

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

(21) **PI0616886-8 A2**

(22) Data de Depósito: 26/09/2006
(43) Data da Publicação: 05/07/2011
(RPI 2113)



(51) *Int.Cl.*:
C07D 285/12 2006.01
A61K 31/433 2006.01
A61P 3/10 2006.01
A61P 25/28 2006.01

(54) Título: **N-[1,3,4]-TIADIAZOL-2-IL-BENZENO SULFONAMIDAS CÍCLICAS, PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO E SEU USO COMO PRODUTOS FARMACÊUTICOS**

(30) Prioridade Unionista: 06/10/2005 EP 05 021785.0

(73) Titular(es): SANOFI-AVENTIS

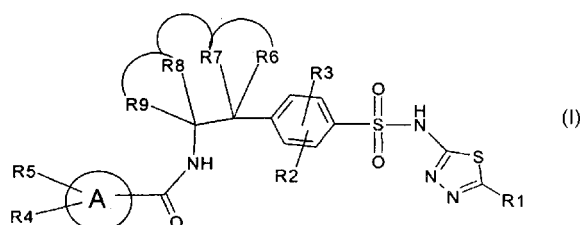
(72) Inventor(es): HANS MATTER, KARL SCHOENAFINGER, MAIKE GLIEN, MATTHIAS URMANN, STEFANIE KEIL, WOLFGANG WENDLER

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006009299 de 26/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/039173 de 12/04/2007

(57) **Resumo:** N-[1,3,4]-TIADIAZOL-2-IL-BENZENO SULFONAMIDAS CÍCLICAS, PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO E SEU USO COMO PRODUTOS FARMACÊUTICOS. A presente invenção refere-se a cíclica N-[1,3,4]-tiadiazol-2-il-benzeno sulfonamidas e a seus sais fisiologicamente aceitáveis e derivados fisiologicamente funcionais mostrando atividade agonista de PPARdelta ou PPARdelta e PPARGama. O que é descrito são compostos de fórmula I, em que os radicais são como definidos, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e processos para suas preparações. Os compostos são adequados para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios de metabolismo de ácido graxo e distúrbios de utilização de glicose bem como de distúrbios em que a resistência à insulina está envolvida e desmielinização e outros distúrbios neurodegenerativos do sistema nervoso central e periférico.





Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "N-[1,3,4]-
TIADIAZOL-2-IL-BENZENO SULFONAMIDAS CÍCLICAS, PROCESSOS
PARA SUA PREPARAÇÃO E SEU USO COMO PRODUTOS FARMA-
CÊUTICOS".

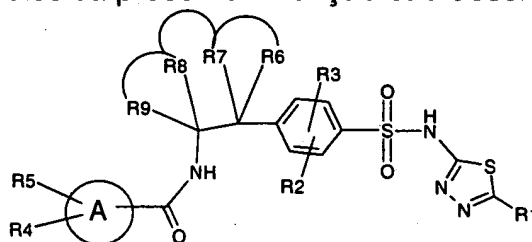
5 A presente invenção refere-se a N-[1,3,4]-tiadiazol-2-il-benzeno sulfonamidas cíclicas e a seus sais fisiologicamente aceitáveis e derivados fisiologicamente funcionais mostrando atividade agonista de PPARdelta ou PPARdelta e PPARgamma.

10 Compostos de benzenossulfonamino que se ligam a PPARs são descritos no WO 2005/005421. Compostos de sulfonamida compreendendo mostrar atividade hipoglicêmica são descritos em Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal (1987), 21(8), 965-8. De WO 97/40017 compos-
tos tendo um grupo fenila ligado a heterociclos são conhecidos como modu-
ladores de moléculas com unidades de reconhecimento de fosfotirosina.

15 A invenção é baseada no objetivo de fornecer compostos que permitam a modulação terapeuticamente utilizável de metabolismo de lipídeo e/ou carboidrato e sejam desse modo adequados para a prevenção e/ou tratamento de doenças, tais como diabetes tipo 2 e aterosclerose e as diver-
sas sequelas destas. Outro propósito da invenção é tratar desmielinização e
20 outros distúrbios neurodegenerativos dos sistemas nervosos central e perifé-
rico .

Uma série de compostos que modulam a atividade de recepto-
res de PPA foi descoberta . Os compostos são adequados em particular pa-
ra ativação de PPARdelta ou PPARdelta e PPARgamma, entretanto é possível
25 que a ativação relativa varia dependendo dos compostos específicos.

Compostos da presente invenção são descritos pela fórmula I:



fórmula I

em que

R1 é (C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenos (C3-C6) cicloalquila, (C0-C6) alquilenos-O-(C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenos-O-(C3-C6) cicloalquila, (C0-C6) alquilenos-(C6-C14) arila, (C0-C6) alquilenos-(C5-C15) heteroarila, em que alquila, alquilenos, arila, heteroarila e cicloalquila podem ser não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos por F, Cl, Br, (C1-C6) alquila, O-(C1-C6) alquila, CF₃, OCF₃, CN, CO-(C1-C6) alquila, COO(C1-C6) alquila, CON((C0-C6) alquilenos-H)((C0-C6) alquilenos-H), S(O)_m (C1-C6) alquila;

R2, R3 são independentemente H, halogênio, (C1-C6) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, CN, COO(C1-C6) alquila, CON((C0-C6) alquilenos-H)((C0-C6) alquilenos-H), S(O)_m(C1-C6) alquila, em que alquila e alquilenos são não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos por F;

A é (C6-C14) arila ou (C3-C12) heteroarila;

R4, R5 são independentemente H, (C1-C6) alquila, CN, CO-(C1-C6) alquila, COO-(C1-C6) alquila, CON((C0-C6) alquilenos-H)((C0-C6) alquilenos-H), S(O)_m(C1-C6) alquila, N((C0-C6) alquilenos-H)((C0-C6) alquilenos-H), N((C0-C6) alquilenos-H)-CO-(C1-C6) alquila, N((C0-C6) alquilenos-H)-CO-(C1-C6) alquila, halogênio, (C0-C6) alquilenos-O-(C0-C6) alquilenos-H, (C0-C6) alquilenos-O-(C6-C14) arila, SCF₃, S(O)₂CF₃, NO₂, em que alquila e alquilenos são não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos por F;

R6, R7, R8 e R9 são independentemente H, (C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, (C0-C6) alquilenos-(C6-C14) arila, (C0-C6) alquilenos-(C5-C15) heteroarila, (C0-C6) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquila, (C0-C6) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquenila, em que alquila, alquilenos e cicloalquila são não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos por halogênio, (C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenos-O-(C0-C6)-alquilenos-H, CF₃, OCF₃, CN, CO-(C1-C6) alquila, COO-(C1-C6) alquila, CON((C0-C6) alquilenos-H)((C0-C6) alquilenos-H), S(O)_m(C1-C6) alquila, e em que arila, cicloalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila são não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos por halogênio, CF₃, (C1-C6) alquila e (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H

e em que pelo menos um par de R6 e R7, R8 e R9, ou R7 e R8

juntamente com os átomos de C aos quais eles são conectados formam uma (C3-C13) cicloalquila, a (C3-C9)-heterocicloalquila ou uma (C3-C9)-heterocicloalquenila, em que cicloalquila, heterocicloalquila e heterocicloalquenila são não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos por halogênio,

5 CF₃, (C1-C6) alquila e (C0-C4) alquilenio-O-(C0-C4) alquilenio-H;

m é 0,1,2;

em todas as suas formas estereoisoméricas, formas enantioméricas e misturas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e formas tautoméricas.

10 Outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I, em que

R1 é (C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenio (C3-C6) cicloalquila, (C0-C6) alquilenio-O-(C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenio-(C6-C14) arila, em que alquila, alquilenio, arila e cicloalquila podem ser não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos por F, Cl, Br, (C1-C6) alquila, O-(C1-C6) alquila, CF₃, OCF₃;

15 R2, R3 são independentemente H, halogênio, (C1-C6) alquila, (C0-C4) alquilenio-O-(C0-C4) alquilenio-H, em que alquila e alquilenio são não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos por F;

20 A é (C6-C14) arila ou (C3-C12) heteroarila;

R4, R5 são independentemente H, (C1-C6) alquila, CN, CO-(C1-C6) alquila, COO-(C1-C6) alquila, CON((C0-C6) alquilenio-H((C0-C6) alquilenio-H), halogênio, (C0-C6) alquilenio-O-(C0-C6) alquilenio-H, SCF₃, S(O)₂CF₃, em que alquila e alquilenio são não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos por F;

25 R6, R7, R8 e R9 são independentemente H, (C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenio-(C3-C6) cicloalquila, (C0-C6) alquilenio-(C6-C14) arila, em que alquila, alquilenio e cicloalquila são não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos por halogênio, (C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenio-O-(C0-C6) alquilenio-H, CF₃, e em que arila e cicloalquila são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por halogênio, CF₃, (C1-C6) alquila e (C0-C4) alquilenio-O-(C0-C4) alquilenio-H

30

e em que pelo menos um par de R6 e R7, R8 e R9, ou R7 e R8 juntamente com os átomos de C aos quais eles são conectados formam uma (C3-C13) cicloalquila ou uma (C3-C9)-heterocicloalquila, em que cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por halogênio, CF₃, (C1-C6) alquila e (C0-C4) alquilenio-O-(C0-C4) alquilenio-H;
 5 em todas as suas formas estereoisoméricas, formas enantioméricas e misturas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e formas tautoméricas.

Outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de
 10 fórmula I, em que

R1 é (C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenio (C3-C6) cicloalquila, (C0-C6) alquilenio-O-(C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenio-(C6-C14) arila, em que alquila, alquilenio, arila e cicloalquila podem ser não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por F, Cl, Br, (C1-C6) alquila, O-(C1-C6) alquila,
 15 CF₃, OCF₃;

R2, R3 são independentemente H, halogênio, (C1-C6) alquila, (C0-C4) alquilenio-O-(C0-C4) alquilenio-H, em que alquila e alquilenio são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por F;

A é (C6-C14) arila, (C5-C6) heteroarila;

20 R4, R5 são independentemente H, (C1-C6) alquila, halogênio, (C0-C6) alquilenio-O-(C0-C6) alquilenio-H, SCF₃, em que alquila e alquilenio são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por F;

R6, R7, R8 e R9 são independentemente H, (C1-C6) alquila, não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por halogênio,

25 e em que pelo menos um par de R6 e R7, R8 e R9, ou R7 e R8 juntamente com os átomos de C aos quais eles são conectados formam uma (C3-C13) cicloalquila ou a (C3-C9)-heterocicloalquila, em que cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por halogênio e (C1-C6) alquila;

30 em todas as suas formas estereoisoméricas, formas enantioméricas e misturas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e formas tautoméricas.

Outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I, em que

R1 é (C1-C6) alquila, não substituída ou mono, di- ou tri-substituída por F;

5 R2, R3 são independentemente H, halogênio, (C1-C6) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, em que alquila e alquilenos são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por F;

A é (C6-C10) arila, (C5-C6) heteroarila;

10 R4, R5 são independentemente H, (C1-C6) alquila, halogênio, (C0-C6) alquilenos-O-(C0-C6) alquilenos-H, em que alquila e alquilenos são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por F;

R6, R7, R8 e R9 são independentemente H, (C1-C6) alquila, não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por halogênio,

15 e em que pelo menos um par de R6 e R7, R8 e R9, ou R7 e R8 juntamente com os átomos de C aos quais eles são conectados formam uma (C3-C13) cicloalquila ou uma (C3-C9)-heterocicloalquila, em que cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídas por halogênio e (C1-C6) alquila;

20 em todas as suas formas estereoisoméricas, formas enantioméricas e misturas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e formas tautoméricas.

Outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I, em que

25 R1 é (C1-C6) alquila, não substituída ou mono, di- ou tri-substituídas por F;

R2, R3 são independentemente H, halogênio, (C1-C6) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H;

A é fenila, tiofeno;

R4 é O(C1-C4)alquila e em posição orto;

30 R5 é CF₃ e em posição para;

dois de R6, R7, R8 e R9 são H e pelo menos um par de R6 e R7 ou R7 e R8 juntamente com os átomos de C aos quais eles estão conecta-

dos formam uma (C3-C13) cicloalquila;

em todas as suas formas estereoisoméricas, formas enantioméricas e misturas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e formas tautoméricas.

5 Outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I, em que

R1 é (C1-C6) alquila, CF₃;

R2, R3 são H ;

A é fenila;

10 R4 é O(C1-C4)alquila e em posição *orto*;

R5 é CF₃ e em posição *para*;

dois de R6, R7, R8 e R9 são H e pelo menos um par de R6 e R7 ou R7 e R8 juntamente com os átomos de C aos quais eles são conectados formam a (C5-C6) cicloalquila;

15 em todas as suas formas estereoisoméricas, formas enantioméricas e misturas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e formas tautoméricas.

Outra modalidade de acordo com a invenção são compostos de fórmula I, em que

20 A é fenila,

R4 é etóxi e em posição *orto*.

OUTRA MODALIDADE DE ACORDO COM A INVENÇÃO SÃO OS COM-
POSTOS :

25 2-Etóxi-N-{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]
-cicloexilmetil}-4-trifluorometil-benzamida

2-Etóxi-N-{trans-2-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)
-fenil]-ciclopentil}-4-trifluorometil-benzamida

2-Etóxi-N-{cis-2-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)
-fenil]-ciclopentil}-4-trifluorometil-benzamida

30 2-Etóxi-N-{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]
-ciclopentilmetil}-4-trifluorometil-benzamida

2-Etóxi-N-{trans-2-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)

-fenil]-ciclopropil}-4-trifluorometil-benzamida

2-Etóxi-N-{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]

-ciclobutilmetil}-4-trifluorometil-benzamida

{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-

5 ciclobutilmetil}-amida de ácido 3-etóxi-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico

2-Etóxi-4-trifluorometil-N-{1-[4-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclopentilmetil}-benzamida.

Esta invenção também abrange todas as combinações de aspectos preferidos da invenção descrita aqui.

10 Como aqui usado, o termo alquila deve ser entendido no sentido mais amplo significar resíduos de hidrocarboneto saturado que podem ser lineares, isto é, de cadeia linear, ou ramificados. Se não de outra maneira definido, alquila tem 1 a 8 átomos de carbono. Exemplos de "-(C1-C8)-alquila" são resíduos alquila contendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono são metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, heptila ou octila, os n-
15 isômeros de todos estes resíduos, isopropila, isobutila, 1- metilbutila, isopentila, neopentila, 2,2 dimetilbutila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, isoexila, secbutila, terc-butila ou terc-pentila. O termo "-(C0-C8)-alquila" é um resíduo de hidrocarboneto contendo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, em que
20 o termo "-C0-alquila" é uma ligação covalente. Todas estas afirmações aplicam-se também ao termo alquilenos.

Como aqui usado, o termo alquenila deve ser entendido no sentido mais amplo para significar resíduos de hidrocarboneto que têm 1 a 4 ligações duplas e podem ser lineares, isto é, de cadeia linear, ou ramificados. Se não de outra maneira definido, alquenila tem 2 a 8 átomos de carbono. Exemplos de "-(C2-C8)-alquenila" são resíduos alquenila contendo 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono são, por exemplo vinila, 1-propenila, 2-propenila (= alila), 2-butenila, 3-butenila, 2-metil-2-butenila, 3-metil-2-butenila, 5-hexenila ou 1,3-pentadienila. Todas estas afirmações aplicam-se
25 também ao termo alquilenos.

Como aqui usado, o termo alquinila deve ser entendido no sentido mais amplo para significar resíduos de hidrocarboneto, que têm 1 a 4

ligações triplas e podem ser lineares, isto é, de cadeia linear, ou ramificados. Se não de outra maneira definido, alquinila tem 2 a 8 átomos de carbono. Exemplos de "-(C2-C8)-alquinila" são resíduos alquinila contendo 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono são, por exemplo etinila, 1-propinila, 2-propinila (= propargila) ou 2-butinila. Todas estas afirmações aplicam-se também ao termo alquilideno.

Todas estas afirmações também aplicam-se se um grupo alquila ocorrer como um substituinte em outro resíduo, por exemplo, em um resíduo alquilóxi, um resíduo alquilocarbonila ou um resíduo arilalquila.

Se não de outra maneira definido, alquila, alquilenos, alquenila, alquenileno, alquinila e alquinileno são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos independentemente um do outro por grupos adequados tais como, por exemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, CO-O-(C1-C4) alquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, (C0-C4) alquilenos-(C3-C6)cicloalquila, (C0-C4) alquilenos-(C6-C10)arila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, (C2-C6)-alquenila, (C2-C6)-alquinila, O-(C0-C6)-alquila, O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C12)cicloalquila, O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, O-CO-O-(C1-C4) alquila, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, S-(C1-C4)alquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, S-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, SO-(C1-C4)alquila, SO-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, SO-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, SO₂-(C1-C4)alquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C10)arila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-H, SO₂-N((C0-

C4) alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15)heterociclo, onde o anel arila ou anel heterocíclico é não substituído ou mono- ou dissustituído por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C1-C6)-alquila, (C1-C6)-alquila, N((C0-C4)-
5 alquilenno-H)-(C0-C4)-alquilenno-H;

N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)-alquilenno-H, N((C0-C4) alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-H)-(C1-C6)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4) alquilenno-H)-CO-(C0-C4)alquilenno-(C6-C12)-
10 arila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-(C0-C4)alquila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-(C0-C4)alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4) alquilenno-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenno-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-O-(C0-C4)alquila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-
15 C4)alquilenno-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4) alquilenno-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)alquila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-
20 C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenno-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)alquilenno-(C3-C15)heterociclo, onde o anel arila ou anel heterocíclico é não substituído ou mono- ou dissustituído por F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C1-C6)-alquila, (C1-C6)-alquila, N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)-alquilenno-H, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C1-C6)-alquila, SF₅, CONH₂.

