



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

(21) PI 0720524-4 A2



(22) Data de Depósito: 11/12/2007
(43) Data da Publicação: 07/01/2014
(RPI 2244)

(51) Int.Cl.:
C07D 209/08
C07D 215/58
C07D 417/12
A61K 31/404
A61K 31/47
A61P 3/10

(54) Título: COMPOSTOS DERIVADOS DE SULFONAMIDA, PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DESTES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE O COMPREEDEM, MÉTODO PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO E/OU PROFILÁTICO DE DOENÇAS QUE SÃO MODULADAS POR INIBIDORES DE L-CPT1 E USO DOS COMPOSTOS.

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 21/12/2006 EP 06126920.5

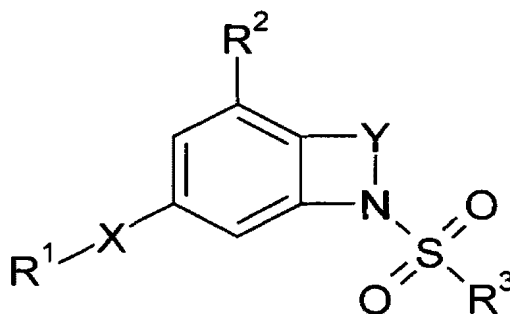
(73) Titular(es): F. Hoffmann-La Roche Ag

(72) Inventor(es): Odile Chomienne, Patrizio Mattei, Simona M. Ceccarelli Grenz, Ulrike Obst Sander

(74) Procurador(es): Vieira de Mello Advogados

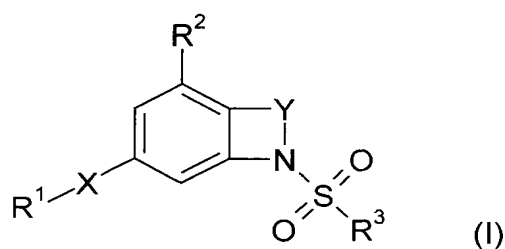
(86) Pedido Internacional: PCT EP2007063696 de 11/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/074692de 26/06/2008



COMPOSTOS DERIVADOS DE SULFONAMIDA, PROCESSO PARA A
FABRICAÇÃO DESTES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE O
COMPREENDEM, MÉTODO PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO E/OU
PROFILÁTICO DE DOENÇAS QUE SÃO MODULADAS POR INIBIDORES
 5 DE L-CPT1 E USO DOS COMPOSTOS.

A invenção está relacionada com novos derivados de sulfonamida de fórmula (I)



10 em que

X é -NHC(O)- ou -C(O)NH-;

Y é -C(R⁴R⁵)-, -C(R⁴R⁵)C(R⁶R⁷)-, -C(R⁴R⁵)C(R⁶R⁷)C(R⁸R⁹)-
 , -C(R⁴R⁵)C(R⁶R⁷)C(R⁸R⁹)C(R¹⁰R¹¹)- ou CR⁴=CR⁶-;

R¹ é arila ou heteroarila, onde a arila ou
 15 heteroarila é substituída com -C(R¹²R¹³)
 [C(R¹⁴R¹⁵)]_nC(O)R¹⁶, e onde a arila ou heteroarila,
 além disso, é opcionalmente substituída com 1 a 2
 substituintes independentemente selecionados a
 partir do grupo que consiste de alquila inferior,
 20 hidroxila, halogênio, alcoxila inferior, fluoro-
 alquila inferior e fluoro-alcoxila inferior;

R² é hidrogênio, alquila inferior, hidroxila,
 halogênio, alcoxila inferior, fluoro-alquila
 inferior ou fluoro-alcoxila inferior;

25 R³ é arila que é opcionalmente substituída com 1 a 3

- substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de halogênio, ciano, hidroxila, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior, alquila-C(O) inferior, alquila-C(O)-NH inferior, alquila-C(O)-N(alquila inferior) inferior, alquila-S(O)₂ inferior, NH₂-S(O)₂, N(H, alquila inferior)-S(O)₂, N(alquila inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H, alquila inferior)-C(O), N(alquila inferior)₂-C(O) e alcoxila-C(O) inferior, em que a alquila inferior é opcionalmente substituída com hidroxila, alcoxila inferior, NH₂, N(H, alquila inferior) ou N(alquila inferior)₂;
- 15 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ e R¹¹, independentemente um do outro, são hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alquila inferior, fluoro-alcoxila inferior, hidroxila ou hidroxila-alquila inferior;
- 20 R¹², R¹³, R¹⁴ e R¹⁵, independentemente um do outro, são hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alquila inferior, fluoro-alcoxila inferior, hidroxila, hidroxila-alquila inferior; ou
- 25 R¹³ é H e R¹² é -(CH₂)₁₋₃- e forma uma ponte com a arila ou heteroarila, a qual o -C(R¹²R¹³)[C(R¹⁴R¹⁵)]_nC(O)OR¹⁶ está ligado;
- R¹⁶ é hidrogênio ou alquila inferior;

n é 0 ou 1;

e ésteres e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Além disso, a invenção está relacionada a um
5 processo para fabricação dos compostos acima, preparações farmacêuticas que contêm tais compostos, bem como ao uso destes compostos para a produção de preparações farmacêuticas.

