveis.
4. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 ou 3, caracterizado pelo de que
- X igual ou diferente significa =C(-R)- ou =N-, sendo que um X representa =N-;
- 25 W significa -(C=O)-;
- R igual ou diferente significa hidrogênio, halogênio, (C₁-C₆)-alquila, trifluormetila, hidróxi, amino, ciano, COOR₃, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila, pentafluorsulfanila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, O-CO-NR₃R_{3a}, O-CO-(C₁-C₆)-alquilenocoo-(C₁-C₆)-alquila ou (C₁-C₆)-alquilóxi não substituído ou substituído uma ou
- 30

- mais vezes com F;
- 5 R1 significa (C₆-C₁₂)-alquila, Y-fenila, Y-heteroarila, biciclo, sendo que arila, heteroarila ou biciclo podem estar substituídos uma ou mais vezes, de preferência com halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, hidróxi, amino, (C₁-C₆)-alquilamino, di-(C₂-C₁₂)-alquilamino, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, (C₁-C₆)-alquilocarbonila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, ciano, trifluormetila, trifluormetilóxi, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila;
- 10 Y significa -CH₂-;
- R2 significa hidrogênio, (C₅-C₁₀)-alquila; ou
- R1 e R2 juntamente com o átomo de nitrogênio que os porta, formam um sistema anelar monocíclico, saturado ou parcialmente não saturado com 5 até 6 membros ou um sistema anelar bicíclico saturado ou parcialmente não saturado com 9 até 10 membros, cujos membros individuais dos sistemas anelares podem ser substituídos com um até três átomos ou grupos de átomos das séries -CHR₄-, -CR₄R₅-, =(C-R₄)-, -NR₅-, -C(=O)-, -O-, -S-, com a condição que duas unidades das séries -O-, -S-, não podem estar adjacentes;
- 20 R3, R3a iguais ou diferentes significam hidrogênio, (C₁-C₆)-alquila, benzila;
- R4, R5 iguais ou diferentes significam (C₁-C₁₀)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, halogênio, (C₁-C₃)-haloalquila, (C₁-C₃)-haloalquilóxi, COOR₃, nitro, ciano, arila, heteroarila, (C₃-C₇)-cicloalquila, (C₁-C₃)-alquileno-arila, (C₁-C₃)-alquileno-heteroarila, sendo que arila, heteroarila ou cicloalquila podem estar substituídos uma ou mais vezes com halogênio, (C₁-C₆)-alquila, (C₁-C₆)-alquilóxi, O-(C₁-C₃)-alquileno-arila, trifluormetila, trifluormetóxi, hidróxi, mono-(C₁-C₆)-alquilaminocarbonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, CO-(C₁-C₆)-alquila, CO-O-(C₁-C₆)-alquila, amino;
- 25
- 30

as formas tautômeras dos compostos e seus sais fisiologicamente compati-

veis.

5. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 até 4, caracterizado pelo fato de que

- 5 X igual ou diferente significa $=C(-R)-$ ou $=N-$, sendo que um X representa $=N-$;
- W significa $-(C=O)-$;
- R igual ou diferente significa hidrogênio, halogênio, (C_1-C_6) -alquila, trifluormetila, hidróxi, amino, ciano, $COOR_3$, (C_1-C_6) -alquilsulfonila, aminossulfonila, (C_1-C_6) -alquilcarbonila ou (C_1-C_6) -alquilóxi
- 10 não substituído ou substituído uma ou várias vezes com F;
- R1 significa (C_6-C_{12}) -alquila, Y-fenila, sendo que fenila pode estar substituída uma até três vezes com halogênio, (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -alquilóxi, hidróxi, amino, (C_1-C_6) -alquilocarbonila, (C_1-C_6) -alquilcarbonila, ciano, trifluormetila, trifluormetilóxi, (C_1-C_6) -alquilsulfonila, aminossulfonila;
- 15 Y significa $-CH_2-$;
- R2 significa hidrogênio, (C_5-C_{10}) -alquila; ou
- R1 e R2 juntos com o átomo de nitrogênio que os porta podem formar um sistema anelar monocíclico, saturado, com 5 até 6 membros ou
- 20 um sistema anelar bicíclico saturado ou parcialmente não saturado com 9 até 10 membros, cujos membros individuais dos sistemas anelares podem ser substituídos com um até três átomos ou grupos de átomos das séries $-CHR_4-$, $-CR_4R_5-$, $=(C-R_4)-$, $-NR_5-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-S-$, com a condição de que duas unidades das séries $-O-$, $-S-$ não podem ser adjacentes;
- 25 R3, R3a iguais ou diferentes significam hidrogênio, (C_1-C_6) -alquila;
- R4, R5 iguais ou diferentes significam (C_1-C_{10}) -alquila, (C_1-C_6) -alquilóxi, halogênio, trifluormetila, trifluormetóxi, $COOR_3$, ciano, arila, ciclopropila, (C_1-C_3) -alquilenofenila, sendo que arila pode estar
- 30 substituída uma ou mais vezes de preferência com halogênio, (C_1-C_6) -alquila, (C_1-C_6) -alquilóxi, $O-(C_1-C_3)$ -alquilenofenila, trifluormetila, trifluormetóxi, hidróxi, mono- (C_1-C_6) -alquilaminocar-