O termo cicloalquila deve ser entendido significar ciclo de hidro-
25 carboneto saturado contendo de 3 a 13 átomos de carbono em um anel mono- ou bicíclico, fundido, em ponte ou espirocíclico. Exemplos de resíduos de alquila cíclica de (C3-C13)-cicloalquila são resíduos cicloalquila contendo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 átomos de carbono de anel como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, ciclonoila, ciclo-
30 decila, cicloundecila ou ciclododecila. O termo cicloalquila também inclui grupos bicíclicos em que qualquer dos anéis cicloalquila acima é fundido a um anel benzeno, por exemplo, indano e 1,2,3,4-tetraidronaftaleno.

O termo cicloalquenila deve ser entendido significar ciclo de hidrocarboneto insaturado contendo de 3 a 8 átomos de carbono em um anel mono- ou bicíclico, fundido ou em ponte, em que uma, duas ou três ligações duplas não são localizadas dentro de um grupo alquila cíclico em uma tal maneira que um sistema aromático resulte. Exemplos de grupos cicloalquenila insaturados são ciclopentenila ou cicloexenila, que podem ser ligadas por meio de qualquer átomo de carbono. O termo cicloalquenila também inclui grupos bicíclicos em que qualquer dos anéis de cicloalquenila acima é fundido a um anel benzeno, por exemplo, 1,2-diidronaftaleno, 1,4-diidronaftaleno e 1H-indeno.

Se não de outra maneira definido, cicloalquila ou cicloalquenila são não substituídas ou mono, di- ou trissubstituídas independentemente uma da outra por grupos adequados tais como, por exemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O-(C0-C4) alquileno-(C6-C10) arila, CO-O-(C1-C4) alquila, CO-O-(C0-C4) alquileno-(C3-C13)cicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquileno-(C3-C15)heterociclo, CO-N((C0-C4) alquileno-H)-(C1-C6)alquileno-H, CO-N((C0-C4) alquileno-H)-(C1-C6)cicloalquila, CON((C0-C4) alquileno-H)-(C0-C4)alquileno-(C6-C12)-arila, (C0-C4) alquileno-(C3-C6)cicloalquila, (C3-C6)alquila, (C2-C6)-alquenila, (C2-C6)-alquinila, (C0-C4) alquileno-(C6-C10)arila, (C0-C4) alquileno-(C3-C15)heterociclo, O-(C0-C6)-alquila, (C0-C4) alquileno-O-(C0-C4) alquila, (C0-C4) alquileno-O-(C0-C4) alquileno-(C3-C13)cicloalquila, (C0-C4) alquileno-O-(C0-C4) alquileno-(C6-C10)arila, (C0-C4) alquileno-O-(C0-C4) alquileno-(C3-C15)heterociclo, O-CO-O-(C0-C4) alquileno-(C6-C10) arila, O-CO-O-(C1-C4) alquila, O-CO-O-(C0-C4) alquileno-(C3-C13)cicloalquila, O-CO-O-(C0-C4) alquileno-(C3-C15)heterociclo, O-CO-N((C0-C4) alquileno-H)-(C0-C4) alquileno-(C6-C10) arila, O-CO-N((C0-C4) alquileno-H)-(C0-C4) alquileno-H, O-CO-N((C0-C4) alquileno-H)-(C0-C4) alquileno-(C3-C13)cicloalquila, O-CO-N((C0-C4) alquileno-H)-(C0-C4) alquileno-(C3-C15) heterociclo, S-(C1-C4)alquila, S-(C0-C4) alquileno-(C3-C13)cicloalquila, S-(C0-C4) alquileno-(C6-C10) arila, S-(C0-C4) alquileno-(C3-C15) heterociclo, SO-(C1-C4)alquila, SO-(C0-C4) alquileno-(C3-C13)cicloalquila, SO-(C0-C4) alquileno-(C6-C10) arila, SO-(C0-C4) alquile-

no-(C3-C15) heterociclo, SO₂-(C1-C4)alquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C10)arila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-H, SO₂-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, onde o anel arila ou anel heterocíclico é não substituído ou mono- ou dissubstituído por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C1-C6)-alquila, (C1-C6)-alquila, N((C0-C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)-alquilenos-H;

10 N((C0-C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)-alquilenos-H, N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-H-(C1-C6)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-

15 (C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4) alquilenos-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-O-(C0-C4)alquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-O-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4)

20 alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)alquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)alquilenos-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, onde o anel arila ou heterocíclico é não

25 substituído ou mono- ou dissubstituído por F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C1-C6)-alquila, (C1-C6)-alquila, N((C0-C4)-alquilenos-H)-(C0-C4)-alquilenos-H, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C1-C6)-alquila, SF₅, CONH₂.

O termo "arila" é entendido significar anel de hidrocarboneto aromático contendo de 6 a 14 átomos de carbono em um anel mono- ou bicíclico. Exemplos de anéis (C6-C14)-arila são fenila, naftila, por exemplo, 1-naftila e 2-naftila, bifenilila, por exemplo, 2-bifenilila, 3-bifenilila e 4-bifenilila, antrila ou fluorenila. Anéis bifenilila, anel naftila e, em particular, anel fenila

são outras modalidades de anel arila.

O termo heterociclo é entendido significar (heterocicloalquila) saturado, (heterocicloalquenila) parcialmente insaturado ou anéis de hidrocarboneto de (heteroarila) insaturado contendo de 3 a 15 átomos de carbono em um anel mono- ou bicíclico, fundido, em ponte ou espirocíclico em que 1 a 5 átomos de carbono dos 3 a 15 átomos de carbono de anel são substituídos por heteroátomos tal como nitrogênio, oxigênio ou enxofre em que também os heteroátomos podem ser oxidados, por exemplo, N=O, S=O, SO₂. Exemplos de heterociclos são acridinila, azaindol (1H-pirrolopiridinila), azabenzimidazolila, azaspirodecanila, azepinila, azetidinila, aziridinila, benzimidazolila, benzofuranila, diidrobenzofuranila, benzotiofuranila, benzotiofenila, benzoxazolila, benztiazolila, benztriazolila, benztetrazolila, benzisoxazolila, benzisotiazolila, carbazolila, 4aH-carbazolila, carbolinila, cromanila, cromenila, cinolinila, decaidroquinolinila, 4,5-diidrooxazolinila, dioxazolila, dioxazinila, 1,3-dioxolanila, 1,3-dioxolenila, 3,3-dioxo[1,3,4]oxatiazinila, 6H-1,5,2-ditiazinila, diidrofuro[2,3-b]-tetraidrofuranila, furanila, furazanila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, 1H-indazolila, indolinila, indolizinila, indolila, 3H-indolila, isobenzofuranila, isocromanila, isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila (benzimidazolila), isotiazolila, isotiazolidinila, isotiazolinila, isoxazolila, isoxazolinila, isoxazolidinila, 2-isoxazolinila, cetopiperazinila, morfolinila, naftiridinila, octaidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2-oxa-tiepanila, 1,2-oxatiolanila, 1,4-oxazepanila, 1,4-oxazepinila, 1,2-oxazinila, 1,3-oxazinila, 1,4-oxazinila, oxazolidinila, oxazolinila, oxazolila, oxetanila, oxocanila, fenantridinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxatiinila, fenoxazinila, ftalazinila, piperazinila, piperidinila, pteridinila, purinila, piranila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, piridooxazolila, piridoimidazolila, piridotiazolila, piridinila, piridila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolidinonila, pirrolinila, 2H-pirrolila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila, 4H-quinolizinila, quinoxalinila, quinuclidinila, tetraidrofuranila, tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinolinila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila, tetraidropiridinila, tetraidrotiofenila, tetrazinila, tetrazolila, 6H-1,2,5-tiadiazinila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila,

1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tiantrenila, 1,2-tiazinila, 1,3-tiazinila, 1,4-tiazinila, 1,3-tiazolila, tiazolila, tiazolidinila, tiazolinila, tienila, tietanila, tienotiazolila, tienooxazolila, tienoimidazolila, tiomorfolinila, tiofenolila, tiofenila, tiopiranila, 1,2,3-triazinila, 1,2,4-triazinila, 1,3,5-triazinila, 1,2,3-triazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila e xantenila.

Os anéis heterocíclicos são não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos por grupos adequados tais como, por exemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOH, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, CO-O-(C1-C4) alquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo,, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C1-C6)alquilenos-H, CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C1-C6)cicloalquila, CON((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C12)-arila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C6)cicloalquila, (C3-C6)alquila, (C2-C6)-alquenila, (C2-C6)-alquinila, (C0-C4) alquilenos-(C6-C10)arila, (C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, O-(C0-C6)-alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10)arila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, O-CO-O-(C1-C4) alquila, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, O-CO-O-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15)heterociclo, O-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, O-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-H, O-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, O-CO-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, S-(C1-C4)alquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, S-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, S-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, SO-(C1-C4)alquila, SO-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, SO-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, SO₂-(C1-C4)alquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C6-C10) arila, SO₂-(C0-C4) alquilenos-(C3-C15) heterociclo, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C6-C10)arila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-H, SO₂-N((C0-C4) alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C13)cicloalquila, SO₂-N((C0-C4)alquilenos-H)-(C0-C4)alquilenos-(C3-C15)heterociclo, onde o anel

arila ou anel heterocíclico é não substituído ou mono- ou di-substituído por F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C1-C6)-alquila, (C1-C6)-alquila, N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)-alquilenno-H;

N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)-alquilenno-H, N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)-alquilenno-H)-(C1-C6)-cicloalquila, N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)-alquilenno-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)-alquilenno-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4)-alquilenno-H)-CO-(C0-C4)-alquilenno-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)-alquilenno-H)-CO-(C0-C4)-alquila, N((C0-C4)-alquilenno-H)-CO-(C0-C4)-alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)-alquilenno-H)-CO-(C0-C4)-alquilenno-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4)-alquilenno-H)-CO-O-(C0-C4)-alquilenno-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)-alquilenno-H)-CO-O-(C0-C4)-alquila, N((C0-C4)-alquilenno-H)-CO-O-(C0-C4)-alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)-alquilenno-H)-CO-O-(C0-C4)-alquilenno-(C3-C15)heterociclo, N((C0-C4)-alquilenno-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)-alquilenno-(C6-C12)-arila, N((C0-C4)-alquilenno-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)-alquila, N((C0-C4)-alquilenno-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)-alquilenno-(C3-C13)cicloalquila, N((C0-C4)-alquilenno-H)-CO-N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)-alquilenno-(C3-C15)heterociclo, onde o anel arila ou heterocíclico é não substituído ou mono- ou dissustituído por F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C1-C6)-alquila, (C1-C6)-alquila, N((C0-C4)-alquilenno-H)-(C0-C4)-alquilenno-H, SO₂-CH₃, COOH, COO-(C1-C6)-alquila, SF₅, CONH₂.

O termo "resíduo-oxo" ou "=O" refere-se a resíduos tais como carbonila (-CO-), nitroso (-N=O), sulfinila (-SO- ou sulfonila (-SO₂-).

Halogênio é flúor, cloro, bromo ou iodo.

Átomos de carbono oticamente ativos presentes nos compostos da fórmula I podem independentemente um do outro ter a configuração R ou configuração S. Os compostos de fórmula I podem estar presente na forma de enantiômeros puros ou diastereômeros puros ou na forma de misturas de enantiômeros e/ou diastereômeros, por exemplo, na forma de racematos. A presente invenção refere-se a enantiômeros puros e misturas de enantiômeros bem como a diastereômeros puros e misturas de diastereômeros. A invenção compreende misturas de dois ou mais do que dois estereoisômeros

da fórmula I e compreende todas as proporções dos estereoisômeros nas misturas. No caso, os compostos de fórmula I podem estar presente como E isômeros ou Z isômeros (ou isômeros cis ou isômeros trans) a invenção refere-se tanto a isômeros E puros quanto isômeros Z puros e à misturas E/Z em
5 todas as proporções. A invenção também compreende todas as formas tautoméricas dos compostos de fórmula I.

Diastereômeros, incluindo isômeros E/Z, podem ser separados nos isômeros individuais, por exemplo, por cromatografia. Racematos podem ser separados nos dois enantiômeros por métodos habituais, por exemplo, por cromatografia em fases quirais ou por resolução, por exemplo,
10 por cristalização de sais diastereoméricos obtidos com ácidos ou bases opticamente ativos. Compostos estereoquimicamente uniformes da fórmula I podem também ser obtidos empregando materiais de partida estereoquimicamente uniformes ou usando reações estereosseletivas.

Os compostos da fórmula I podem existir na forma de seus racematos, misturas racêmicas, enantiômeros puros, diastereômeros e misturas de diastereômeros também em suas formas tautoméricas. A presente invenção abrange todas estas formas isoméricas e tautoméricas dos compostos de fórmula I. Estas formas isoméricas podem ser obtidas por métodos conhecidos mesmo se não especificamente descritos em alguns casos.
20

Sais farmaceuticamente aceitáveis são, porque sua solubilidade em água é maior do que aquela dos compostos iniciais ou básicos, particularmente adequados por aplicações médicas. Estes sais devem ter um ânion ou cátion farmaceuticamente aceitável. Sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis adequados dos compostos da invenção são sais de ácidos inorgânicos tais como ácido hidrolórico, hidrobrômico, fosfórico, metafosfórico, nítrico e ácido sulfúrico, e de ácidos orgânicos tais como, por exemplo, ácido acético, benzenossulfônico, benzóico, cítrico, etanossulfônico, fumárico, glucônico, glicólico, isetiônico, láctico, lactobiônico, maléico, málico,
25 metanossulfônico, succínico, p-toluenossulfônico e tartárico. Sais básicos farmaceuticamente aceitáveis adequados são sais de amônio, sais de metal de álcali (tais como sais de sódio e potássio), sais de metal alcalino-terroso
30

(tal como sais de magnésio e cálcio), e sais de trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina ou etilenodiamina.

Sais com um ânion farmacologicamente inaceitável tais como, por exemplo, trifluoroacetato igualmente fazem parte da estrutura da invenção como intermediários úteis para a preparação ou purificação de sais farmacologicamente aceitáveis e/ou para uso em aplicações não terapêuticas, por exemplo, *em vitro*.

O termo "derivado fisiologicamente funcional" usado aqui refere-se a qualquer derivado fisiologicamente tolerado de um composto da fórmula I da invenção, por exemplo, um éster, que em administração a um mamífero tais como, por exemplo, um ser humano é capaz de formar (diretamente ou indiretamente) um composto da fórmula I ou um metabolito ativo deste.

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

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

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

25 USO

Esta invenção refere-se também ao uso de compostos de fórmula I e suas composições farmacêuticas como ligandos de PPAR. Os ligandos de PPAR da invenção são adequados como moduladores de atividade de PPAR.

30 Receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR) são fatores de transcrição que podem ser ativados por ligandos e pertencem à classe de receptores de hormônio nuclear. Existem três isoformas de

PPAR, PPARalfa, PPARgama e PPARdelta (idênticas à PPARbeta), que são codificadas por diferentes genes (Receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR): estrutura, mecanismos de ativação e funções diversas : Motojima K., Cell Struct Funct., 1993, 18(5), 267-77).

- 5 Em seres humanos, PPARgama existe em três variantes, PPARgama₁, gama₂, e gama₃, que são o resultado de uso alternativo de promotores e união de mRNA diferencial. PPARs diferenciais têm diferente distribuição de tecido e modulam diferentes funções fisiológicas. Os PPARs desempenham um papel chave em vários aspectos da regulação de um
- 10 grande número de genes, os produtos de cujos genes estão diretamente ou indiretamente crucialmente envolvidos em metabolismo de lipídeo e carboidrato. Desse modo, por exemplo, o receptor de PPARalfa desempenha uma importante parte na regulação de catabolismo de ácido graxo ou metabolismo de lipoproteína no fígado, enquanto o PPARgama
- 15 está crucialmente envolvido, por exemplo, na regulação de diferenciação de célula de adipose Além disso, entretanto, os PPARs estão também envolvidos na regulação de muitos outros processos fisiológicos, incluindo aqueles que não estão diretamente ligados com o metabolismo de carboidrato ou lipídeo. A atividade de PPARs diferenciais pode ser modulada
- 20 por vários ácidos graxos, derivados de ácido graxo e compostos sintéticos em extensões variáveis. Para revisões relevantes sobre as funções, efeitos fisiológicos e patofisiologia, vide: Berger, J. e outros, Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435; Wilson, T. e outros, J. Med. Chem., 2000, 43 (4), 527-550; Klierwer, S. e outros, Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63; Moller, D.E.
- 25 e Berger, J.P., Int J Obes Relat Metab Disord., 2003, 27 Supl. 3, 17-21; Ram, V.J., Drugs Today, 2003, 39(8),609-32).

Entre as três isoformas de PPAR as funções fisiológicas de PPARdelta permaneceram por muito tempo um enigma. O primeiro papel farmacológico proposto para PPARdelta foi a regulação de homeostase de

30 colesterol. Foi mostrado que o ligando de PPARdelta pouco seletivo L-165041 eleva o colesterol de plasma em um modelo de animal diabético (Berger J. e outros, J. Biol. Chem., 1999, 274, 6718-6725; Leibowitz M.D. e

outros, FEBS Lett., 2000, 473(3), 333-336). Em macacos resos resistentes à insulina, obesos, o ligando de PPARdelta potente e seletivo GW501516 eleva o colesterol HDL, diminui os níveis de colesterol LDL de plasma, triglicerídeos e insulina (Oliver, W. e outros, Proc. Natl. Acad. Sci., 2001, 98, 5306-5311). O agonista de PPARdelta / PPARalfa YM-16638 significativamente reduz os lipídeos de plasma em macacos resos e cinomolgos (Goto, S. e outros, Br. J. Pharm., 1996, 118, 174-178) e age de uma maneira similar em experiências clínicas de duas semanas em voluntários sadios (Shimokawa, T. e outros, Drug Dev. Res., 1996, 38, 86-92).