Altos níveis de Ácidos Graxos Livres (FFA - Free
10 Fatty Acids) levam a um aumento da β -oxidação mitocondrial hepática, que é crucial para conduzir a gliconeogênese eficiente. A oxidação mitocondrial de FFA de cadeia longa requer a intervenção de duas membranas ligadas à palmitoiltransferases dependentes
15 de carnitina (CPTs). A CPT1, enzima da membrana mitocondrial externa, catalisa a formação de acilcarnitinas de cadeia longa. As isoformas CPT1 hepática (L-CPT1) e muscular (M-CPT1) são codificadas por dois genes diferentes e inibidas por malonil-CoA. O
20 domínio N-terminal de L-CPT1 confere sua sensibilidade mais baixa a malonil-CoA. A CPT2, enzima da membrana mitocondrial interna, reconverte acilcarnitinas de cadeia longa em ésteres de acilCoA de cadeia longa. As acilCoAs de cadeia longa são, em seguida, β -oxidadas a
25 acetil-CoA, que ativam a piruvato carboxilase e gliconeogênese. De acordo com o mecanismo de ação descrito acima, substâncias farmacologicamente ativas que inibem L-CPT1 reduzem a β -oxidação hepática,

consequentemente inibem a gliconeogênese e, portanto, agem contra a hiperglicemia.

A presente invenção diz respeito a novos compostos que inibem a atividade de carnitina palmitoil transferase hepática 1 (L-CPT1). Os compostos da
5 presente invenção podem ser usados como agentes farmacologicamente ativos que são úteis na prevenção e/ou tratamento de doenças que são moduladas por inibidores de L-CPT1, particularmente doenças que estão
10 relacionadas à hiperglicemia e/ou distúrbios de tolerância a glicose. Tais doenças incluem, por exemplo, diabetes e patologias associadas, diabetes mellitus não insulino-dependente (também relacionada à diabetes tipo II), obesidade, hipertensão, síndrome de
15 resistência a insulina, síndrome metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, doença do fígado gorduroso, aterosclerose, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal.

A menos que indicado o contrário, as definições
20 seguintes são estabelecidas para ilustrar e definir o significado e escopo dos vários termos usados para descrever a invenção aqui.

Neste relatório o termo "inferior" é usado para se referir a um grupo que consiste de um a sete,
25 preferencialmente de um a quatro átomo(s) de carbono.

O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo, com flúor, cloro e bromo sendo preferidos.

O termo "alquila", individualmente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical monovalente de hidrocarboneto alifático saturado de cadeia normal ou ramificada, com um a vinte átomos de carbono, preferencialmente de um a dezesseis átomos de carbono, mais preferencialmente de um a dez átomos de carbono. Os grupos de alquila inferior como definidos abaixo são os grupos de alquila preferidos. Os grupos de alquila podem opcionalmente ser substituídos por hidroxila, alcoxila inferior, NH_2 , $\text{N}(\text{H}, \text{alquila inferior})$ ou $\text{N}(\text{alquila inferior})_2$. A menos que determinado especificamente o contrário, grupos de alquila não substituídos são preferidos.

O termo "alquila inferior", individualmente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical monovalente de alquila de cadeia normal ou ramificada de um a sete átomos de carbono, preferencialmente de um a quatro átomos de carbono. Este termo é, além disso, exemplificado por radicais tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, s-butila, t-butila e semelhantes. Grupos de alquila inferior podem opcionalmente ser substituídos por hidroxila, alcoxila inferior, NH_2 , $\text{N}(\text{H}, \text{alquila inferior})$ ou $\text{N}(\text{alquila inferior})_2$. A menos que especificamente determinado o contrário, grupos de alquila inferior não substituídos são preferidos.

O termo "cicloalquila" refere-se a um radical carbocíclico monovalente com 3 a 10 átomos de carbono,

preferencialmente com 3 a 6 átomos de carbono, tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclohexila.