bonila, di-(C₂-C₈)-alquilaminocarbonila, CO-(C₁-C₆)-alquila, CO-O-(C₁-C₆)-alquila, amino;

as formas tautômeras dos compostos bem como seus sais fisiologicamente compatíveis.

- 5 6. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 até 5, caracterizado pelo fato de que
- NR1R2 representa um sistema anelar monocíclico saturado com 5 até 6 membros, que na posição 4 contém um átomo ou um membro de átomo das séries -CHR4-, -CR4R5-, -NR5-, -(C=O) ou repre-
- 10 senta um sistema anelar bicíclico saturado ou parcialmente não saturado com 9 até 10 membros, cujos membros individuais do sistema anelar podem estar substituídos com um ou dois grupos de átomos da série -CHR4-, -(C=R4)-, =C-R4), -NR5-, -(C=O)-.
- 15 7. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 até 6, caracterizado pelo fato de que
- R1 e R2 juntamente com o átomo de nitrogênio que os porta formam um sistema anelar monocíclico saturado com 5 até 6 membros ou um sistema anelar bicíclico saturado ou parcialmente insaturado, com 9 até 10 membros, cujos membros individuais dos sistemas
- 20 anelares podem estar substituídos com um grupo de átomos da série -CHR4-, -NR5.
- 25 8. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 até 7, caracterizado pelo fato de que
- X igual ou diferente significa =C(-R)- ou =N-, sendo que um X representa =N-;
- R igual ou diferente significa hidrogênio, Cl;
- NR1R2 representa piperidina, que na posição 4 contém o membro do átomo -CHR4; ou representa piperazina, que na posição 4 contém o membro do átomo -NR5;
- 30 R4,R5 significam (C₁-C₈)-alquila, fenila, -(C₁-C₂)-alquilenofenila, naftila, pirrolidin-2-ona, benzofuranila, sendo que fenila pode estar substituída uma, duas ou três vezes com metila, etila, t-butila, metóxi,

etóxi, F, Cl, Br, OH, CF₃, NH₂, CO-OCH₃, CO-CH₃, fenila, -O-benzila.

9. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 até 8, caracterizado pelo fato de que

5 NR1R2 significa piperidina, que contém na posição 4 o membro do átomo -CHR₄-, ou é piperazina que contém na posição 4 o membro do átomo -NR₅;

R₄, R₅ significam metila ou fenila que podem estar substituídas uma ou duas vezes com metila, metóxi, etóxi, F, Cl, Br, OH, CF₃, NH₂,
10 CO-OCH₃, CO-CH₃, fenila, -O-benzila.

10. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 até 5, caracterizado pelo fato de que

X igual ou diferente significa =C(-R)- ou =N-, sendo que um X representa =N-;

15 R igual ou diferente significa hidrogênio, Cl;

NR1R2 representa tetrahydroquinolina ou tetrahydroisoquinolina, que pode estar substituída uma ou duas vezes com metóxi.

11. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 até 5, caracterizado pelo fato de que

20 R₂ é hidrogênio.

12. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 até 5, caracterizado pelo fato de que

R₁ significa (C₆-C₁₂)-alquila, Y-fenila, sendo que fenila pode estar substituída uma até três vezes com halogênio, (C₁-C₆)-alquila,
25 (C₁-C₆)-alquilóxi, hidróxi, amino, (C₁-C₆)-alquilocarbonila, (C₁-C₆)-alquilcarbonila, ciano, trifluormetila, trifluormetilóxi, (C₁-C₆)-alquilsulfonila, aminossulfonila;

Y significa -CH₂-;

R₂ significa hidrogênio.

30 13. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 até 5, caracterizado pelo fato de que

X igual ou diferente significa =C(-R)- ou =N-, sendo que um X re-

presenta =N-;

R igual ou diferente significa hidrogênio, Cl;

R1 significa hexila, Y-fenila, sendo que fenila pode estar substituída com metila, de preferência na posição 2;

5 Y significa -CH₂-;

R2 significa hidrogênio.

14. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 até 13, caracterizado pelo fato de que

10 X na posição 4, 5 e 6, igual ou diferente representa =C(-R)-, na posição 7 representa =N-.

15. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 até 13, caracterizado pelo fato de que

15 X eventualmente na posição 4 ou 7 representa =C(-R)- com R = hidrogênio ou =N-, na posição 5 ou 6 representa =C(-R)- com R não hidrogênio.

16. Medicamento contendo um ou mais dos compostos da fórmula I como definido nas reivindicações 1 até 15.

17. Uso dos compostos da fórmula I como definido nas reivindicações 1 até 15, para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios do metabolismo do ácido graxo e distúrbios no aproveitamento da glicose.

18. Uso dos compostos da fórmula I como definido nas reivindicações 1 até 15, para preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios, em que a resistência à insulina é importante.

25 19. Uso dos compostos da fórmula I como definido nas reivindicações 1 até 15, para preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de diabetes mellitus e das doenças correlatas.

30 20. Uso dos compostos da fórmula I como definido nas reivindicações 1 até 15, para preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de dislipidemias e suas conseqüências.

21. Uso dos compostos da fórmula I como definido nas reivindicações 1 até 15, para preparação de um medicamento para o tratamento

e/ou prevenção de estados associados à síndrome metabólica.

22. Uso dos compostos da fórmula I como definido nas reivindicações 1 até 15, para preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de estados ligados à taxa-HDL reduzida.

5 23. Uso dos compostos da fórmula I como definido nas reivindicações 1 até 15, para preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de doenças ateroscleróticas.

10 24. Uso dos compostos da fórmula I como definido nas reivindicações 1 até 15, em combinação com pelo menos uma outra substância ativa para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios, nas quais a resistência à insulina é importante.

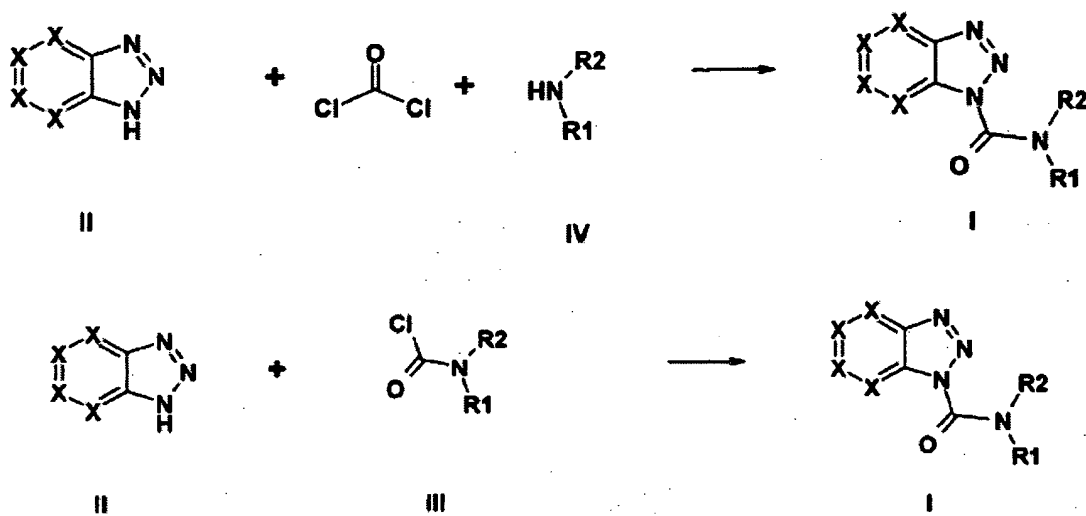
15 25. Processo para a preparação de um medicamento contendo um ou mais compostos da fórmula I como definido nas reivindicações 1 até 15, caracterizado pelo fato destes serem misturados com um veículo farmacologicamente apropriado, e esta mistura ser preparada em uma forma adequada para administração.