Publicações mais recentes ressaltam que o PPARdelta é um alvo importante para o tratamento de dislipidemia, resistência à insulina, diabetes tipo 2, aterosclerose e síndrome X (Wang, Y-X. e outro, Cell, 2003, 113, 159-170; Luquet, S. e outros, FASEB J., 2003, 17, 209-226; Tanaka, T. e outros, PNAS, 2003, 100, 15924-15929; Holst, D. e outros, BioChem. Biophys. Acta, 2003, 1633, 43-50; Dressel, U. e outros, Mol. Endocrin., 2003, 17, 2477-2493; Lee, C.H. e outros, Science, 2003, 302, 453-457).

Além de suas ações como um regulador do metabolismo de lipídeo, glicose e colesterol, o PPARdelta é conhecido desempenhar um papel no desenvolvimento embrionário, implante e formação óssea (Lim, H. E Dey, S.K., Trends Endocrinol Metab., 2000, 11(4), 137-42; Ding, N.Z. e outros, Mol Reprod Dev., 2003, 66(3), 218-24; Mano, H. e outros, J Biol Chem., 2000, 275(11), 8126-32).

Numerosas publicações demonstram que PPARdelta está iniciando a proliferação e diferenciação de ceratinócitos, o que ressalta seu papel em distúrbios da pele e cicatrização de ferimento (Di-Poi, N. e outros, J Esteróide Biochem Mol Biol., 2003, 85(2-5), 257-65; Tan, N.S. e outros, Am J Clin Dermatol., 2003, 4(8), 523-30; Wahli, W., Swiss Med Wkly., 2002, 132(7-8), 83-91).

PPARdelta parece ser significativamente expresso no CNS; entretanto muito de sua função neste contexto ainda permanece desconhecido. De interesse singular, entretanto, é a descoberta de que o PPARdelta foi expresso em oligodendrócitos de roedor, as maiores células produtoras de

lipídeo do CNS (J. Granneman, e outro, J. Neurosci. Res., 1998, 51, 563-573). Além disso, foi também descoberto que um agonista seletivo de PPARdelta foi descoberto significativamente aumentar a expressão de gene de mielina oligodendroglial e diâmetro da bainha de mielina em culturas de camundongo (I. Saluja e outros, Glia, 2001, 33, 194-204). Desse modo, os 5 ativadores de PPARdelta podem ser de uso para o tratamento de doenças de desmielinação e dismielinação. O uso de agonistas de receptor delta ativado por proliferador de peroxissoma para o tratamento de MS e outras doenças de desmielinação pode ser mostrado como descrito no 10 WO2005/097098.

Condições de desmielinação são manifestadas em perda de mielina - as camadas densas múltiplas de lipídeos e proteína que cobrem muitas fibras nervosas. Estas camadas são fornecidas por oligodendróglia no sistema nervoso central (CNS), e células Schwann no sistema nervoso 15 periférico (PNS). Em pacientes com condições de desmielinação, a desmielinação pode ser irreversível; ela é usualmente acompanhada ou seguida por degeneração axonal, e freqüentemente por degeneração celular. A desmielinação pode ocorrer como um resultado de dano neuronal ou dano à própria mielina - se devido à respostas imunes aberrantes, dano local, isquemia, 20 distúrbios metabólicos, agentes tóxicos, ou infecções virais (Prineas e McDonald, Desmielinação Diseases. Em Greenfield's Neuropathology, 6.sup.th ed. (Edward Arnold: Nova Iorque, 1997) 813-811, Beers e Berkow, eds., The Merck Manual of Diagnosis e Therapy, 17.sup.th ed. (Whitehouse Station, N.J.: Merck Research Laboratories, 1999) 1299, 1437, 1473-76, 1483).

25 A desmielinação central (desmielinação do CNS) ocorre em diversas condições, freqüentemente de etiologia incerta, que veio a ser conhecida como as doenças de desmielinação primária. Destas, a esclerose múltipla (MS) é a mais predominante. Outras doenças de desmielinação primária incluem adrenoleucodistrofia (ALD), adrenomieloneuropatia, Mielopatia vacuolar de AIDS, Mielopatia associada com HTLV, Atrofia ótica hereditária de Leber, leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML), papencefalite 30 esclerosante subaguda, Síndrome Guillian-Barre e paraparese espástico

tropical. Além disso, existem condições agudas em que a desmielinação pode ocorrer no CNS, por exemplo, encefalomielite disseminada aguda (ADEM) e encefalite viral aguda. Além disso, mielite transversa aguda, uma síndrome em que uma transecção do cordão espinhal aguda de causa desconhecida afeta tanto a substância cinzenta quanto a branca em um ou mais segmentos torácicos adjacentes, pode também resultar em desmielinação. Além disso, distúrbios em que as células gliais formadoras de mielina são danificadas incluindo danos do cordão espinhal, neuropatias e dano de nervo.

10 A presente invenção refere-se a compostos de fórmula I adequados para modular a atividade de PPARs, especialmente a atividade de PPARdelta e PPARalfa. dependendo do perfil de modulação, os compostos de fórmula I são adequados para o tratamento, controle e profilaxia das indicações descritas a seguir, e para diversas outras aplicações farmacêuticas

15 ligadas a elas (vide, por exemplo, Berger, J., e outros, Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435; Wilson, T. e outros, J. Med. Chem., 2000, 43(4), 527-550; Kliewer, S. e outros, Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63; Fruchart, J.C. e outros, 2001, Pharmacological Research, 44(5), 345-52; Kersten, S. e outros, Nature, 2000, 405, 421-424; Torra, I.P. e outros, Curr Opin Lipidol, 2001,12, 245-254).

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

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

25 - Distúrbios em que a resistência à insulina está envolvida

2. Diabetes melito, especialmente diabetes tipo 2, incluindo a prevenção das seqüelas associadas com ela.

ASPECTOS PARTICULARES NESTE CONTEXTO SÃO

- hiperglicemia,
- 30 - melhora em resistência à insulina,
- melhora em tolerância à glicose,
- proteção das células β pancreáticas

- prevenção de distúrbios macro- e microvasculares

3. Dislipidemiase suas seqüelas tais como, por exemplo, aterosclerose, doença cardíaca coronariana, distúrbios cerebrovasculares etc; especialmente aqueles, (porém não restrito a eles) que são

5 caracterizados por um ou mais dos seguintes fatores:

- concentrações elevadas de triglicerídeo de plasma, concentrações elevadas de triglicerídeo de plasma posprandial,
- baixas concentrações de colesterol HDL
- baixas concentrações de lipoproteína ApoA
- 10 - concentrações elevadas de colesterol LDL
- pequenas partículas de colesterol LDL densas
- concentrações elevadas de lipoproteína ApoB

4. Várias outras condições que podem estar associadas com a síndrome metabólica, tais como:

- 15 - obesidade (excesso de peso), incluindo obesidade central
- trombozes, estados hipercoaguláveis e protrombóticos (arterial e venoso)
- pressão sanguínea alta
- insuficiência cardíaca tais como, por exemplo, (porém não
- 20 restrita a elas), após infarto do miocárdio, doença cardíaca hipertensiva ou cardiomiopatia

5. Distúrbios ou condições em que reações inflamatórias estão envolvidas:

- aterosclerose tais como, por exemplo, (porém não restrita a
- 25 elas), esclerose coronariana incluindo angina pectoris ou infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral
- restenose vascular ou reoclusão
- doenças do intestino inflamatórias crônicas tais como, por exemplo, Doença de Crohn e colite ulcerativa
- 30 - asma
- lúpus eritematoso (LE) ou distúrbios reumáticos inflamatórios tais como, por exemplo, artrite reumatóide

- outros estados inflamatórios

6. Distúrbios de ciclo celular ou processos de diferenciação celular:

- 5
- tumores celulares de adipose
 - carcinomas lipomatosos tais como, por exemplo, lipossarcomas
 - tumores sólidos e neoplasmas tais como, por exemplo, (porém não restrita a elas), carcinomas do trato gastrointestinal, do fígado, do trato biliar e do pâncreas, tumores endócrinos, carcinomas dos pulmões, dos rins e do trato urinário, do trato genital, carcinomas da próstata etc.

- 10
- distúrbios mieloproliferativos agudos e crônicos e linfomas
 - angiogênese

7. Desmielinação e outros distúrbios neurodegenerativos dos sistemas nervosos central e periférico incluindo:

- 15
- Doença de Alzheimer
 - esclerose múltipla
 - Doença de Parkinson
 - adrenoleucodistrofia (ALD)
 - adrenomieloneuropatia
 - Mielopatia vacuolar de AIDS
- 20
- Mielopatia associada com HTLV
 - Atrofia ótica hereditária de Leber
 - leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML)
 - papencefalite esclerosante subaguda
 - Síndrome Guillian-Barre
- 25
- paraparese espástica tropical
 - encefalomielite disseminada aguda (ADEM)
 - encefalite viral aguda
 - mielite transversa aguda
 - trauma do cordão espinhal e cerebral
- 30
- Doença Charcot-Marie-Tooth

8. Distúrbios da pele e/ou distúrbios de processos de cicatrização de ferimento:

- dermatoses eritemato-escamosas tais como, por exemplo, psoríase

- acne vulgar

- outros distúrbios da pele e condições dermatológicas que são

5 moduladas por PPAR

- eczemas e neurodermatite

- dermatite tais como, por exemplo, dermatite seborréica ou fotodermatite

- ceratite e ceratoses tais como, por exemplo, ceratoses seborréicas, ceratoses senís, ceratose actínica, ceratoses foto-induzidas ou ceratose folicular

- quelóides e profilaxia de quelóide

- verrugas, incluindo condilomata ou condilomata acuminata

- infecções por papiloma humano viral (HPV) tais como, por exemplo, papiloma venéreo, verrugas virais tais como, por exemplo, molusco contagioso, leucoplaquia

- dermatoses papulares tais como, por exemplo, Líquen plano

- câncer de pele tais como, por exemplo, carcinomas de célula basal, melanomas ou linfomas de célula T cutânea

20 - tumores epidérmicos benignos localizados tais como, por exemplo, ceratoderma, naevi epidérmico

- eritemas pérnios

- cicatrização de ferimento

9. Outros distúrbios

25 - pressão sangüínea alta

- pancreatite

- síndrome X

- síndrome de ovário policístico (PCOS)

- asma

30 - osteoartrite

- lúpus eritematoso (LE) ou distúrbios reumáticos inflamatórios tais como, por exemplo, artrite reumatóide

- vasculite
- emaciação (caquexia)
- gota
- síndrome de isquemia/reperfusão
- 5 - síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS)

FORMULAÇÕES

A quantidade de um composto de fórmula I necessária para obter o efeito biológico desejado depende de diversos fatores, por exemplo, o composto específico escolhido, o uso pretendido, o modo de administração e a condição clínica do paciente. A dose diária é geralmente na faixa de 0,001 mg a 100 mg (tipicamente de 0,01 mg a 50 mg) por dia e por quilograma de peso corporal, por exemplo, 0,1-10 mg/kg/dia. Uma dose intravenosa pode ser, por exemplo, na faixa de 0,001 mg a 1,0 mg/kg, que pode adequadamente ser administrada como infusão de 10 ng a 100 ng por quilograma e por minuto. Soluções de infusão adequadas para estes propósitos podem conter, por exemplo, de 0,1 ng a 10 mg, tipicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Doses adequadas podem conter, por exemplo, de 1 mg a 10 g de do ingrediente ativo. Desse modo, ampolas para injeções podem conter, por exemplo, de 1 mg a 100 mg, e formulações de dose única que podem ser administradas oralmente, tais como, por exemplo, cápsulas ou comprimidos, podem conter, por exemplo, de 0,05 a 1000 mg, tipicamente de 0,5 a 600 mg. Para a terapia das condições acima mencionadas, os compostos de fórmula I podem ser usados como o composto propriamente dito, porém eles são preferivelmente na forma de uma composição farmacêutica com um veículo aceitável. O veículo deve, de fato, ser aceitável no sentido de que ele é compatível com os outros ingredientes da composição e não é nocivo para a saúde do paciente. O veículo pode ser um sólido ou um líquido ou ambos e é preferivelmente formulado com o composto como uma dose única, por exemplo, como um comprimido, que pode conter de 0,05% a 95% em peso do ingrediente ativo. Outras substâncias farmacologicamente ativas podem igualmente estar presente, incluindo outros compostos de fórmula I. As composições farmacêuticas da invenção podem ser produzidas por um dos mé-

todos farmacêuticos conhecidos, que essencialmente consiste em misturar os ingredientes com portadores e/ou excipientes farmacologicamente aceitáveis.

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

Preparações farmacêuticas adequadas para administração oral podem ser na forma de unidades separadas tais como, por exemplo, cápsulas, "cachets", comprimidos chupáveis ou comprimidos, cada dos quais contém uma quantidade definida do composto de fórmula I; como pós ou grânulos, como solução ou suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso; ou como uma emulsão de óleo-em-água ou água-em-óleo. Estas composições podem, como já mencionado, ser preparadas por qualquer método farmacêutico adequado que inclui uma etapa em que o ingrediente ativo e o portador (que pode consistir em um ou mais ingredientes adicionais) são trazidos em contato. As composições são geralmente produzidas por mistura uniforme e homogênea do ingrediente ativo com um líquido e/ou portador sólido finamente dividido, após o que o produto é modelado se necessário. Desse modo, por exemplo, um comprimido pode ser produzido prensando-se ou moldando-se um pó ou grânulos do composto, onde apropriado com um ou mais ingredientes adicionais. Comprimidos prensados podem ser produzidos por tabletagem do composto em forma de fluxo livre tal como, por exemplo, um pó ou grânulos, onde apropriado misturados com um aglutinante, desli-

zante, diluente inerte e/ou um (ou mais) agente(s) tensoativos/de dispersão em uma máquina adequada. Comprimidos moldados podem ser produzidos por moldagem do composto, que é na forma de pó e é umedecido com um diluente líquido inerte, em uma máquina adequada.

5 Composições farmacêuticas que são adequadas para administração peroral (sublingual) compreendem comprimidos chupáveis que contêm um composto de fórmula I com um aromatizante, normalmente sacarose e goma arábica ou tragacanto, e pastilhas que compreendem o composto em uma base inerte tal como gelatina e glicerol ou sacarose e goma arábica.

10 Composições farmacêuticas adequadas para administração parenteral compreendem preferivelmente preparações aquosas estéreis de um composto de fórmula I, que são preferivelmente isotônicas com o sangue do receptor pretendido. Estas preparações são preferivelmente administradas intravenosamente, embora a administração possa também ocorrer por injeção subcutânea, intramuscular ou intradérmica. Estas preparações podem preferivelmente ser produzidas misturando-se o composto com água e tornando a solução resultante estéril e isotônica com o sangue. Composições injetáveis da invenção geralmente contêm de 0,1 a 5% em peso do composto ativo .

20 Composições farmacêuticas adequadas para administração retal são preferivelmente na forma de supositórios de dose única. Estes podem ser produzidos misturando-se um composto da fórmula I com um ou mais portadores sólidos convencionais, por exemplo, manteiga de cacau, e modelando a mistura resultante.

25 Composições farmacêuticas adequadas para uso tópico sobre a pele são preferivelmente na forma de ungüento, creme, loção, pasta, spray, aerossol ou óleo. Portadores que podem ser usados são petrolato, lanolina, polietileno glicóis, álcoois e combinações de duas ou mais destas substâncias. O ingrediente ativo está geralmente presente em uma concentração de 30 0,1 a 15% em peso da composição , por exemplo, de 0,5 a 2%.

Administração transdérmica é também possível. Composições farmacêuticas adequadas para usos transdérmicos podem ser na forma de

emplastos simples que são adequados para contato íntimo a longo prazo com a epiderme do paciente. Tais emplastos adequadamente contêm o ingrediente ativo em uma solução aquosa que é tamponada onde apropriado, dissolvida e/ou dispersa em um adesivo ou dispersa em um polímero. Uma
 5 concentração de ingrediente ativo adequada é de cerca de 1% a 35%, preferivelmente cerca de 3% a 15%. Uma possibilidade particular é para o ingrediente ativo a ser liberado por eletrotransporte ou iontoforese como descrito, por exemplo, em *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986).

Os compostos da fórmula I são distingüidos por efeitos favoráveis sobre distúrbios metabólicos. Eles de modo benéfico influenciam o metabolismo de lipídeo e açúcar, em particular eles reduzem o nível de triglicé-
 10 rídeo e são adequados para a prevenção e tratamento de diabetes tipo II e aterosclerose e as diversas seqüelas destas.

COMBINAÇÕES COM OUTROS MEDICAMENTOS

Os compostos da invenção podem ser administrados sozinhos ou em combinação com uma ou mais outras substâncias farmacologicamente ativas. Em particular, os compostos da invenção podem ser administrados em combinação com ingredientes ativos tendo uma ação farmacológica similar. Por exemplo, eles podem ser administrados em combinação com ingre-
 15 dientes ativos que têm efeitos favoráveis sobre distúrbios metabólicos ou distúrbios freqüentemente associados com eles.
 20

EXEMPLOS DE TAIS MEDICAMENTOS SÃO

1. medicamentos que reduzem a glicose sangüínea, antidiabéticos ,
- 25 2. ingredientes ativos para o tratamento de dislipidemias,
3. medicamentos antiateroscleróticos,
4. agentes antiobesidade,
5. ingredientes ativos antiinflamatórios
6. ingredientes ativos para o tratamento de tumores malignos
- 30 7. ingredientes ativos antitrombóticos
8. ingredientes ativos para o tratamento de pressão sangüínea alta

9. ingredientes ativos para o tratamento de insuficiência cardíaca e

10. ingredientes ativos para o tratamento e/ou prevenção de complicações causadas por diabetes ou associadas com diabetes.

5 11. ingredientes ativos para o tratamento de doenças neurodegenerativas

12. ingredientes ativos para o tratamento de distúrbios do sistema nervoso central

10 13. ingredientes ativos para o tratamento de adição de droga, nicotina e álcool

14. analgésicos

Eles podem ser combinados com os compostos da invenção da fórmula I em particular para um realce sinérgico de atividade. A administração da combinação de ingrediente ativo pode ocorrer ou por administração separada dos ingredientes ativos ao paciente ou na forma de produtos de combinação em que uma pluralidade de ingredientes ativos está presente em uma preparação farmacêutica.