O termo "fluoro-alquila inferior" refere-se a 5 grupos de alquila inferior que são mono- ou multiplamente substituídos com flúor. Exemplos de grupos de fluoro-alquila inferior são, por exemplo, CFH_2 , CF_2H , CF_3 , CF_3CH_2 , $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ e $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2$.

O termo "alcoxila" refere-se ao grupo $\text{R}'-\text{O}-$, em 10 que R' é uma alquila. O termo "alcoxila inferior" refere-se ao grupo $\text{R}'-\text{O}-$, em que R' é uma alquila inferior.

O termo "fluoro-alcoxila inferior" refere-se ao grupo $\text{R}''-\text{O}-$, em que R'' é fluoro-alquila inferior. 15 Exemplos de grupos de fluoro-alquila inferior são, por exemplo, CFH_2-O , $\text{CF}_2\text{H}-\text{O}$, CF_3-O , $\text{CF}_3\text{CH}_2-\text{O}$, $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2-\text{O}$, $(\text{CF}_3)_2\text{CH}-\text{O}$ e $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2-\text{O}$.

O termo "isóstero ácido" refere-se a grupos que possuem aspectos eletrônicos e estéricos similares a de 20 um ácido carboxílico, ou que são conhecidos no estado da técnica por imitarem o arranjo espacial e propriedades eletrônicas de um ácido carboxílico. Exemplos de isósteros ácidos são 1H-tetrazol-5-il, 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-ona, 4H-[1,2,4]tiadiazol-3-il-5-ona, 4H-[1,2,4]oxadiazol-3-il-5-tiona, 3H-[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il-2-óxido, SO_3H , 3-hidróxi-isooxazol, 3-hidróxi-piran-4-ona ou $\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)\text{OH}$.

O termo "arila", individualmente ou em combinação,

diz respeito ao grupo fenila ou nafitila, preferencialmente ao grupo fenila, que pode ser opcionalmente substituído, a menos que especificamente determinado o contrário, por 1 a 5, preferencialmente 1 a 3, substituintes, independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de halogênio, hidroxila, amino, NO₂, alquila inferior, hidroxila-alquila inferior, alcoxila inferior, carboxila, carboxila-alquila inferior, H₂NC(O), (H, alquila inferior)NC(O), (alquila inferior)₂NC(O), fluoro-alquila inferior, alquila-SO₂ inferior, alquila-SO₂O inferior, alquila-SO₂-NH inferior, alquila-SO₂-N(alquila inferior) inferior, H₂NSO₂, (H, alquila inferior)NSO₂, (alquila inferior)₂NSO₂, ciano, heteroarila, cicloalquila, fenila e fenilóxila. Os substituintes preferidos são halogênio, alquila inferior e alcoxila inferior. Além disso, grupos arila podem preferencialmente ser substituídos como definido na descrição e nas reivindicações abaixo.

O termo "heteroarila" refere-se a um anel monocíclico aromático com 5 a 6 membros ou a um anel bicíclico com 9 a 10 membros que pode compreender 1, 2 ou 3 átomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre, tais como furila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, tienila, isoxazolila, oxazolila, oxadiazolila, imidazolila, pirrolila, triazolila, tetrazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, benzoimidazolila, indolila,

indazolila, benzoisotiazolila, benzoxazolila, benzoisoxazolila e quinolinila. Os grupos de heteroarila preferidos são tiazolila, pirazolila e tiadiazolila. A menos que especificamente determinado o contrário, um grupo heteroarila pode opcionalmente ter uma substituição padrão como descrito anteriormente com relação ao termo "arila". Além disso, grupos heteroarila podem ser preferencialmente substituídos como definido na descrição abaixo.

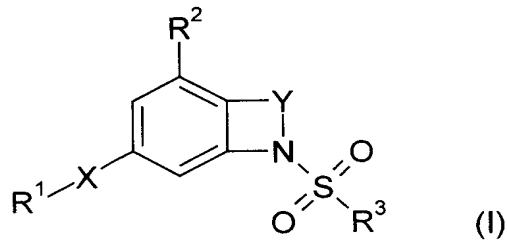
Os compostos de fórmula (I) podem formar sais farmacologicamente aceitáveis com bases fisiologicamente compatíveis. Exemplos de tais sais são sais alcalinos, alcalinos terrosos e de amônio tais como, por exemplo, sal de sódio, potássio, cálcio e trimetilamônio.

O termo "ésteres farmacologicamente aceitáveis" abrange derivados de compostos de fórmula (I), em que um grupo carboxila tenha sido convertido a um éster.