20 26. Processo para a preparação de compostos da fórmula geral I como definido nas reivindicações 1 até 15, caracterizado pelo fato de que derivados de triazolopiridina da fórmula II

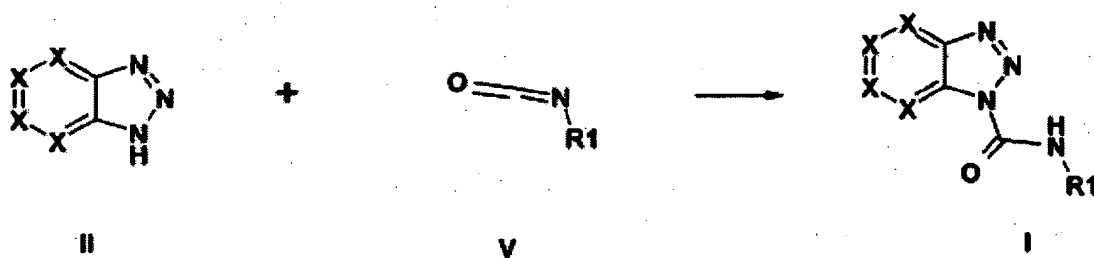
a) são acilados com cloretos de carbamoila da fórmula III ou

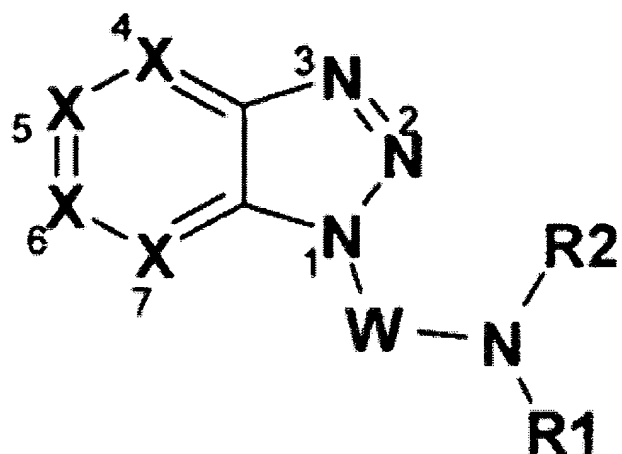
b) são reagidos em duas etapas, primeiro com fosgênio ou equivalentes como triclorometiléster do ácido clorocarboxílico, triclorometiléster do ácido carboxílico ou 4-nitrofeniléster do ácido clorofórmico e, em uma segunda etapa, com aminas da fórmula IV,

25 em que os substituintes têm o significado dado acima, e os regioisômeros são eventualmente separados por métodos conhecidos.



27. Processo para a preparação de compostos da fórmula geral I com R2 hidrogênio como definido nas reivindicações 1 até 5 e 11 até 13, caracterizado pelo fato de que os derivados de triazolopiridina da fórmula II são reagidos com isocianatos da fórmula V: $\text{O}=\text{C}=\text{N}-\text{R}_1$ e eventualmente os regioisômeros são separados por métodos conhecidos.





(I)

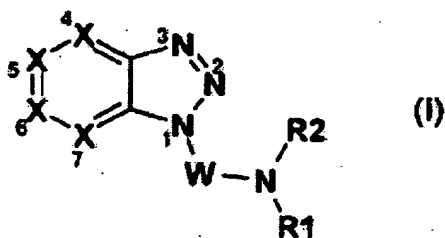
P0617712-3

RESUMO

Patente de Invenção: "**DERIVADOS DE TRIAZOLOPIRIDINA COMO INIBIDORES DE LIPASES E FOSFOLIPASES**".

A presente invenção refere-se a derivados de triazolopiridina da

5 fórmula geral (I)



com os significados mencionados no relatório, a seus sais farmacêuticamente empregáveis e seu uso como medicamento.