Outros ingredientes ativos particularmente adequados para as preparações de combinação são:

20 todos os antidiabéticos mencionados na Rote Liste 2006, Capítulo 12; todos os agentes de viscosidade/suppressores de apetite mencionados na Rote Liste 2006, Capítulo 1; todos os agentes de redução de lipídeo mencionados na Rote Liste 2006, Capítulo 58. Eles podem ser combinados com o composto da fórmula I de acordo com a invenção em particular para

25 um realce sinérgico de atividade. A combinação de composto ativo pode ser administrada ou por administração separada dos compostos ativos ao paciente ou na forma de preparações de combinação em que uma pluralidade de compostos ativos está presente em preparação de produto farmacêutico. A maioria dos compostos ativos listados abaixo é descrita em USP Dictionary

30 of USAN e International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001.

Antidiabéticos incluem insulina e derivados de insulina, tais como, por exemplo, Lantus® (vide www.lantus.com) ou HMR 1964 ou aqueles

descritos no WO2005005477 (Novo Nordisk), insulinas de rápida ação (vide US 6,221,633), insulinas inaláveis, tais como, por exemplo, Exubera[®] ou insulinas orais, tais como, por exemplo, IN-105 (Nobex) ou Oral-lyn[®] (Genex Biotechnology), GLP-1 derivativos, tais como, por exemplo, Exenatide, Liraglutide ou aqueles descritos no WO 98/08871 ou WO2005027978 por Novo Nordisk A/S, em WO 01/04156 por Zealand ou em WO 00/34331 por Beaufour-Ipsen, acetato de pramlintida (Symlin; Amilin Pharmaceuticals), e também ingredientes ativos hipoglicêmicos oralmente eficazes.

OS COMPOSTOS ATIVOS PREFERIVELMENTE INCLUEM

- 10 sulfoniluréias,
- biguanidinas,
- meglitinidas,
- oxadiazolidinadionas,
- tiazolidinadionas,
- 15 inibidores de glicosidase,
- inibidores de glicogênio fosforilase ,
- antagonistas de glucagon,
- ativadores de glucocinase,
- inibidores de fructose-1,6-bisfosfatase,
- 20 moduladores do transportador de glicose 4 (GLUT4),
- inibidores de glutamina:fructose-6-fosfato amidotransferase (GFAT),
- Agonistas de GLP-1,
- abridores de canal de potássio, tais como, por exemplo, aqueles
- 25 descritos no WO 97/26265 e WO 99/03861 por Novo Nordisk A/S,
- inibidores de dipeptidilpeptidase IV (DPP-IV),
- sensibilizantes de insulina,
- inibidores de enzimas de fígado envolvidas na estimulação de gliconeogênese e/ou glicogenólise,
- 30 moduladores de captação de glicose, transporte de glicose e nova reabsorção de glicose,
- inibidores de 11 β -HSD1,

inibidores de proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B),
moduladores do cotransportador 1 ou 2 de sódio/glicose (S-GLT1, SGLT2),

5 compostos que alteram o metabolismo de lipídeo, tal como ingredientes ativos anti-hiperlipidêmicos e ingredientes ativos antilipidêmicos, compostos que reduzem a ingestão de alimento ou absorção de alimento,

compostos que aumentam a termogênese,
Moduladores de PPAR e RXR e
10 ingredientes ativos que agem sobre o canal de potássio dependente de ATP das células beta.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de HMGCoA redutase, tal como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina ou L-659699.
15

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de reabsorção de colesterol, tais como, por exemplo, ezetimibe, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (fosfato de ascorbila de campesterol/sitostanol; Forbes Medi-Tech, WO2005042692),
20 MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497) ou com compostos como descritos em WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), WO2005062824 (Merck & Co.) ou WO2005061451 e WO2005061452 (AstraZeneca AB).

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um agonista de PPAR γ , tal como, por exemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570, R-483 ou CS-011 (rivoglitazona).
25

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um agonista de PPAR alfa, tais como, por exemplo, GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101 ou DRF-10945.

30 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um agonista de PPAR alfa/gama misto, tais como, por exemplo, muraglitazar, tesaglitazar, naveglitazar, LY-510929,

ONO-5129, E-3030 ou como descrito em WO00/64888, WO00/64876, WO03/020269, WO2004075891, WO2004076402, WO2004075815, WO2004076447, WO2004076428, WO2004076401, WO2004076426, WO2004076427, WO2006018118, WO2006018115, e WO2006018116 ou
5 em J.P. Berger e outros, TRENDS em Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um agonista de PPAR delta, tal como, por exemplo, GW-501516 ou como descrito em WO2005097762,
10 WO2005097786, WO2005097763, e WO2006029699.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com metaglidase ou com MBX-2044 ou outros agonistas/antagonistas de PPAR gama parciais.

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

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de MTP, tal como, por exemplo, implitapida, BMS-201038, R-103757 ou aqueles descritos no
20 WO2005085226.

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

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é
25 administrado em combinação com um inibidor de reabsorção de ácido biliar (vide, por exemplo, US 6,245,744, US 6,221,897 ou WO00/61568), tais como, por exemplo, HMR 1741 ou aqueles descritos no DE 10 2005 033099,1 e DE 10 2005 033100,9.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é
30 administrado em combinação com um absorvente de ácido biliar polimérico, tais como, por exemplo, colestiramina ou colesevelam.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é

administrado em combinação com um indutor de receptor de LDL (vide US 6,342,512), tais como, por exemplo, HMR1171, HMR1586 ou aqueles descritos no WO2005097738.

5 Em uma modalidade, o composto da fórmula I é administrado em combinação com Omacor® (ácidos graxos de ômega-3; ésteres de etila altamente concentrados de ácido eicosapentaenóico e ácido docosaexaenóico).

10 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de ACAT, tal como, por exemplo, avasimibe.

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

15 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com uma vitamina, tais como, por exemplo, vitamina B6 ou vitamina B12.

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

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

25 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de esqualeno sintetase, tais como, por exemplo, BMS-188494 ou como descrito em WO2005077907.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um antagonista de lipoproteína(s), tais como, por exemplo, gemcabene (CI-1027).

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

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é

administrado em combinação com um inibidor de lipase, tal como, por exemplo, orlistat ou cetilistat (ATL-962).

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com insulina.

5 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com uma sulfoniluréia, tal como, por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida ou glimepirida.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com a biguanida, tais como, por exemplo, metformina.

Em outra modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com a meglitinida, tais como, por exemplo, repaglinida ou nateglinida.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com a tiazolidinadiona, tais como, por exemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona ou os compostos descritos em WO 97/41097 por Dr. Reddy's Research Foundation, em particular 5-[[4-[(3,4-diidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona.

20 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de alfa-glicosidase, tal como, por exemplo, miglitol ou acarbose.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um ingrediente ativo que age sobre o canal de potássio dependente de ATP das células beta, tais como, por exemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida ou repaglinida.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com mais do que um dos compostos acima mencionados, 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 modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de glicogênio fosforilase, tal como, por exemplo, PSN-357 ou FR-258900 ou aqueles descritos no WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31 ou WO2005067932.

- 5 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com antagonistas de receptor de glucagon, tais como, por exemplo, A-770077, NNC-25-2504 ou tal como em WO2004100875 ou WO2005065680.

- Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é
10 administrado em combinação com ativadores de glicocinase, tais como, por exemplo, RO-4389620, LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 ou aqueles descritos, por exemplo, por Prosidion em WO2004072031, WO2004072066, WO 05103021 ou WO 06016178, por Roche em WO 00058293, WO 00183465, WO 00183478, WO 00185706,
15 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, WO03097824, WO 04081001, WO
20 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 modalidade da invenção, o composto da fórmula I é
25 administrado em combinação com um inibidor de gliconeogênese, tal como, por exemplo, FR-225654.

 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores de fructose-1,6-bisfosfatase (FBPase), tais como, por exemplo, CS-917.

- 30 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com moduladores do transportador de glicose 4 (GLUT4), tais como, por exemplo, KST-48 (D.-O. Lee e outro: Arzneim.-

Forsch. Drug Res. 54 (12), 835 (2004)).

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores de glutamina:fructose-6-fosfato amidotransferase (GFAT), como descrito, por exemplo, em WO2004101528.

5 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores de dipeptidilpeptidase IV (DPP-IV), tais como, por exemplo, vildagliptin (LAF-237), sitagliptin (MK-0431), saxagliptin ((BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X ou como descrito em
10 WO2003074500, WO2003106456, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, 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 modalidade da invenção, o composto da fórmula I é
15 administrado em combinação com inibidores de 11-beta-hidroxiesteróide desidrogenase-1 (11 β -HSD1), tais como, por exemplo, BVT-2733 ou aqueles descritos, por exemplo, em WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983,
20 WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877 ou WO2005097759.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é
25 administrado em combinação com inibidores de proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B), como descrito, por exemplo, em WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/ ou DE 10 2004 060542,4.

30 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com moduladores do cotransportador 1 ou 2 de sódio/glicose (SGLT1, SGLT2), tais como, por exemplo, KGA-2727, T-

1095 e SGL-0010 ou como descrito, por exemplo, em WO2004007517, WO200452903, WO200452902, WO2005121161, WO2005085237, JP2004359630 ou por A. L. Handlon em Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540.

- 5 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores de lipase sensível a hormônio(HSL), tal como aqueles descritos, por exemplo, em WO01/17981, WO01/66531, WO2004035550, WO2005073199 ou WO03/051842.

- 10 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores de acetil-CoA carboxilase (ACC) tal como aqueles descritos, por exemplo, em WO199946262, WO200372197, WO2003072197 ou WO2005044814.

- 15 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de fosfoenolpiruvato carboxi- cinase (PEPCK), tal como aqueles descritos, por exemplo, em WO2004074288.

- 20 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de glicogênio sintase cinase-3 beta (GSK-3 beta), tal como aqueles descritos, por exemplo, em US2005222220, WO2004046117, WO2005085230, WO2005111018, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 ou WO2004046117.

- 25 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um inibidor de proteína cinase C beta (PKC beta), tal como, por exemplo, ruboxistaurina.

- 30 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com um antagonista de receptor de endoteli- na-A, tal como, por exemplo, avosentan (SPP-301).

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores de "I-kapaB cinase" (Inibidores

de IKK), tais como aqueles descritos, por exemplo, em WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553 ou WO2005097129.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com moduladores do receptor de glicocorticóide como descrito, por exemplo, em WO2005090336.

Em uma outra modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com moduladores de CART (vide "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety e gastric emptying em mice" Asakawa, A. e outro: Hormone e Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);

Antagonistas de NPY tais como, por exemplo, hidrocloreto de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]cicloexilmetil}naftaleno-1-sulfonamida (CGP 71683A);

peptídeo YY 3-36 (PYY3-36) ou compostos análogos, tais como, por exemplo, CJC-1682 (PYY3-36 conjugado com albumina de soro humano por meio de Cys34), CJC-1643 (derivado de PYY3-36 que conjuga-se *in vivo* à albumina de soro) ou aqueles descritos no WO2005080424;

antagonistas de receptor 1 de canabinóide, tais como, por exemplo, rimonabant, SR147778 ou aqueles descritos, por exemplo, em EP 0656354, WO 00/15609, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6.509.367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456,

WO2005063761-62, WO2005061509 ou WO2005077897;

Agonistas MC4 (por exemplo, [2-(3a-benzil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexaidro-pirazol[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-1-amino-1,2,3,4-tetraidro-naftaleno-2-carboxamida; (WO 01/91752)) ou
 5 LB53280, LB53279, LB53278 ou THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 ou aqueles descritos no WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201,
 10 WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076, WO2004072077 ou WO2006024390;

antagonistas de receptor de orexina (por exemplo, cloridrato de
 15 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-iluréia (SB-334867-A) ou aqueles descritos, por exemplo, em WO200196302, WO200185693, WO2004085403 ou WO2005075458);

agonistas de receptor de histamina H3 (por exemplo, sal de ácido oxálico de 3-cicloexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetraidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona (WO 00/63208) ou aqueles descritos no WO200064884,
 20 WO2005082893);

Antagonistas de CRF (por exemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triazafluoren-4-il]dipropilamina (WO 00/66585));

Antagonistas de CRF BP (por exemplo, urocortina);
 25 agonistas de urocortina;

agonistas β 3 (tal como, por exemplo, cloridrato de 1-(4-cloro-3-metanossulfonilmetilfenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-ilóxi)etilamino]etanol (WO 01/83451));

Agonistas de MSH (hormônio estimulador de melanócito);

30 Antagonistas de receptor de MCH (hormônio de concentração de melanina) (tal como, por exemplo, NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 ou aqueles compostos descritos no

WO2003/15769, WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438,
 WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898,
 WO2005070925, WO2006018280, WO2006018279, WO2004039780,
 WO2003033476, WO2002006245, WO2002002744, WO2003004027 ou
 5 FR2868780);

Agonistas de CCK-A (tal como, por exemplo, sal de ácido trifluo-
 roacético de ácido, {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-5-(2-cicloexiletil)-tiazol-2-
 ilcarbamoil]-5,7-dimetilindol-1-il}acético (WO 99/15525), SR-146131 (WO
 0244150) ou SSR-125180);

10 inibidores de recaptação de serotonina (por exemplo, dexfenflu-
 ramina);

compostos mistos de serotonina e noradrenérgicos (por exem-
 plo, WO 00/71549);

agonistas de receptor de 5-HT, por exemplo, sal de ácido oxáli-
 15 co de 1-(3-etilbenzofuran-7-il)piperazina (WO 01/09111);

agonistas de receptor de 5-HT_{2C} (tal como, por exemplo, APD-
 356, BVT-933 ou aqueles descritos no WO200077010, WO20077001-02,
 WO2005019180, WO2003064423, WO200242304 ou WO2005082859);

20 antagonistas de receptor de 5-HT₆, tal como descrito, por e-
 xemplo, em WO2005058858;

agonistas de receptor de bombesina (Agonistas de BRS-3);

antagonistas de receptor de galanina;

hormônio de crescimento (por exemplo, hormônio de crescimen-
 to humano ou AOD-9604);

25 compostos de liberação de hormônio de crescimento (terc-butil
 6-benzilóxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-
 carboxilato (WO 01/85695));

antagonistas de receptor de secretagogo de hormônio de cres-
 cimento (antagonistas de grelina) tais como, por exemplo, A-778193 ou a-
 30 queles descritos no WO2005030734;

Antagonistas de TRH (vide, por exemplo, EP 0 462 884);

moduladores de proteína de desacoplamento 2 ou 3;

agonistas de leptina (vide por exemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Agonistas de leptina como um método potencial para o tratamento de obesidade. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);

5 Agonistas de DA (bromocriptina ou Doprexina);
 inibidores de lipase/amilase (como descrito, por exemplo, em WO 00/40569);

 inibidores de diacilglicerol O-aciltransferases (DGATs) tal como descrito, por exemplo, em US2004/0224997, WO2004094618,
10 WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492 ou WO2005013907;

 inibidores de sintase de ácido graxo (FAS) tal como, por exemplo, C75 ou aqueles descritos no WO2004005277;

 oxintomodulina;
15 oleoil-estrona
 ou agonistas de receptor de hormônio da tireóide, tal como, por exemplo, KB-2115 ou aqueles descritos no WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421 ou WO2005092316.

 Em uma modalidade da invenção, o outro ingrediente ativo é a
20 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 modalidade da invenção, o outro ingrediente ativo é
25 dexamfetamina ou amfetamina.

 Em uma modalidade da invenção, o outro ingrediente ativo é Fenfluramina ou dexfenfluramina.

 Em outra modalidade da invenção, o outro ingrediente ativo é sibutramina.

30 Em uma modalidade da invenção, o outro ingrediente ativo é mazindol ou fentermina.

 Em uma modalidade, os compostos da fórmula I são adminis-

trados em combinação com agentes de volume, preferivelmente agentes de volume insolúveis (vide, por exemplo, alfarroba/Caromax[®] (Zunft H J; e outro, Preparação de polpa de alfarroba para o tratamento de hipercolesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (Setembro-Outubro de 2001), 18(5), 230-6). Caromax é um produto contendo alfarroba de Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main). Combinação com Caromax[®] é possível em uma preparação ou por administração separada de compostos de fórmula I e Caromax[®]. Caromax[®] pode neste contexto também ser administrado na forma de produtos alimentares tais como, por exemplo, em produtos de padaria ou barras de cereais.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com Inibidores de PDE (fosfodiesterase), como descrito, por exemplo, em WO2003/077949 ou WO2005012485.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com Agonistas de NAR-1 (receptor de ácido nicotínico) como descrito, por exemplo, em WO2004094429.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com Agonistas de CB2 (receptor de canabinoide) como descrito, por exemplo, em US2005/143448.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com agonistas de histamina 1 como descrito, por exemplo, em WO2005101979.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com bupropion, como descrito em WO2006017504.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com antagonistas de opióide como descrito, por exemplo, em WO2005107806 ou WO2004094429.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores de endopeptidase neutra como descrito, por exemplo, em WO200202513, WO2002/06492, WO

2002040008, WO2002040022 ou WO2002047670.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores de NPY (neuropeptídeo Y) como descrito, por exemplo, em WO2002047670.

- 5 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com inibidores de permuta de sódio/hidrogênio como descrito, por exemplo, em WO2003092694.

- Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com moduladores do receptor de glicocorticóide como descrito, por exemplo, em WO2005090336.
- 10

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com agonistas de receptor de nicotina como descrito, por exemplo, em WO2004094429.