Exemplos de ésteres apropriados são os de alquila inferior, hidroxila-alquila inferior, alcoxila inferior-alquila inferior, amino-alquila inferior, mono ou di-alquila inferior-amino-alquila inferior, morfolino-alquila inferior, pirrolidino-alquila inferior, piperidino-alquila inferior, piperazino-alquila inferior, piperazino-alquila inferior-alquila inferior e ésteres de aralquila. Os ésteres preferidos são ésteres de metila, etila, propila, butila e benzila. O termo "ésteres farmacologicamente aceitáveis", além disso, abrangem compostos de fórmula

(I) em que os grupos hidroxila tenham sido convertidos para os ésteres correspondentes com ácidos orgânicos ou inorgânicos tais como, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico e semelhantes, que não sejam tóxicos a organismos vivos.

Mais detalhadamente, a presente invenção diz respeito a compostos de fórmula (I)



em que

X é $-\text{NHC}(\text{O})-$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$;

Y é $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)-$, $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)\text{C}(\text{R}^6\text{R}^7)-$, $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)\text{C}(\text{R}^6\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^8\text{R}^9)-$, $-\text{C}(\text{R}^4\text{R}^5)\text{C}(\text{R}^6\text{R}^7)\text{C}(\text{R}^8\text{R}^9)\text{C}(\text{R}^{10}\text{R}^{11})-$ ou $-\text{CR}^4=\text{CR}^6-$;

R¹ é arila ou heteroarila, onde a arila ou heteroarila é substituída com $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})[\text{C}(\text{R}^{14}\text{R}^{15})]_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, e onde a arila ou heteroarila, além disso, é opcionalmente substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila inferior, hidroxila, halogênio, alcoxila inferior, fluoro-alquila inferior e fluoro-alcoxila inferior;

R^2 é hidrogênio, alquila inferior, hidroxila, halogênio, alcoxila inferior, fluoro-alquila inferior ou fluoro-alcoxila inferior;

R^3 é arila que é opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de halogênio, ciano, hidroxila, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior, alquila-C(O) inferior, alquila-C(O)-NH inferior, alquila-C(O)-N(alquila inferior) inferior, alquila-SO₂ inferior, NH₂-S(O)₂, N(H, alquila inferior)-S(O)₂, N(alquila inferior)₂-SO₂, NH₂-C(O), N(H, alquila inferior)-C(O), N(alquila inferior)₂-C(O) e alcoxila-C(O) inferior, em que a alquila inferior é opcionalmente substituída com hidroxila, alcoxila inferior, NH₂, N(H, alquila inferior) ou N(alquila inferior)₂;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} , independentemente um do outro, são hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alquila inferior, fluoro-alcoxila inferior, hidroxila ou hidroxila-alquila inferior;

R^{12} , R^{13} , R^{14} e R^{15} , independentemente um do outro, são hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alquila inferior, fluoro-alcoxila inferior, hidroxila, hidroxila-alquila inferior; ou

R^{13} é H e R^{12} é $-(CH_2)_{1-3}-$ e forma uma ponte com a arila ou heteroarila, a qual o $-C(R^{12}R^{13})[C(R^{14}R^{15})]_n C(O)OR^{16}$ está ligado;

R^{16} é hidrogênio ou alquila inferior;

n é 0 ou 1;

e sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

5 Os compostos de fórmula (I) são, particularmente, preferidos e sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos são preferidos e ésteres farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos são particularmente preferidos, com os compostos de fórmula (I) sendo particularmente
10 preferidos.

Os compostos de fórmula (I) podem ter um ou mais átomos de carbono assimétrico e podem, portanto, existir como uma mistura enantiomérica, mistura de estereoisômeros ou como compostos opticamente puros.

15 Uma modalidade preferida da presente invenção diz respeito a compostos de fórmula (I) como descritos acima, em que X é -NH-CO-. Em tais compostos, o lado esquerdo de X, isto é, o átomo de nitrogênio, está ligado a R^1 .

20 Outros compostos preferidos da presente invenção são aqueles, em que Y é $C(R^4R^5)C(R^6R^7)-$, $-C(R^4R^5)C(R^6R^7)C(R^8R^9)-$, $-C(R^4R^5)C(R^6R^7)C(R^8R^9)C(R^{10}R^{11})-$ ou $-CR^4=CR^6-$, e R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} são como definidos acima. Mais preferencialmente, Y é -
25 $C(R^4R^5)C(R^6R^7)-$ ou $-C(R^4R^5)C(R^6R^7)C(R^8R^9)-$, e R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 e R^9 são como definidos acima. Todas as opções mencionadas acima para Y também constituem, particularmente, modalidades isoladas preferidas.