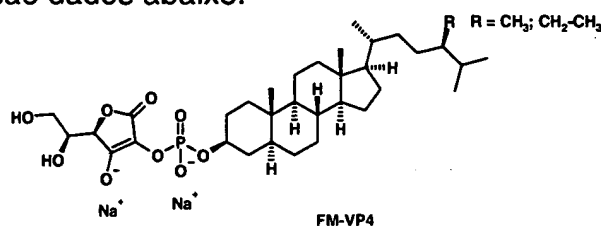
- Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com NRI₅ (inibidores de recaptação de norepinefrina) como descrito, por exemplo, em WO2002053140.
- 15

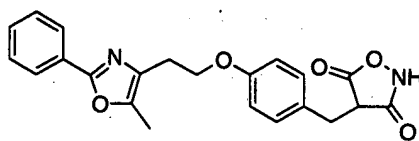
Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com MOA (E-beta-metoxiacrilato), tais como, por exemplo, segelina, ou como descrito, por exemplo, em WO2002053140.

- 20 Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula I é administrado em combinação com ingredientes ativos antitrombóticos, tais como, por exemplo, clopidogrel.

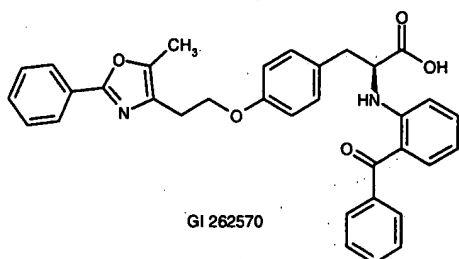
- Deve ser entendido que cada combinação adequada dos compostos de acordo com a invenção com um ou mais dos compostos mencionados acima e opcionalmente uma ou mais outras substâncias farmacologicamente ativas deve ser incluída no escopo da presente invenção.
- 25

As fórmulas para alguns dos códigos de desenvolvimento mencionados acima são dados abaixo.

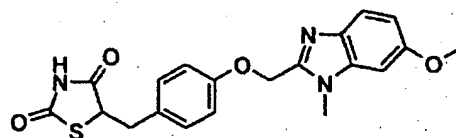
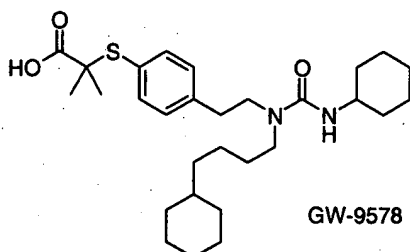




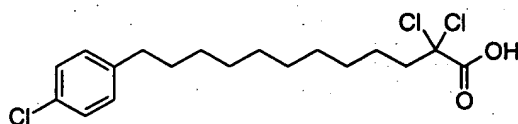
JTT-501



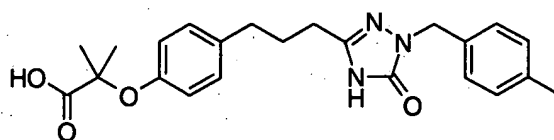
GI 262570

CS-011
Rivoglitazone

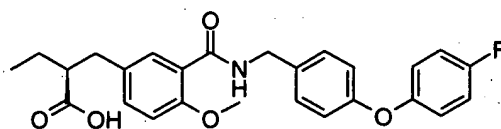
GW-9578



K-111

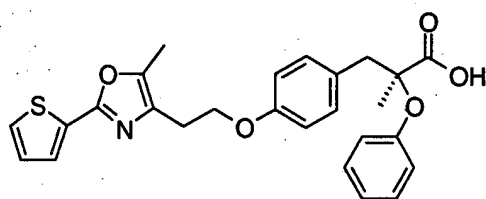


LY-674

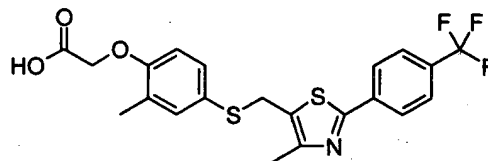


KRP-101

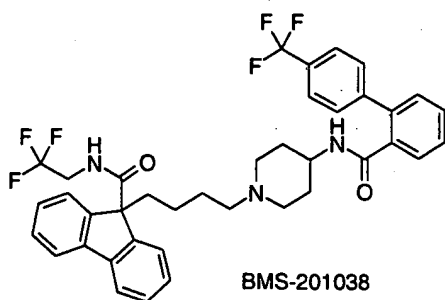
5



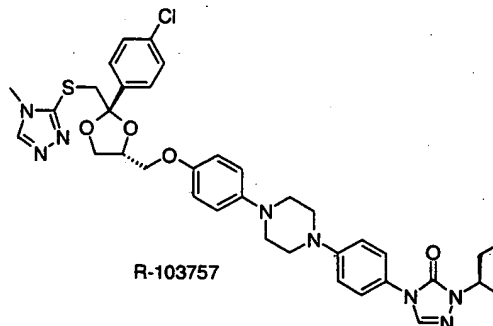
LY-510929



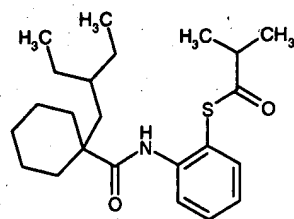
GW-501516



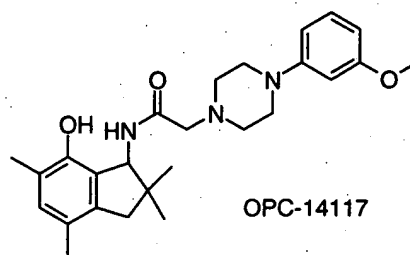
BMS-201038



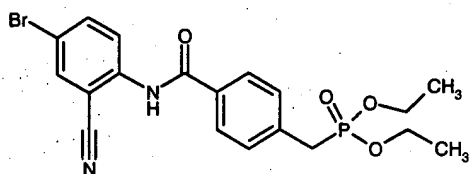
R-103757



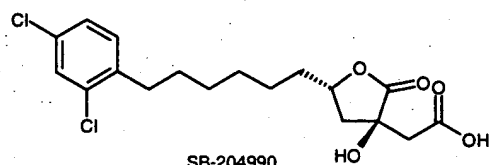
JTT-705



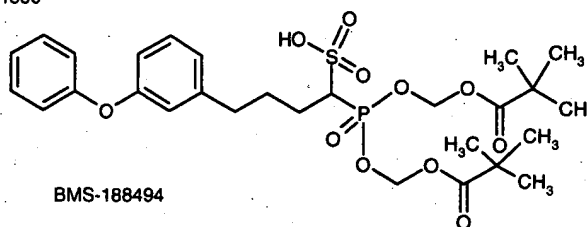
OPC-14117



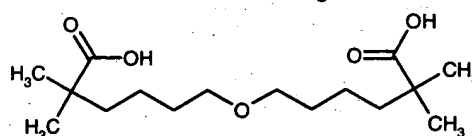
NO-1886



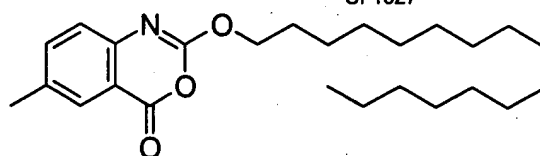
SB-204990



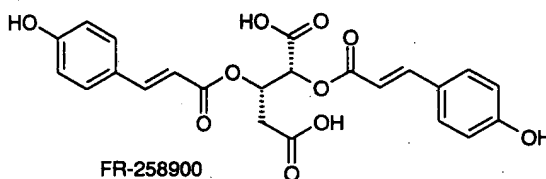
BMS-188494



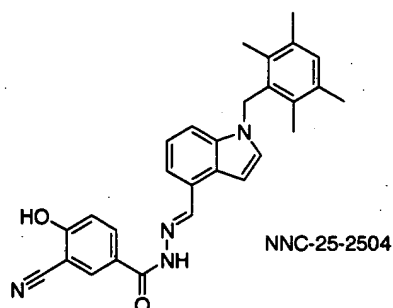
CI-1027



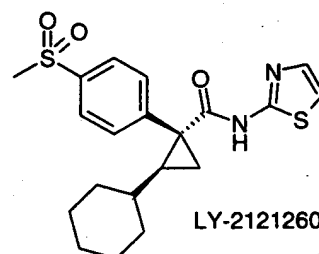
ATL-962



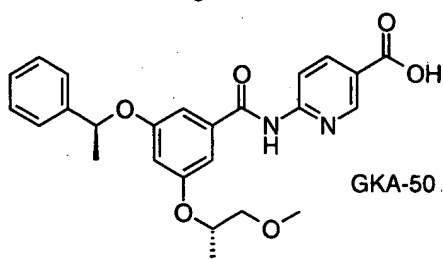
FR-258900



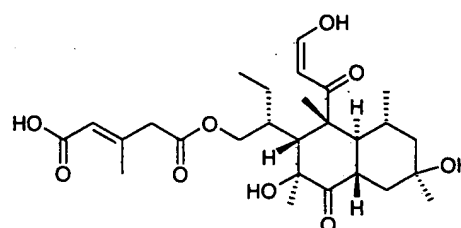
NNC-25-2504



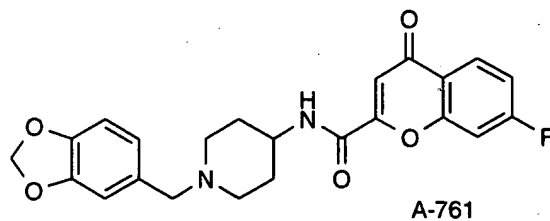
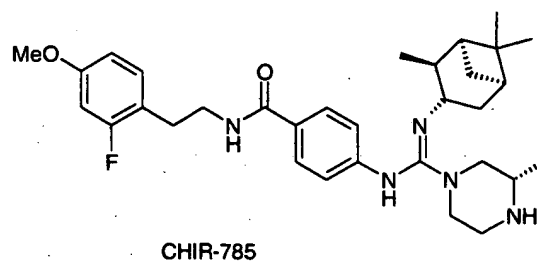
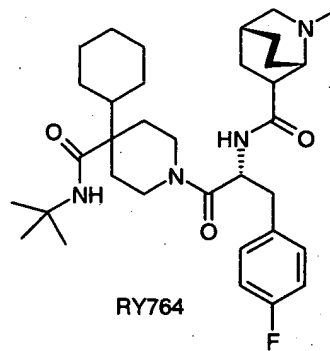
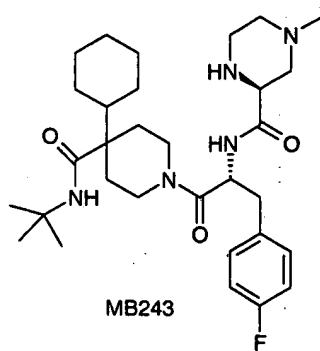
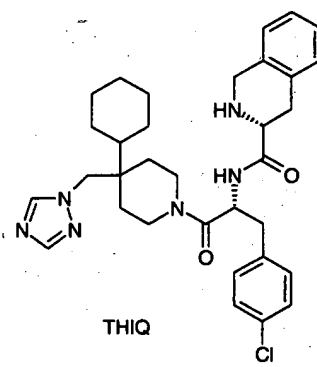
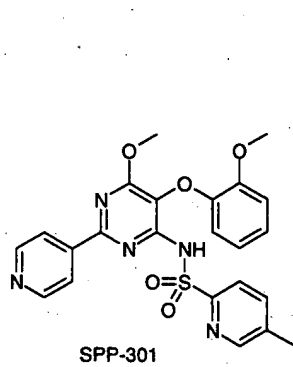
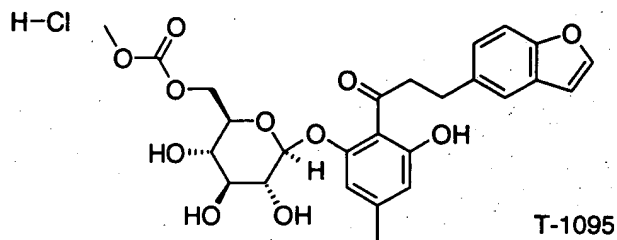
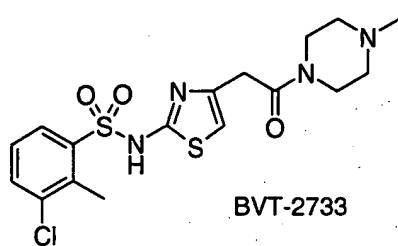
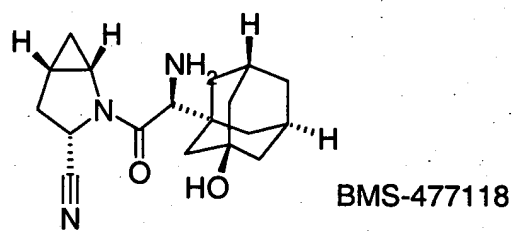
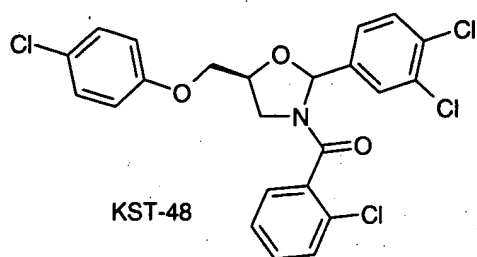
LY-2121260

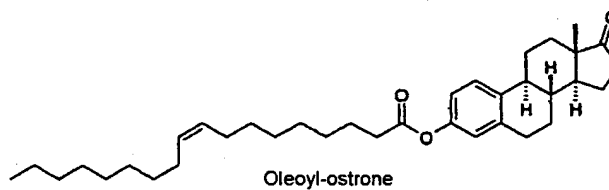
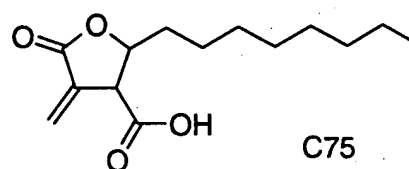
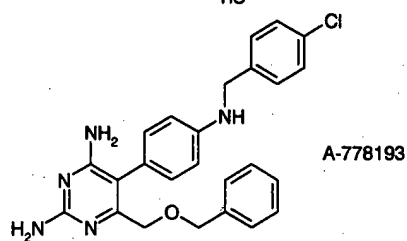
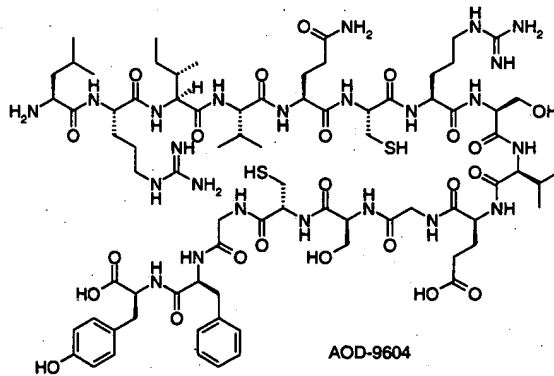
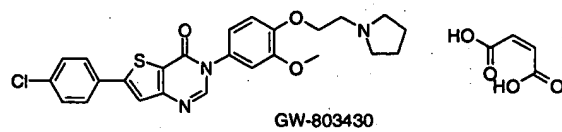
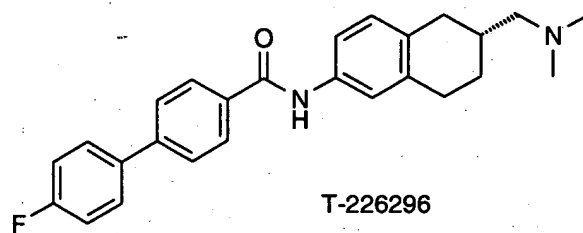
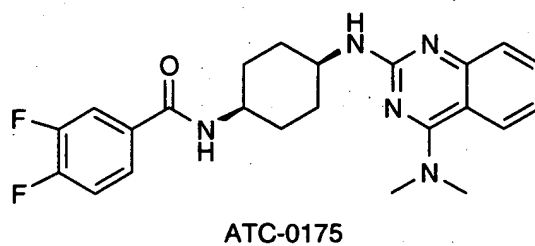
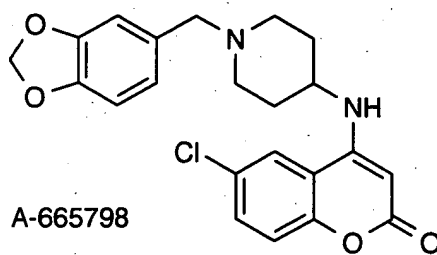


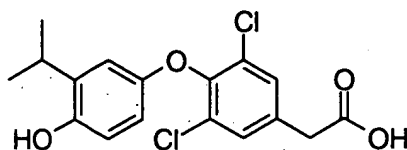
GKA-50



FR-225654







KB-2115

A atividade dos compostos foi testada como segue:

Determinação de valores de EC50 de agonistas de PPAR no ensaio de PPARalfa celular

5 PRINCÍPIO

A potência de substâncias que se ligam a PPARalfa humano e o ativam de uma maneira agonística é analisada usando uma linhagem de célula HEK estavelmente transfectada (HEK= rim de embrião humano) que é referido aqui como linhagem de célula repórter de PPARalfa. Ela contém dois elementos genéticos, um elemento repórter de luciferase (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) e uma proteína de fusão de PPARalfa (GR-GAL4-humanoPPARalfa-LBD) que media a expressão do elemento repórter de luciferase dependendo de um ligando de PPARalfa. A proteína de fusão estavelmente e constitutivamente expressa GR-GAL4-humanoPPARalfa-LBD

liga-se no núcleo celular da linhagem de célula repórter de PPARalfa por meio da porção de proteína GAL4 ao motivo de ligação de DNA GAL4 5'-a montante do elemento repórter de luciferase que está estavelmente integrado no genoma da linhagem celular. Existe apenas fraca expressão do gene repórter de luciferase na ausência de um ligando de PPARalfa se o soro de bezerro fetal esgotado de ácido graxo (cs-FCS) for usado no ensaio. Os ligandos de PPARalfa ligam e ativam a proteína de fusão de PPARalfa e desse modo estimulam a expressão do gene repórter de luciferase. A luciferase que é formada pode ser detectada por métodos de quimioluminescência por meio de um substrato apropriado .