Outra modalidade preferida da presente invenção se refere a compostos como definidos acima, em que R^1 é arila ou heteroarila selecionada do grupo que consiste de tiazolila, pirazolila e tiadiazolila, em que a arila ou heteroarila é substituída com $C(R^{12}R^{13})[C(R^{14}R^{15})]_n C(O)OR^{16}$, e em que a arila ou heteroarila, além disso, é opcionalmente substituída com alquila inferior, em que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} e n são como definidos acima. Mais preferencialmente, R^1 é fenila ou uma heteroarila selecionada a partir do grupo que consiste de tiazolila e pirazolila, onde a arila ou heteroarila é substituída com $C(R^{12}R^{13})[C(R^{14}R^{15})]_n C(O)OR^{16}$, em que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} e n são como definidos acima. Ainda mais preferivelmente, R^1 é 4-carboximetil-fenil, 4-carboximetil-tiazol-2-il ou 1-carboximetil-pirazol-3-il.

Outros compostos preferidos da presente invenção são aquele, em que R^3 é hidrogênio ou alquila inferior, mais preferencialmente em que R^2 é hidrogênio ou metila.

Além disso, os compostos como definidos acima são preferidos, em que R^3 é arila que é opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior e alcoxila inferior. Mais preferencialmente, R^3 é 3,5-dimetil-fenil, 3-cloro-

fenil, 2-metóxi-5-cloro-fenil ou 2-metóxi-5-metil-fenil.

Outros compostos ainda preferidos são aqueles, em que R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} são hidrogênio. Além disso é preferível que R^{12} , R^{13} , R^{14} e R^{15} , independentemente um do outro, sejam hidrogênio, alquila inferior ou hidroxila; ou R^{13} seja H e R^{12} seja $-(CH_2)_{2-3}$ e forme uma ponte com a arila ou heteroarila, a qual o $-C(R^{12}R^{13})[C(R^{14}R^{15})]_nC(O)OR^{16}$ está ligado. No caso de R^{12} formar uma ponte com a arila ou heteroarila, R^{12} está preferencialmente ligado ao átomo do anel de arila ou heteroarila adjacente ao átomo do anel ao qual o $-C(R^{12}R^{13})[C(R^{14}R^{15})]_nC(O)OR^{16}$ está ligado.

Preferencialmente, R^{12} é hidrogênio. Preferencialmente, R^{13} é hidrogênio. Preferencialmente, R^{14} e R^{15} são hidrogênios. Outros compostos preferidos são aqueles em que n é 0.

Em particular, os compostos preferidos são os compostos de fórmula (I) descritos nos exemplos como compostos individuais bem como sais farmacologicamente aceitáveis, bem como ésteres farmacologicamente aceitáveis dos mesmos. Além disso, os substituintes como encontrados nos exemplos específicos descritos abaixo, constituem, individualmente, modalidades isoladas preferidas da presente invenção.

Os compostos preferidos de fórmula (I) são aqueles selecionados a partir do grupo que consiste de: ácido

(4-{{[1-(5-cloro-2-metóxi -benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino}-fenil)- acético, ácido (4-{{[1-(2-metóxi-5-metil -benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético, ácido (4-{{[1-(3,5-dimetil-
5 benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino}-fenil)- acético, ácido (4-{{[1-(3-cloro-benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético, ácido (4-{{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético, ácido (4-
10 {{[1-(3,5-dimetil -benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético, ácido (4-{{[1-(3-cloro -benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino}-fenil)- acético, ácido (2-{{[1-(3,5-dimetil -benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-
15 carbonil] -amino}-tiazol-4-il)- acético, ácido (2-{{[1-(3-cloro -benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino}-tiazol-4-il)- acético, ácido (4-{{[1-(5-cloro-2-metóxi -benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino}-fenil)- acético, ácido (2-
20 {{[1-(5-cloro-2-metóxi -benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)- acético, ácido (2-{{[1-(5-cloro-2-metóxi -benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -5-metil-tiazol-4-il)- acético, ácido (3-{{[1-(5-cloro-2-metóxi-
25 benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol -6-carbonil] -amino} -pirazol-1-il)- acético, ácido (4-{{[1-(5-cloro-2-metóxi -benzenossulfonil) -4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino}-fenil)- acético, ácido (2-