25 CONSTRUÇÃO DA LINHAGEM DE CÉLULA REPÓRTER DE PPARALFA

A linhagem de célula repórter de PPARalfa foi preparada em dois estágios. Primeiro, o elemento repórter de luciferase foi construído e estavelmente transfectado em células HEK. Para este propósito, cinco sítios de ligação do fator de transcrição de levedura GAL4 (Acessão # AF264724)

foram clonados em 5'-a montante de um promotor de MMTV mínimo de 68 pares de base de comprimento (Acessão # V01175). A seção promotora de MMTV mínima contém uma caixa CCAAT e um elemento TATA a fim de possibilitar a transcrição eficiente por RNA polymerase II. A clonagem e sequenciamento da construção de GAL4-MMTV ocorre em analogia à descrição de Sambrook J. e outro (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989). Então o gene *Photinus pyralis* completo (Acessão # M15077) foi clonado em 3'-a jusante do elemento GAL4-MMTV. Após sequenciamento, o elemento repórter de luciferase consistindo em cinco sítios de ligação de GAL4, Promotor de MMTV e gene de luciferase foi reclonado em um plasmídeo que confere resistência à zeocina em ordem para obter o plasmídeo pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo. Este vetor foi transfectado em células HEK de acordo com as afirmações em Ausubel, F.M. e outro (Current protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995). Em seguida meio contendo zeocina (0,5 mg/ml) foi usado para selecionar um clone de célula estável adequado que mostrou expressão basal muito baixa do gene de luciferase.

Em uma segunda etapa, a proteína de fusão de PPAR α (GR-GAL4-humanoPPAR α -LBD) foi introduzida dentro do clone celular estável descrito. Para este propósito, inicialmente a codificação de cDNA para os 76 aminoácidos de terminal N do receptor de glicocorticóide (Acessão # P04150) foi ligada à seção de cDNA codificando para os aminoácidos 1-147 do fator de transcrição de levedura GAL4 (Acessão # P04386). O cDNA do domínio de ligação de ligando do receptor humano de PPAR α (aminoácidos S167-Y468; Acessão # S74349) foi clonado na extremidade 3' desta construção de GR-GAL4. A construção de fusão preparada desta maneira (GR-GAL4-humanoPPAR α -LBD) foi reclonada no plasmídeo pcDNA3 (Invitrogen) a fim de possibilitar a expressão constitutiva nele para o promotor de citomegalovírus. Este plasmídeo foi linearizado com um endonuclease de restrição e estavelmente transfectado no clone celular previamente descrito contendo o elemento repórter de luciferase. A linhagem de célula repórter acabada de PPAR α que contém um elemento repórter de luciferase e

constitutivamente expressa a proteína de fusão de PPARalfa (GR-GAL4-human PPARalfa-LBD) foi isolada por seleção com zeocina (0,5 mg/ml) e G418 (0,5 mg/ml).

PROCEDIMENTO DE ENSAIO

- 5 A atividade de agonistas de PPARalfa é determinada em um ensaio de 3 dias que é descrito abaixo:

DIA 1

- 10 A linhagem celular repórter de PPARalfa é cultivada para 80% de confluência em DMEM (# 41965-039, Invitrogen) que é misturada com as seguintes adições: 10% cs-FCS (soro de bezerro fetal; #SH-30068,03, Hyclone), 0,5 mg/ml de zeocina (#R250-01, Invitrogen), 0,5 mg/ml de G418 (#10131-027, Invitrogen), solução a 1% de penicilina-estreptomicina (#15140-122, Invitrogen) e 2 mM de L-glutamina (#25030-024, Invitrogen). O cultivo ocorre em frascos de cultura celular padrão (# 353112, Becton Dickinson) em uma incubadora de cultura celular a 37°C na presença de CO₂ a 5%. As células confluentes a 80% são lavadas uma vez com 15 ml de PBS (#14190-094, Invitrogen), tratadas com 3 ml de solução de tripsina (#25300-054, Invitrogen) a 37°C durante 2 minutos, apreendidas em 5 ml do DMEM descrito e contadas em uma registradora celular. Após diluição para 500.000 células/ml, 35.000 células são semeadas em cada cavidade de uma placa de microtítulo de 96 cavidades com uma base de plástico transparente (#3610, Corning Costar). As placas são incubadas no incubador de cultura celular a 37°C e CO₂ a 5% durante 24 horas.

DIA 2

- 25 Os agonistas de PPARalfa a serem testados são dissolvidos em DMSO em uma concentração de 10 mM. Esta solução de matéria-prima é diluída em DMEM (#41965-039, Invitrogen) que é misturado com 5% cs-FCS (#SH-30068,03, Hyclone), 2 mM de L-glutamina (#25030-024, Invitrogen) e os antibióticos anteriormente descritos (zeocina, G418, penicilina e estreptomicina).
- 30

Substâncias teste são testadas em 11 diferentes concentrações na faixa de 10 µM a 100 pM. Os compostos mais potentes são testados em

faixas de concentração de 1 μ M a 10 pM ou entre 100 nM e 1 pM.

O meio da linhagem de célula repórter de PPAR α semeada no dia 1 é completamente removido por aspiração, e as substâncias teste diluídas em meio são imediatamente adicionadas às células. A diluição e
5 adição das substâncias é realizada por um robô (Beckman FX). O volume final das substâncias teste diluídas em meio é de 100 μ l por cavidade de uma placa de microtítulo de 96 cavidades. A concentração de DMSO no ensaio é menor do que 0,1 % v/v a fim de evitar os efeitos citotóxicos do solvente.

10 Cada placa foi carregada com um agonista de PPAR α padrão, que foi igualmente diluído em 11 diferentes concentrações, a fim de demonstrar o funcionamento do ensaio em cada placa individual. As placas de ensaio são incubadas em uma incubadora a 37°C e CO₂ a 5% durante 24 horas.

15 DIA 3

As células repórter de PPAR α tratadas com as substâncias teste são removidas da incubadora, e o meio é aspirado. As células são lisadas por pipetagem de 50 μ l de reagente Bright Glo (de Promega) em cada cavidade de uma placa de microtítulo de 96 cavidades. Após incubação em
20 temperatura ambiente no escuro durante 10 minutos, as placas de microtítulo são avaliadas no luminômetro (Trilux from Wallac). O tempo de avaliação para cada cavidade de uma placa de microtítulo é de 1 segundo.

AVALIAÇÃO

Os dados brutos do luminômetro são transferidos para dentro de
25 um arquivo do Microsoft Excel. Plotes de efeito de dose e valores EC₅₀ de agonistas de PPAR são calculados usando o programa XL.Fit como especificado pelo fabricante (IDBS).

Determinação de valores de EC₅₀ de agonistas de PPAR no ensaio de PPAR δ celular

30 PRINCÍPIO

A potência de substâncias que se ligam a PPAR δ humano e o ativam de uma maneira agonística é analisada usando uma linhagem de

célula HEK estavelmente transfectada (HEK= rim de embrião humano) que é referida aqui como linhagem de célula repórter de PPARdelta. Em analogia ao ensaio descrito para PPARalfa, a linhagem de célula repórter de PPARdelta também contém dois elementos genéticos, um elemento repórter de luciferase (pdeltaM-GAL4-Luc-Zeo) e a Proteína de fusão de PPARdelta (GR-GAL4-humanoPPARdelta-LBD) que media a expressão do elemento repórter de luciferase dependendo de um ligando de PPARdelta. A proteína de fusão estavelmente e constitutivamente expressa GR-GAL4-humanoPPARdelta-LBD liga-se no núcleo celular de uma linhagem de célula repórter de PPARdelta por meio da porção de proteína GAL4 ao motivo de ligação de DNA GAL4 5'-a montante do elemento repórter de luciferase que está estavelmente integrado no genoma da linhagem celular. Existe apenas pouca expressão do gene repórter de luciferase na ausência de um ligando de PPARdelta se o soro de bezerro fetal depauperado de ácido graxo (cs-FCS) for usado no ensaio. Os ligandos de PPARdelta ligam-se e ativam a proteína de fusão de PPARdelta e desse modo estimulam a expressão do gene repórter de luciferase. A luciferase que é formada pode ser detectada por métodos de quimioluminescência por meio de um substrato apropriado .

CONSTRUÇÃO DA LINHAGEM DE CÉLULA REPÓRTER DE PPARDELTA

A produção da linhagem de célula repórter de PPARdelta estável é baseada em um clone de célula HEK estável que foi estavelmente transfectado com um elemento repórter de luciferase. Esta etapa já foi descrita acima na seção "construção da linhagem de célula repórter de PPARalfa". Em uma segunda etapa, a proteína de fusão de PPARdelta (GR-GAL4-humanoPPARdelta-LBD) foi estavelmente introduzida neste clone celular. Para este propósito, a codificação de cDNA para os 76 aminoácidos de terminal N do receptor de glicocorticóide (Acessão # P04150) foi ligada à seção de cDNA codificando para os aminoácidos 1-147 do fator de transcrição de levedura GAL4 (Acessão # P04386). O cDNA do domínio de ligação de ligando do receptor humano de PPARdelta (aminoácidos S139-Y441; Acesso # L07592) foi clonado na extremidade 3' desta construção de GR-GAL4 . A construção de fusão preparada desta maneira (GR-GAL4-

humanoPPARdelta-LBD) foi reclonada no plasmídeo pcDNA3 (Invitrogen) a fim de possibilitar a expressão constitutiva para o promotor de citomegalovírus. Este plasmídeo foi linearizado com um endonuclease de restrição e estavelmente transfectado no clone celular previamente descrito contendo o elemento repórter de luciferase. A linhagem celular repórter de PPARdelta resultante que contém um elemento repórter de luciferase e constitutivamente expressa a proteína de fusão de PPARdelta (GR-GAL4-human PPARdelta-LBD) foi isolada por seleção com zeocina (0,5 mg/ml) e G418 (0,5 mg/ml).

PROCEDIMENTO DE ENSAIO E AVALIAÇÃO

10 A atividade de agonistas de PPARdelta é determinada em um ensaio de 3 dias em analogia exata ao procedimento já descrito para a linhagem de célula repórter de PPARalfa exceto que uma linhagem de célula repórter de PPARdelta e um agonista de PPARdelta específico foi usado como um padrão para controlar a eficácia de teste.

15 Os valores EC50 de PPARdelta na faixa de 1 nM a > 10 µM foram avaliados para os agonistas de PPAR de Exemplos 1 a 8 descritos neste pedido. Compostos da invenção da fórmula I ativam o receptor de PPARdelta.

20 Determinação de valores de EC50 de agonistas de PPAR no ensaio de PPARgama celular

PRINCÍPIO

Um sistema de transfecção transitório é empregado para determinar a atividade de PPARgama celular de agonistas de PPAR. Ele é baseado no uso de um plasmídeo repórter de luciferase (pGL3básico-5xGAL4-TK) e de um plasmídeo de expressão de PPARgama (pcDNA3-GAL4-humanoPPARGgamaLBD). Ambos os plasmídeos são transitoriamente transfectados em células de rim embrionário humano (Células HEK). Existe então expressão nestas células da proteína de fusão GAL4-humanoPPARGgamaLBD que liga-se aos sítios de ligação de GAL4 do plasmídeo repórter. Na presença de um ligando ativo PPARgama, a proteína de fusão ativada GAL4-humanoPPARGgamaLBD induz a expressão do gene repórter de luciferase, que pode ser detectada na forma de um sinal de qui-

mioluminescência após a adição de um substrato de luciferase. Como uma diferença da linhagem estavelmente transfectada de célula repórter de PPAR α , no ensaio de PPAR γ celular os dois componentes (plasmídeo repórter de luciferase e Plasmídeo de expressão de PPAR γ) são

5 transitoriamente transfectados em células HEK porque a expressão estável e permanente da proteína de fusão PPAR γ é citotóxica.

CONSTRUÇÃO DOS PLASMÍDEOS

O plasmídeo repórter de luciferase pGL3básico-5xGAL4-TK é baseado no vetor pGL3basic de Promega. O plasmídeo repórter é preparado

10 por clonagem de cinco sítios de ligação do fator de transcrição de levedura GAL4 (cada sítio de ligação com a sequência 5'-CTCGGAGGACAGTACTCCG-3'), juntamente com uma seção promotora de timidina cinase de 160 pares de base de comprimento (Acessão Genbank # AF027128) 5'-a montante em pGL3basic. 3'-a jusante do promotor de timi-

15 dina cinase é o gene de luciferase completo de *Photinus pyralis* (Acessão Genbank # M15077) que já é um constituinte do plasmídeo pGL3basic usado. A clonagem e seqüenciamento do plasmídeo repórter pGL3básico-5xGAL4-TK ocorre em analogia à descrição em Sambrook J. e outro (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989).

20 O plasmídeo de expressão de PPAR γ pcDNA3-GAL4-humanoPPAR γ LBD foi preparado primeiro clonando o cDNA codificando para aminoácidos 1-147 do fator de transcrição de levedura GAL4 (Acessão Genbank # P04386) into o plasmídeo pcDNA3 (from Invitrogen) 3'-a jusante do promotor de citomegalovírus. Subseqüentemente, o cDNA do domínio de

25 ligação de ligando (LBD) do receptor de PPAR γ humano (aminoácidos 1152-Y475; Acessão # g1480099) 3'-a jusante do domínio de ligação de DNA de GAL4. A clonagem e seqüenciamento do plasmídeo de expressão de PPAR γ pcDNA3-GAL4-humanoPPAR γ LBD novamente ocorre em analogia à descrição em Sambrook J. e outro (Molecular cloning, Cold S-

30 pring Harbor Laboratory Press, 1989). Além do plasmídeo repórter de luciferase pGL3básico-5xGAL4-TK e do plasmídeo de expressão de PPAR γ pcDNA3-GAL4-humanoPPAR γ LBD, também usados para o ensaio de

PPARgama celular são o plasmídeo de referência pRL-CMV (de Promega) e o plasmídeo pBluescript SK(+) de Stratagene. Todos os quatro plasmídeos foram preparados usando um kit de preparação de plasmídeo de Qiagen, que garantiu uma qualidade de plasmídeo com um conteúdo de endotoxina mínimo, antes da transfecção em células HEK.

PROCEDIMENTO DE ENSAIO

A atividade de agonistas de PPARgama é determinada em um ensaio de 4 dias que é descrito abaixo. Antes da transfecção, as células HEK são cultivadas em DMEM (# 41965-039, Invitrogen) que é misturada com as seguintes adições: 10% FCS (#16000-044, Invitrogen), solução a 1% de penicilina-estreptomicina (#15140-122, Invitrogen) e 2 mM de L-glutamina (#25030-024, Invitrogen).

DIA 1

Primeiro, solução A, uma mistura de transfecção que contém todos os quatro plasmídeos previamente descritos além de DMEM, é preparada. As seguintes quantidades são usadas para preparar 3 ml de solução A para cada placa de microtítulo de 96 cavidades para um ensaio: 2622 µl de DMEM livre de antibiótico e de soro (# 41965-039, Invitrogen), 100 µl de plasmídeo pRL-CMV de referência (1 ng/µl), 100 µl de plasmídeo repórter de luciferase pGL3básico-5xGAL4-TK (10 ng/µl), 100 µl de plasmídeo de expressão de PPARgama pcDNA3-GAL4-humanoPPARgamaLBD (100 ng/µl) e 78 µl de plasmídeo pBluescript SK(+) (500 ng/µl). Em seguida 2 ml de solução B são preparados misturando-se 1,9 ml de DMEM (# 41965-039, Invitrogen) com 100 µl de reagente de transfecção PolyFect (from Qiagen) para cada placa de microtítulo de 96 cavidades. Subseqüentemente, 3 ml de solução A são misturados com 2 ml de solução B para fornecer 5 ml de solução C, que são cuidadosamente misturados por múltipla pipetagem e incubados em temperatura ambiente durante 10 minutos.

Células HEK confluentes a 80% de um frasco de cultura celular com uma capacidade de 175 cm² são lavadas uma vez com 15 ml de PBS (#14190-094, Invitrogen) e tratadas com 3 ml de solução de tripsina (#25300-054, Invitrogen) a 37°C durante 2 minutos. As células são em se-

guida apreendidas em 15 ml de DMEM (# 41965-039, Invitrogen) que são misturados com 10% FCS (# 16000-044, Invitrogen), solução a 1% de penicilina-estreptomicina (#15140-122, Invitrogen) e 2 mM de L-glutamina (#25030-024, Invitrogen). Após a suspensão celular ter sido contada em uma
5 registradora celular, a suspensão é diluída para 250.000 células/ml. 15 ml desta suspensão celular são misturados com 5 ml de solução C para uma placa de microtítulo. 200 µl da suspensão são semeados em cada cavidade de uma placa de microtítulo de 96 cavidades com uma base de plástico transparente (#3610, Corning Costar). As placas são incubadas em uma in-
10 cubadora de cultura celular a 37°C e CO₂ a 5% durante 24 horas.

DIA 2

Os agonistas de PPAR a serem testados são dissolvidos em DMSO em uma concentração de 10 mM. Esta solução de matéria prima é diluída em DMEM (# 41965-039, Invitrogen) que é misturado com 2% Ultro-
15 ser (#12039-012, Biosepra), solução a 1% de penicilina-estreptomicina (#15140-122, Invitrogen) e 2 mM de L-glutamina (#25030-024, Invitrogen). Substâncias teste são testadas em a total de 11 diferentes concentrações na faixa de 10 µM a 100 pM. Os compostos mais potentes são testados em faixas de concentração de 1 µM a 10 pM.

20 O meio das células HEK transfectadas e semeadas no dia 1 é completamente removido por aspiração, e as substâncias teste diluídas em meio são imediatamente adicionadas às células. A diluição e adição das substâncias é realizada por um robô (Beckman FX). O volume final das substâncias teste diluídas em meio é de 100 µl por cavidade de uma placa
25 de microtítulo de 96 cavidades. Cada placa é carregada com um agonista de PPAR gama padrão, que é igualmente diluído em 11 diferentes concentrações, a fim de demonstrar o funcionamento do ensaio em cada placa individual. As placas de ensaio são incubadas em uma incubadora a 37°C e CO₂ a 5%.

30 DIA 4

Após remoção do meio por aspiração, 50 µl de reagente GloTM Dual (Dual-GloTM Luciferase Assay System; Promega) são adicionados a

cada cavidade de acordo com as instruções do fabricante a fim de lisar as células e fornecer o substrato para a luciferase de vaga-lume (*Photinus pyralis*) formada nas células. Após incubação em temperatura ambiente no escuro durante 10 minutos, a quimioluminescência mediada por luciferase de vaga-lume é medida em um instrumento de medição (tempo de medição / cavidade 1 segundo; Trilux from Wallac). Em seguida 50 µl do reagente Dual-Glo™ Stop & Glo (Dual-Glo™ Luciferase Assay System; Promega) são adicionados a cada cavidade a fim de interromper a atividade da luciferase de vaga-lume e fornecer o substrato para a Renilla luciferase expressa para o plasmídeo de referência pRL-CMV. Após incubação em temperatura ambiente no escuro durante mais 10 minutos, uma quimioluminescência mediada pela Renilla luciferase é novamente medida durante 1 segundo/cavidade no instrumento de medição.

AVALIAÇÃO

Os dados brutos do luminômetro são transferidos para dentro de um arquivo Microsoft Excel. A relação de atividade de vaga-lume / Renilla luciferase é determinada para cada medição derivada de uma cavidade da placa de microtítulo. Os plotes de efeito de dose e valores EC50 de agonistas de PPAR são calculados das relações para o programa XL.Fit como especificado pelo fabricante (IDBS).

Os valores EC50 de PPAR γ na faixa de 1 nM a > 10 µM foram avaliados para os agonistas de PPAR de Exemplos 1 a 8 descritos neste pedido. Compostos da invenção da fórmula I ativam o receptor de PPAR γ .

Os exemplos mencionados na Tabela I servem para ilustrar a invenção, porém sem limitá-la.

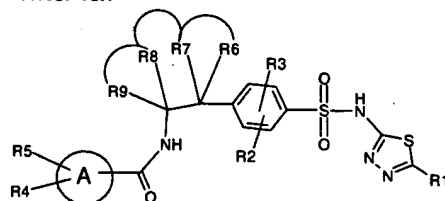


TABELA I

onde R2, R3, R9 = H ,

e uma linha pontilhada significa o ponto de ligação à amida .

Exemplo	R1	A	R4	R5	R6	R7	R8
1	-CH(CH ₃) ₂		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	-(CH ₂) ₅ -		H
2	-CH(CH ₃) ₂		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	H	-(CH ₂) ₄ - trans	
3	-CH(CH ₃) ₂		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	H	-(CH ₂) ₄ - cis	
4	-CH(CH ₃) ₂		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	-(CH ₂) ₄ -		H
5	-CH(CH ₃) ₂		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	H	-CH ₂ - trans	
6	-CH(CH ₃) ₂		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	-(CH ₂) ₃ -		H
7	-CH(CH ₃) ₂		3-OCH ₂ CH ₃	5-CF ₃	-(CH ₂) ₃ -		H
8	-CF ₃		2-OCH ₂ CH ₃	4-CF ₃	-(CH ₂) ₄ -		H

A potência de alguns dos exemplos é indicada na seguinte tabela:

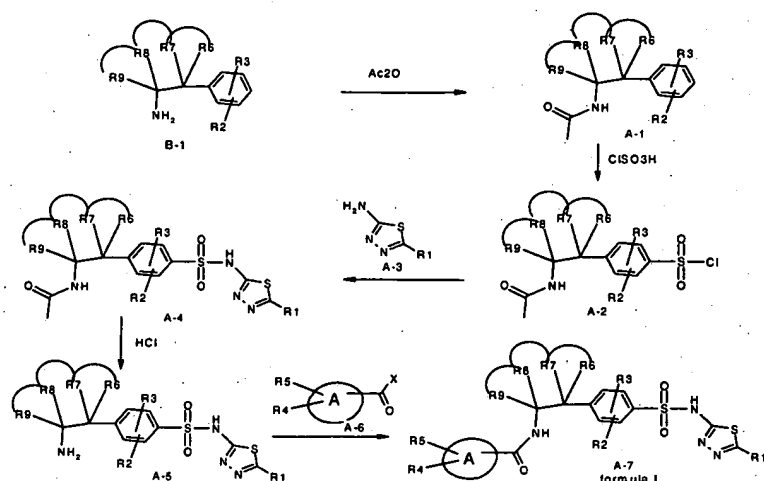
Exemplo	PPAR _{delta} EC ₅₀ (μM)	PPAR _{gamma} EC ₅₀ (μM)
1	0,12	>10
2	0,026	0,43
3	0,24	0,23
4	0,021	0,007

PROCESSOS

- Os compostos da fórmula geral I de acordo com a invenção podem ser obtidos como demonstrado para os esquemas de reação abaixo:

PROCESSO A

Este processo é usado para sintetizar compostos de fórmula geral A-7, onde A, n, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ e R₉ são como definido acima.



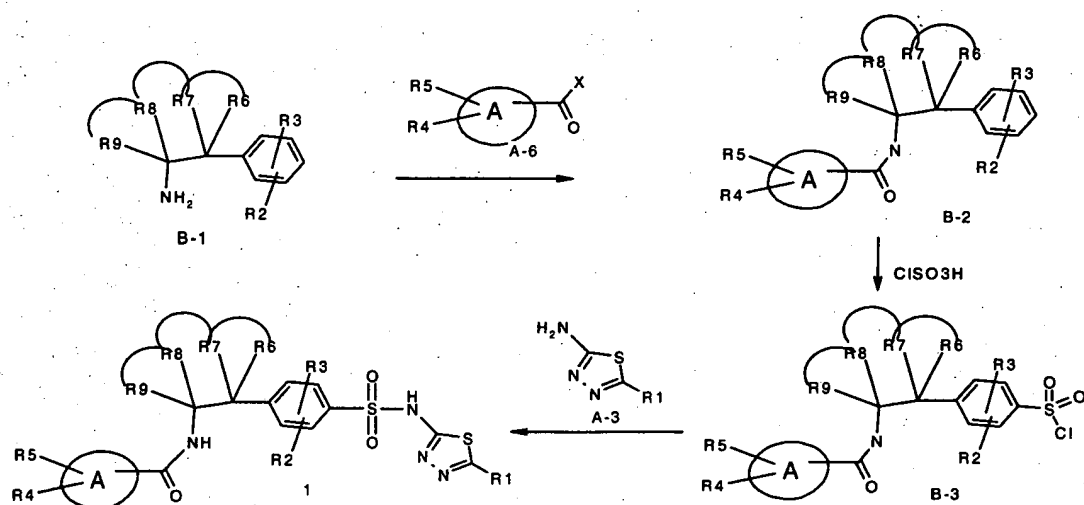
- Uma acetamida de fórmula geral A-1 onde R₂, R₃, R₆, R₇, R₈ e R₉ são como definido acima, preparado na amina de fórmula geral B-1, é tratada com ácido clorossulfônico para obter o cloreto de benzenossulfonila de fórmula geral A-2. O cloreto de benzenossulfonila de fórmula geral A-2 é acoplado com a [1,3,4]tiadiazol-2-ilamina de fórmula geral A-3, onde R₁ é como definido acima em piridina com uma quantidade catalítica de N,N-dimetilaminopiridina para obter uma sulfonil amida de fórmula geral A-4. Em refluxo em 2N de ácido clorídrico o grupo de N-acetila é removido para obter a amina de fórmula geral A-5 como seu sal de ácido clorídrico.

- A amina de fórmula geral A-5 é acoplada com um ácido carboxílico de fórmula geral A-6, onde X = OH e A, R₄, R₅ são como definido acima, com um reagente de acoplamento como tetrafluoroborato de O-((etoxicarbonil)cianometilenoamino)-N,N,N',N'-tetrametilurônio na presença de uma base semelhante a trietilamina em um solvente tal como dimetilformamida para obter um composto de fórmula geral I. Alternativamente, a amina de fórmula geral A-5 é acoplada com um cloreto de carbonila de fórmula geral A-6, onde X = Cl em um solvente tal como diclorometano para obter um composto de fórmula geral I.

- Outros compostos podem ser obtidos conseqüentemente ou por processos conhecidos.

PROCESSO B:

- Este processo pode ser usado, alternativamente, para sintetizar compostos de fórmula geral I, onde A, n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ e R₉ são como definido acima.



- Uma amina de fórmula geral B-1, onde R2, R3, R6, R7, R8 e R9 são como definido acima é acoplada com um ácido carboxílico de fórmula geral A-6, onde X = OH e A, R4, R5 são como definido acima, com um reagente de acoplamento tal como O-((etoxicarbonil)cianometilenoamino)-N,N,N',N'-tetrametilurônio -tetrafluoroborato na presença de uma base as trietilamina em um solvente como dimetilformamida para obter um composto de fórmula geral B-2. Alternativamente, a amina de fórmula geral B-1 é acoplada com um cloreto de carbonila de fórmula geral A-6, onde X = Cl e A, R4, R5 são como definido acima em um solvente como diclorometano para obter um composto de fórmula geral B-2. O composto de fórmula geral B-2 é tratada com ácido clorossulfônico para obter o cloreto de benzenossulfonila de fórmula geral B-3. O cloreto de benzenossulfonila de fórmula geral B-3 é acoplado com a [1,3,4]tiadiazol-2-ilamina de fórmula geral A-3, onde R1 é como definido acima, em piridina com uma quantidade catalítica de N,N-dimetilaminopiridina para obter o composto da fórmula geral I.

LISTA DE ABREVIACÃO:

Ac	acetila
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitril)
Bn	benzila
BOC	terc-butil-óxi-carbonila
iBu	isobutila

tBu	terc-butila
BuLi	n-butillítio
Bz	benzoila
Cy	cicloexila
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCI	ionização química direta (MS)
DCM	diclorometano
DMAP	N,N-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EE	Acetato de etila
eq	equivalentes
ESI	eletrovaporização-ionização (MS)
FG	grupo de partida
GC	Cromatografia de gás
Hal	halogênio
HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho
LC-MS	cromatografia líquida acoplada com espectroscopia de massa
Me	metila
MeCN	acetonitrila
MS	espectroscopia de massa
MS 4A	peneiras molecular de quatro angström
MsCl	metanossulfonilcloreto

MW	microonda
NBS	N-bromossuccinimida
NMR	ressonância magnética nuclear
p	<i>para</i>
Pd/C	paládio sobre carbono
iPr	isopropila
nPr	n-propila
Rf	fator de retenção (TLC)
tert	terciário
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetraidrofurano
TLC	cromatografia de camada fina
TOTU	O-((etoxicarbonil)cianometilenoamino)-N,N,N',N'-tetrametilurônio-tetrafluoroborato

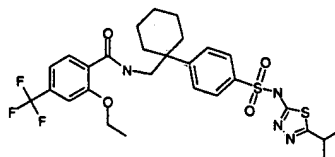
Outros compostos de fórmula I podem ser preparados consequentemente ou por processos conhecidos.

Os procedimentos experimentais para preparar os exemplos mencionados acima são descritos abaixo:

5 Os seguintes exemplos foram preparados de acordo com o processo A:

EXEMPLO 1

2-Etóxi-N-{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-cicloexilmetil}-4-trifluorometil-benzamida .



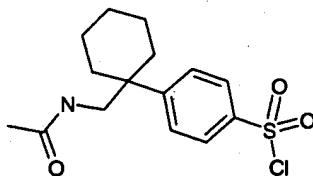
10

1a) N-(1-Fenil-cicloexilmetil)-acetamida

Foi preparado de 1-fenil-cicloexil-metilamina por reação com

anidrido acético em acetato de etila como solvente e na presença de trietilamina.

1b) cloreto de 4-[1-(acetilamino-metil)-cicloexil]-benzenossulfonila

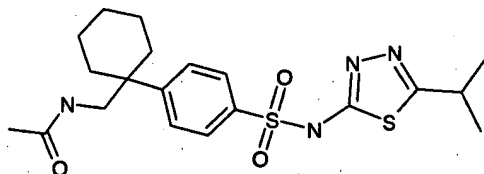


5

4,5 g de N-(1-fenil-cicloexilmetil)-acetamida foram dissolvidos em 80 ml de metilenocloreto e 3,8 ml de ácido clorossulfônico foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a 50°C durante 10 horas e foi despejada sobre água gelada. A camada orgânica foi separada, lavado duas vezes com 50 ml de salmoura e em seguida secada sobre MgSO₄. O solvente foi removido em vácuo para obter 1,5 g de um óleo amarelo claro.

MS(ESI): 330 (M+H⁺).

1c) N-{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-cicloexilmetil}-acetamida.



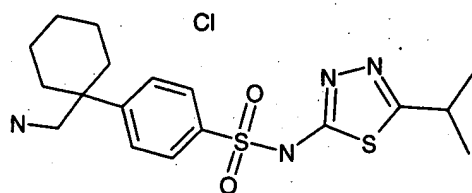
15

600 mg de 5-isopropil-(1,3,4-tiadiazol-2-ilamina) foram dissolvidos em 2 ml de piridina. 1400 mg de cloreto de 4-[1-(acetilamino-metil)-cicloexil]-benzenossulfonila foram adicionados e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas. A piridina foi removida em vácuo e o resíduo coevaporado três vezes com porções de 100 ml de tolueno. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel com o eluentes diclorometano : metanol = 95 : 5 para obter 1,0 g de um óleo amarelo claro.

MS(ESI): 437 (M+H⁺)

1d) cloridrato de 4-(1-aminometil-cicloexil)-N-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzenossulfonamida.

25



1 g de of N-{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-cicloexilmetil}-acetamida foi suspenso em 25 ml de ácido clorídrico de cinco molaes e aquecido sob refluxo durante 20 horas. A mistura de reação res-
 5 friada foi evaporada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel com os eluentes diclorometano : metanol = 95 : 5 para obter 0,78 g de um sólido.

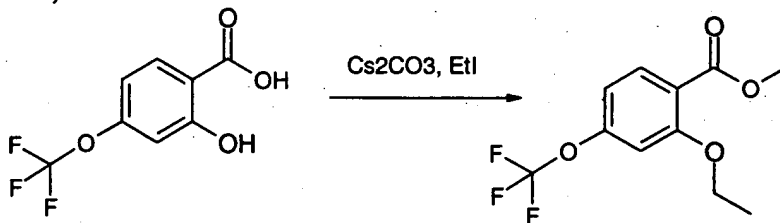
MS(ESI): 395 (M+H+)

1e) 2-Etóxi-N-{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-cicloexilmetil}-4-trifluorometil-benzamida.
 10

55 mg de ácido 2-etóxi-4-trifluorometil-benzóico (exemplo 1g), 85 mg Totu e 100 mg N,N-diisopropiletilamina foram dissolvidos em dimetilformamida fria. Após 30 minutos 100 mg de cloridrato 4-(1-aminometil-cicloexil)-N-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-benzenossulfonamida foram adi-
 15 cionados e a mistura agitada durante a noite. Após evaporação do solvente o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel com os eluentes diclorometano : metanol = 98 : 2 para obter 134 mg de um produto oleoso.

MS(ESI): 597 (M+H+)

1f) Éster de metila de ácido 2-etóxi-4-trifluorometóxi-benzóico.

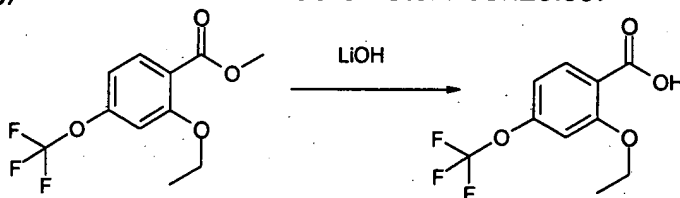


20

1,0 g de ácido 2-hidróxi-(trifluorometóxi)benzóico foram dissolvi-
 dos em 30 ml dimetilformamida. 640 mg iodoetano e 4,70 g de carbonato de
 cézio foram adicionados e a mistura de reação foi agitada em temperatura
 ambiente durante três horas. A mistura de reação foi diluída pela adição de
 25 100 ml de acetato de etila, lavada com 30 ml de água e salmoura e em se-
 guida secada sobre MgSO₄. O solvente foi removido em vácuo para obter
 590 mg de éster de metila de ácido 2-etóxi-4-trifluorometóxi-benzóico.

MS: (M+1) = 265

1g) Ácido 2-etóxi-4-trifluorometóxi-benzóico.

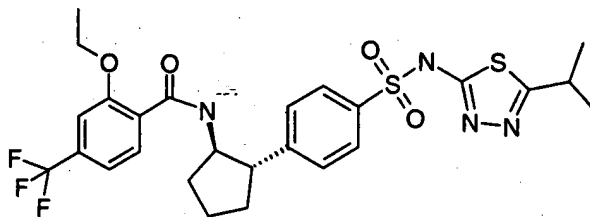


- 590 mg de éster de metila de ácido 2-etóxi-4-trifluorometóxi-benzóico foram dissolvidos em uma mistura de 30 ml de tetraidrofurano e 10 ml de água. 367 mg hidróxido de lítio foram adicionados e a mistura de reação agitada a 60°C durante duas horas. A mistura de reação resfriada foi acidificada por adição em gotas de ácido hidrocloreto concentrado, em seguida a mistura foi extraída três vezes com porções de 80 ml de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄. O solvente foi removido em vácuo para obter 518 mg ácido de 2-etóxi-4-trifluorometóxi-benzóico.

MS: (M+1) = 251

EXEMPLO 2

- 15 2-Etóxi-N-{trans-2-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclopentil}-4-trifluorometil-benzamida

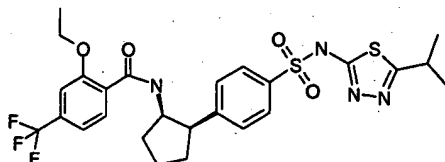


MS(ESI): 583 (M+H⁺)

- foi preparado por um procedimento similar à preparação descrita no exemplo 1 começando de trans-2-fenil-ciclopentilamina.