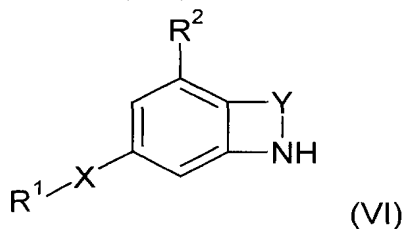
{[1-(5-cloro-2-metóxi -benzenossulfonil) -4-metil-2,3-
 dihidro-1H-indol -6-carbonil] -amino}-tiazol-4-il)-
 acético, ácido (2-{[1-(5-cloro -2-metóxi-
 benzenossulfonil) -2,3,4,5-tetrahidro -1H-benzo[b]
 5 azepino-8-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)- acético,
 ácido (4-{[1-(2-metóxi-5-metil -benzenossulfonil) -
 1,2,3,4-tetrahidro-quinolino -7-carbonil] -amino} -
 fenil)- acético, ácido (5-{[1-(2-metóxi-5-metil-
 benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro -quinolino-7-
 10 carbonil] -amino}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-acético, ácido
 hidróxi- (4-{[1-(2-metóxi-5-metil -benzenossulfonil) -
 1,2,3,4-tetrahidro -quinolino-7-carbonil] -amino} -
 fenil)-acético, ácido 2-{[1-(2-metóxi -5-metil-
 benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-
 15 carbonil] -amino} -5,6-dihidro-4H -ciclopentatiazol-4-
 carboxílico, ácido (2-{[1-(2-metóxi -5-metil-
 benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro -quinolino-7-
 carbonil] -amino} -tiazol-4-il)- acético, ácido 2-(4-
 {[1-(2-metóxi-5-metil -benzenossulfonil) -1,2,3,4-
 20 tetrahidro-quinolino -7-carbonil]-amino} -fenil)-
 propiônico, ácido 2-{[1-(2-metóxi-5-metil-
 benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-
 carbonil] -amino} -4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-
 carboxílico, e ácido {4-[1-(5-cloro-2-metóxi-
 25 benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-il
 carbamoil] -fenil} acético, e ésteres e sais
 farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

Particularmente, os compostos preferidos de fórmula (I) são aqueles selecionados a partir do grupo que consiste de: ácido (2-{{[1-(3,5-dimetil-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] - amino} - tiazol-4-il)- acético, ácido (2-{{[1-(3-cloro-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] - amino} - tiazol-4-il)- acético, ácido (4-{{[1-(5-cloro-2-metóxi -benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino}-fenil)-acético, ácido (2-{{[1-(5-cloro-2-metóxi -benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} - tiazol-4-il)- acético, ácido (3-{{[1-(3-cloro-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} - pirazol-1-il)- acético, ácido (4-{{[1-(5-cloro-2-metóxi -benzenossulfonil) -4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} - fenil)- acético, ácido (2-{{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} - tiazol-4-il)- acético, ácido (4-{{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro -quinolino-7-carbonil] -amino} - fenil)- acético, ácido (2-{{[1-(2-metóxi-5-metil -benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} - tiazol-4-il)- acético, e ésteres e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Deve-se considerar que os compostos de fórmula geral (I) na presente invenção podem ser derivatizados em grupos funcionais para proverem derivados que são

capazes de se converterem aos compostos originais in vivo.

A invenção adicionalmente diz respeito a um processo para a fabricação de compostos de fórmula (I) como definidos acima, onde o processo compreende reagir um composto de fórmula (IV)



com um composto de fórmula $\text{Cl-SO}_2\text{-R}^3$, em que R^1 , R^2 , R^3 , X e Y são como definidos acima.

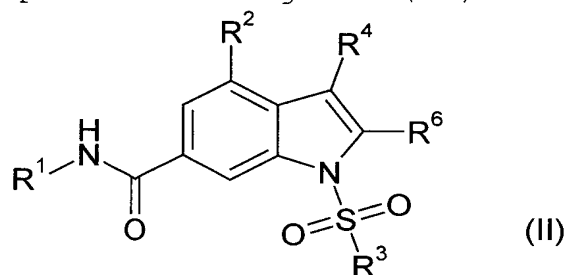
A reação de um composto de fórmula (IV) com um composto de fórmula $\text{Cl-SO}_2\text{-R}^3$ pode ser realizada sob condições bem conhecidas por uma pessoa versada na técnica. Por exemplo, o composto de fórmula (IV) é reagido com um composto de fórmula $\text{Cl-SO}_2\text{-R}^3$ em solventes anidros tais como, diclorometano, tetrahydrofurano, acetonitrila tolueno e misturas dos mesmos ou na ausência de solventes, em temperaturas entre 0°C e 110°C , opcionalmente na presença de uma base como trietilamina, di-isopropiletilamina ou piridino.

A presente invenção também diz respeito a compostos de fórmula (I) como definidos acima, quando preparados por um processo como descrito acima.

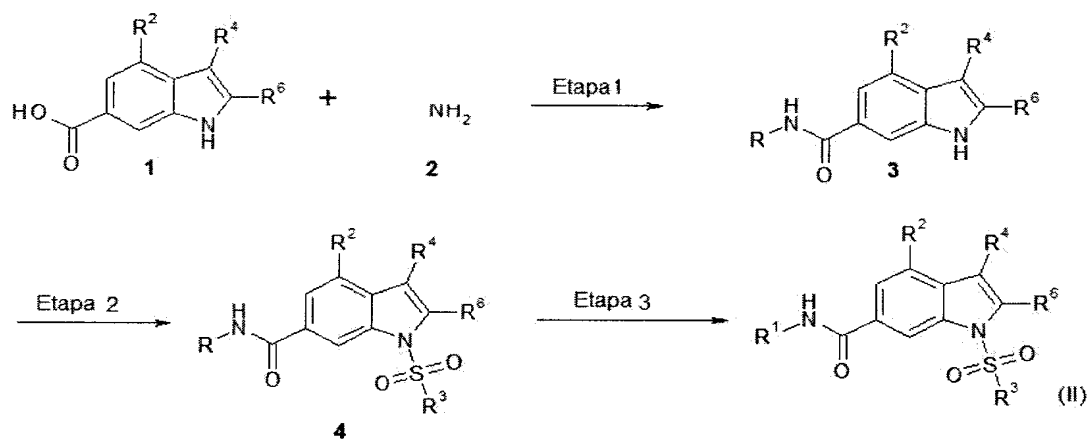
Os compostos de fórmula (IV) e $\text{Cl-SO}_2\text{-R}^3$ podem ser preparados por métodos conhecidos no estado da técnica

ou como descritos abaixo ou em analogia aos mesmos. A menos que indicado o contrário, R^1 , R^2 , R^3 , X e Y são como descritos acima.

Os compostos de fórmula (I), onde Y é $-CR^4=CR^6$ e X é NHC(O)-, são parte da presente invenção e são representados pela fórmula geral (II)



Os compostos de fórmula geral (II) podem ser preparados de acordo com o esquema geral 1:



10

Esquema 1

Na etapa 1, esquema 1, ácidos indol-6-carboxílicos de fórmula geral **1** são acoplados a um derivado de amina protegido apropriado **2** de acordo com métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, formação de amida usando um reagente de acoplamento. A reação é tipicamente realizada em

15

solventes apróticos tais como, diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona e misturas dos mesmos em temperaturas entre 0°C e 60°C na presença ou ausência

5 de uma base tal como trietilamina, diisopropiletilamina ou 4-(dimetilamino)-piridino. Os agentes de acoplamento usados tipicamente são N,N-diciclohexilcarbodiimida, hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil) -3-etil-carbodiimida, O-

10 (benzotriazol-1-il) -N,N,N',N'-tetrametilurônio hexafluoro-fosfato, O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio hexafluoro-fosfato e bromo-

15 tris-pirrolidino-fosfônio hexafluorofosfato. Na etapa 2, esquema 1, as amidas de ácido indol-6-carboxílico **3** são convertidas aos derivados de sulfonamidas **4** de

20 acordo com métodos bem conhecidos na técnica, por exemplo, sulfonilação do indol-NH. A reação é tipicamente realizada com cloretos de sulfonila como agentes de sulfonilação na presença de uma base

25 orgânica ou inorgânica, como por exemplo, terc-butilato de potássio, hidreto de sódio, carbonato de sódio, hidróxido de sódio ou semelhantes. Em casos onde uma base inorgânica é usada, condições de transferência de fase podem ser aplicadas com um catalisador de

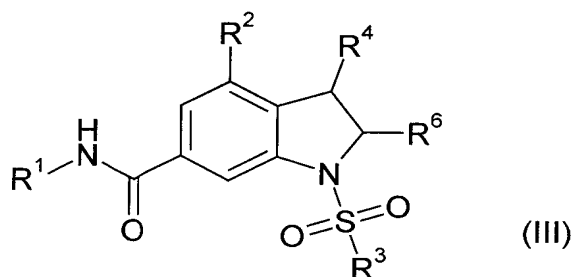
transferência de fase apropriado como, por exemplo, hidrogenossulfato de tetrabutilamônio, hidróxido de tetrabutilamônio e brometo de tetrabutilamônio. Na etapa 3, esquema 1, o ácido carboxílico protegido

embutido no grupo R da estrutura **4** é desprotegido para gerar os compostos finais de fórmula geral (II). As condições de desproteção são escolhidas com base na natureza do grupo de proteção e podem envolver

5 hidrólise simples em condições básicas e meio aquoso, de acordo com métodos bem conhecidos na técnica, tais como hidrólise ácida com ácidos minerais aquosos, desproteção ácida com ácidos de minerais em solventes não aquosos, ou métodos de desproteção com base no

10 estado da técnica e na natureza do grupo de proteção.