EXEMPLO 3

2-Etóxi-N-{cis-2-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclopentil}-4-trifluorometil-benzamida.

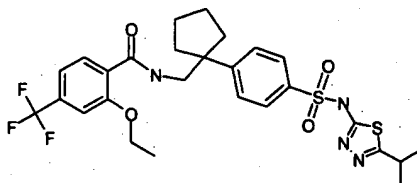


5 MS(ESI): 583 (M+H⁺)

foi preparado por um procedimento similar à preparação descrita no exemplo 1 começando de cis-2-fenil-ciclopentilamina

EXEMPLO 4

10 2-Etóxi-N-{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclopentilmetil}-4-trifluorometil-benzamida.

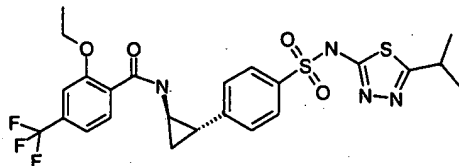


MS(ESI): 597(M+H⁺)

foi preparado por um procedimento similar à preparação descrita no exemplo 1 começando de (1-fenil-ciclopentil)-metilamina.

EXEMPLO 5

15 2-Etóxi-N-{trans-2-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclopropil}-4-trifluorometil-benzamida.

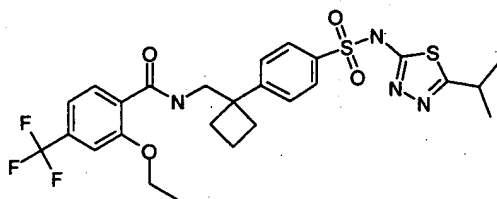


MS(ESI): 555 (M+H⁺)

20 foi preparado por um procedimento similar à preparação descrita no exemplo 1 começando de trans-2-fenil-ciclopropilamina.

EXEMPLO 6

2-Etóxi-N-{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclobutilmetil}-4-trifluorometil-benzamida

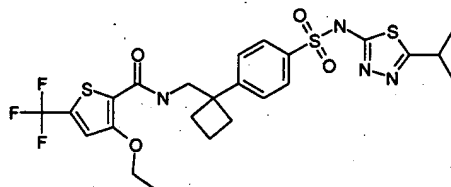


MS(ESI): 583 (M+H+)

foi preparado por um procedimento similar à preparação descrita no Exemplo 1 começando de 1-fenilciclobutil-metilamina.

5 EXEMPLO 7

{1-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclobutilmetil}-amida de ácido 3-etóxi-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico



MS(ESI): 589 (M+H+)

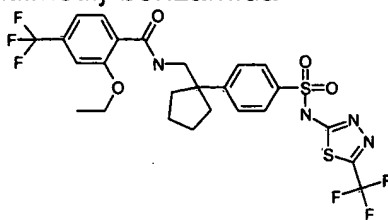
10 foi preparado por um procedimento similar à preparação descrita no Exemplo 1 começando de 1-fenilciclobutil-metilamina e 3-etóxi-5-trifluorometil-tiofeno.

7a) ácido 3-etóxi-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico (ponto de fusão: 143,7°C) foi obtido de éster de metila de ácido 3-etóxi-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico por hidrólise com hidróxido de lítio em água/metanol.

7b) éster de metila de ácido 3-etóxi-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico (ponto de fusão: 93,6°C) foi preparado do conhecido éster de metila de ácido 3-hidróxi-5-trifluorometil-tiofeno-2-carboxílico (Synthesis 2000, nº 8, 1078-1080) por alquilação com etiliodeto na presença de carbonato de cézio em DMF como solvente.

EXEMPLO 8

2-Etóxi-4-trifluorometil-N-{1-[4-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]-ciclopentilmetil}-benzamida

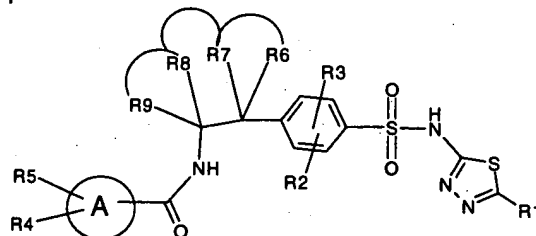


MS(ESI): 623 (M+H⁺)

foi preparado por um procedimento similar à preparação descrita no exemplo 1 começando de (1-fenil-ciclopentil)-metilamina e 5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos de fórmula I:



em que

- 5 R1 é (C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenos (C3-C6) cicloalquila, (C0-C6) alquilenos-O-(C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenos-O-(C3-C6) cicloalquila, (C0-C6) alquilenos-(C6-C14) arila, (C0-C6) alquilenos-(C5-C15) heteroarila, em que alquila, alquilenos, arila, heteroarila e cicloalquila podem ser não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos por F, Cl, Br, (C1-C6) alquila, O-
- 10 (C1-C6) alquila, CF₃, OCF₃, CN, CO-(C1-C6) alquila, COO(C1-C6) alquila, CON((C0-C6) alquilenos-H)((C0-C6) alquilenos-H), S(O)_m (C1-C6) alquila;

- R2, R3 são independentemente H, halogênio, (C1-C6) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, CN, COO(C1-C6) alquila, CON((C0-C6) alquilenos-H)((C0-C6) alquilenos-H), S(O)_m (C1-C6) alquila, em
- 15 que alquila e alquilenos são não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos por F;

A é (C6-C14) arila ou (C3-C12) heteroarila;

- R4, R5 são independentemente H, (C1-C6) alquila, CN, CO-(C1-C6) alquila, COO-(C1-C6) alquila, CON((C0-C6) alquilenos-H)((C0-C6) alquilenos-H), S(O)_m (C1-C6) alquila, N((C0-C6) alquilenos-H)((C0-C6) alquilenos-H), N((C0-C6) alquilenos-H)-CO-(C1-C6) alquila, N((C0-C6) alquilenos-H)-CO-(C1-C6) alquila, halogênio, (C0-C6) alquilenos-O-(C0-C6) alquilenos-H, (C0-C6) alquilenos-O-(C6-C14) arila, SCF₃, S(O)₂CF₃, NO₂, em que alquila e alquilenos são não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos por F;
- 20

- 25 R6, R7, R8 e R9 são independentemente H, (C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenos-(C3-C6) cicloalquila, (C0-C6) alquilenos-(C6-C14) arila,

- (C0-C6) alquilenos-(C5-C15) heteroarila, (C0-C6) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquila, (C0-C6) alquilenos-(C3-C15) heterocicloalquenila, em que alquila, alquilenos e cicloalquila são não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos por halogênio, (C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenos-O-(C0-C6)-alquilenos-H, CF₃, OCF₃, CN, CO-(C1-C6) alquila, COO-(C1-C6) alquila, CON((C0-C6)alquilenos-H)((C0-C6)alquilenos-H), S(O)_m(C1-C6) alquila, e em que arila, cicloalquila, heterocicloalquila, heterocicloalquenila e heteroarila são não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos por halogênio, CF₃, (C1-C6) alquila e (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H
- 5 e em que pelo menos um par de R6 e R7, R8 e R9, ou R7 e R8 juntamente com os átomos de C aos quais eles são conectados formam a (C3-C13) cicloalquila, a (C3-C9)-heterocicloalquila ou a (C3-C9)-heterocicloalquenila, em que cicloalquila, heterocicloalquila e heterocicloalquenila são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por halogênio, CF₃, (C1-C6) alquila e (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H;
- 10 m é 0,1,2;
- em todas as suas formas estereoisoméricas, formas enantioméricas e misturas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e formas tautoméricas.
- 20 2. Compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que
- R1 é (C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenos (C3-C6) cicloalquila, (C0-C6) alquilenos-O-(C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenos-(C6-C14) arila, em que alquila, alquilenos, arila e cicloalquila podem ser não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por F, Cl, Br, (C1-C6) alquila, O-(C1-C6) alquila,
- 25 CF₃, OCF₃;
- R2, R3 são independentemente H, halogênio, (C1-C6) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, em que alquila e alquilenos são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por F;
- 30 A é (C6-C14) arila ou (C3-C12) heteroarila;
- R4, R5 são independentemente H, (C1-C6) alquila, CN, CO-(C1-C6) alquila, COO-(C1-C6) alquila, CON((C0-C6) alquilenos-H)((C0-C6) alqui-

leno-H), halogênio, (C0-C6) alquilenno-O-(C0-C6) alquilenno-H, SCF₃, S(O)₂CF₃, em que alquila e alquilenno são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por F;

5 R6, R7, R8 e R9 são independentemente H, (C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenno-(C3-C6) cicloalquila, (C0-C6) alquilenno-(C6-C14) arila, em que alquila, alquilenno e cicloalquila são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por halogênio, (C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenno-O-(C0-C6)-alquilenno-H, CF₃, e em que arila e cicloalquila são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por halogênio, CF₃, (C1-C6) alquila e (C0-C4) alquilenno-O-(C0-C4) alquilenno-H

10 e em que pelo menos um par de R6 e R7, R8 e R9, ou R7 e R8 juntamente com os átomos de C aos quais eles são conectados formam a (C3-C13) cicloalquila ou a (C3-C9)-heterocicloalquila, em que cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por halogênio, CF₃, (C1-C6) alquila e (C0-C4) alquilenno-O-(C0-C4) alquilenno-H;

15 em todas as suas formas estereoisoméricas, formas enantioméricas e misturas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e formas tautoméricas.

20 3. Compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que

R1 é (C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenno (C3-C6) cicloalquila, (C0-C6) alquilenno-O-(C1-C6) alquila, (C0-C6) alquilenno-(C6-C14) arila, em que alquila, alquilenno, arila e cicloalquila podem ser não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por F, Cl, Br, (C1-C6) alquila, O-(C1-C6) alquila, CF₃, OCF₃;

R2, R3 são independentemente H, halogênio, (C1-C6) alquila, (C0-C4) alquilenno-O-(C0-C4) alquilenno-H, em que alquila e alquilenno são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por F;

A é (C6-C14) arila, (C5-C6) heteroarila;

30 R4, R5 são independentemente H, (C1-C6) alquila, halogênio, (C0-C6) alquilenno-O-(C0-C6) alquilenno-H, SCF₃, em que alquila e alquilenno são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por F;

R6, R7, R8 e R9 são independentemente H, (C1-C6) alquila, não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por halogênio,

e em que pelo menos um par de R6 e R7, R8 e R9, ou R7 e R8 juntamente com os átomos de C aos quais eles são conectados formam a (C3-C13) cicloalquila ou a (C3-C9)-heterocicloalquila, em que cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por halogênio e (C1-C6) alquila;

em todas as suas formas estereoisoméricas, formas enantioméricas e misturas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e formas tautoméricas.

4. Compostos de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, em que

R1 é (C1-C6) alquila, não substituída ou mono, di- ou trissubstituídos por F;

R2, R3 são independentemente H, halogênio, (C1-C6) alquila, (C0-C4) alquilenos-O-(C0-C4) alquilenos-H, em que alquila e alquilenos são não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos por F;

A é (C6-C10) arila, (C5-C6) heteroarila;

R4, R5 são independentemente H, (C1-C6) alquila, halogênio, (C0-C6) alquilenos-O-(C0-C6) alquilenos-H, em que alquila e alquilenos são não substituídos ou mono, di- ou trissubstituídos por F;

R6, R7, R8 e R9 são independentemente H, (C1-C6) alquila, não substituída ou mono, di- ou trissubstituídos por halogênio,

e em que a pelo menos um par de R6 e R7, R8 e R9, ou R7 e R8 juntamente com os átomos de C aos quais eles são conectados formam a (C3-C13) cicloalquila ou a (C3-C9)-heterocicloalquila, em que cicloalquila e heterocicloalquila são não substituídos ou mono, di- ou tri-substituídos por halogênio e (C1-C6) alquila;

em todas as suas formas estereoisoméricas, formas enantioméricas e misturas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e formas tautoméricas.

5. Compostos de fórmula I de acordo com as reivindicações 1 a

4, em que

R1 é (C1-C6) alquila, não substituída ou mono, di- ou tri-substituída por F;

5 R2, R3 são independentemente H, halogênio, (C1-C6) alquila, (C0-C4) alquilenio-O-(C0-C4) alquilenio-H;

A é fenila, tiofeno;

R4 é O(C1-C4)alquila e em posição *orto*;

R5 é CF3 e em posição *para*;

10 dois de R6, R7, R8 e R9 são H e pelo menos um par de R6 e R7 ou R7 e R8 juntamente com os átomos de C aos quais eles são conectados formam a (C3-C13) cicloalquila;

em todas as suas formas estereoisoméricas, formas enantioméricas e misturas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e formas tautoméricas.

15 6. Compostos de fórmula I de acordo com as reivindicações 1 a 5, em que

R1 é (C1-C6) alquila, CF3;

R2, R3 são H ;

A é fenila;

20 R4 é O(C1-C4)alquila e em posição *orto*;

R5 é CF3 e em posição *para*;

dois de R6, R7, R8 e R9 são H e pelo menos um par de R6 e R7 ou R7 e R8 juntamente com os átomos de C aos quais eles são conectados formam a (C5-C6) cicloalquila;

25 em todas as suas formas estereoisoméricas, formas enantioméricas e misturas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e formas tautoméricas.

7. Compostos de fórmula I de acordo com as reivindicações 1 a 6, em que

30 A é fenila,

R4 é etóxi e em posição *orto*

em todas as suas formas estereoisoméricas, formas enantioméricas

ricas e misturas em qualquer relação, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e formas tautoméricas.

8. Produto farmacêutico compreendendo um ou mais compostos de fórmula I como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 7.

5 9. Produto farmacêutico compreendendo um ou mais compostos de fórmula I como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 7 e uma ou mais substâncias ativas que têm efeitos favoráveis sobre distúrbios metabólicos ou distúrbios freqüentemente associados com eles.

10 10. Produto farmacêutico compreendendo um ou mais compostos de fórmula I como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 7 e um ou mais antidiabéticos.

11. Produto farmacêutico compreendendo um ou mais compostos de fórmula I como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 7 e um ou mais moduladores de lipídeo.

15 12. Compostos de fórmula I de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 7 para uso no tratamento e/ou prevenção de distúrbios de metabolismo de ácido graxo e distúrbios de utilização de glicose.

20 13. Compostos de fórmula I de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 7 para uso no tratamento e/ou prevenção de distúrbios em que a resistência à insulina está envolvida.

14. Compostos de fórmula I de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 7 para uso no tratamento e/ou prevenção de diabetes melito incluindo a prevenção das seqüelas associadas com ela.

25 15. Compostos de fórmula I de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 7 para uso no tratamento e/ou prevenção de dislipidemias e suas seqüelas.

16. Compostos de fórmula I de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 7 para uso no tratamento e/ou prevenção de condições que podem estar associadas com a síndrome metabólica.

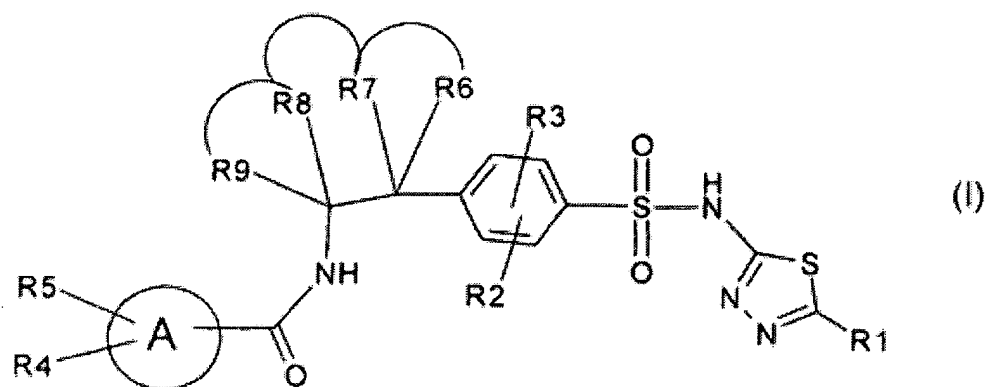
30 17. Compostos de fórmula I de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 7 para uso no tratamento e/ou prevenção de desmielinização e outros distúrbios neurodegenerativos do sistema nervoso central e

periférico .

18. Compostos de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 7 em combinação com pelo menos um outro composto ativo para uso no tratamento de distúrbios de metabolismo de ácido graxo e distúrbios de utilização de glicose.

19. Compostos de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 7 em combinação com pelo menos um outro composto ativo para uso no tratamento de distúrbios em que a resistência à insulina está envolvida.

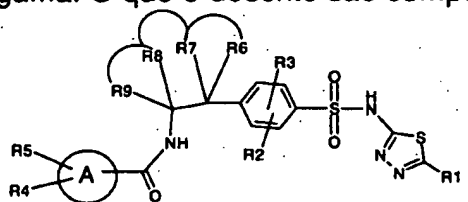
20. Processo para preparar produto farmacêutico compreendendo um ou mais dos compostos como definido em uma ou mais das reivindicações 1 a 7, que compreende misturar o composto ativo com um veículo farmacêuticamente adequado e trazer esta mistura em uma forma adequada para administração.



RESUMO

Patente de Invenção: "N-[1,3,4]-TIADIAZOL-2-IL-BENZENO SULFONAMIDAS CÍCLICAS, PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO E SEU USO COMO PRODUTOS FARMACÊUTICOS".

5 A presente invenção refere-se a cíclica N-[1,3,4]-tiadiazol-2-il-benzeno sulfonamidas e a seus sais fisiologicamente aceitáveis e derivados fisiologicamente funcionais mostrando atividade agonista de PPARdelta ou PPARdelta e PPARgamma. O que é descrito são compostos de fórmula I,



10 em que os radicais são como definidos, e seus sais fisiologicamente aceitáveis e processos para suas preparações. Os compostos são adequados para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios de metabolismo de ácido graxo e distúrbios de utilização de glicose bem como de distúrbios em que a resistência à insulina está envolvida e desmielinização e outros distúrbios neurodegenerativos do sistema nervoso central e periférico.

15