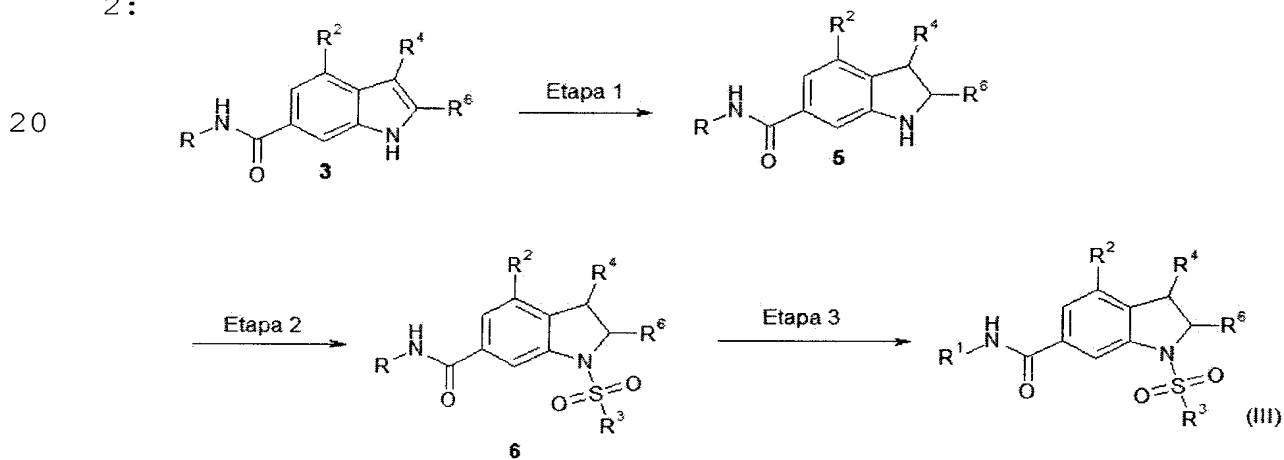
Os compostos de fórmula geral (I), onde Y é -C(R⁴R⁵)C(R⁶R⁷)-, R⁵ e R⁷ são hidrogênios e X é -NHC(O)-, são parte da invenção e são representados pela fórmula geral (III)



15

Os compostos de fórmula geral(III) podem ser preparados de acordo com o método resumido no esquema

2:

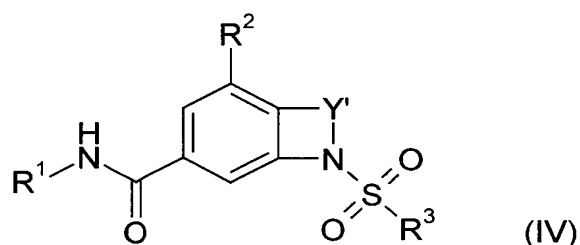


Na etapa 1, esquema 2, os compostos de fórmula geral **3** são reduzidos as indolinas correspondentes de fórmula geral **5** de acordo com métodos bem conhecidos por uma pessoa versada na técnica, por exemplo, redução parcial de indol. A reação é tipicamente realizada em solventes práticos tais como ácido acético, ácido trifluoroacético e misturas dos mesmos em temperaturas entre 0°C e 30°C. Reagentes de redução tipicamente usados são cianoborohidreto de sódio, triacetoxiborohidreto de sódio e borohidreto de sódio. Na etapa 3, esquema 2, os compostos obtidos de fórmula geral **5** são convertidos em suas sulfonamidas correspondentes de fórmula geral **6**, usando métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, sulfonilação de amins com cloretos de sulfonila. A reação é tipicamente realizada em solventes anidros tais como, diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrila, tolueno e misturas dos mesmos, ou na ausência de um solvente, em temperaturas entre 0°C e 110°C, opcionalmente na presença de uma base como trietilamina, di-isopropiletilamina ou piridino. Na etapa 3, esquema 2, o ácido carboxílico protegido embutido no grupo R da estrutura **6** é desprotegido para gerar os compostos finais de fórmula geral (III), em analogia ao que é descrito para o esquema 1, etapa 3.

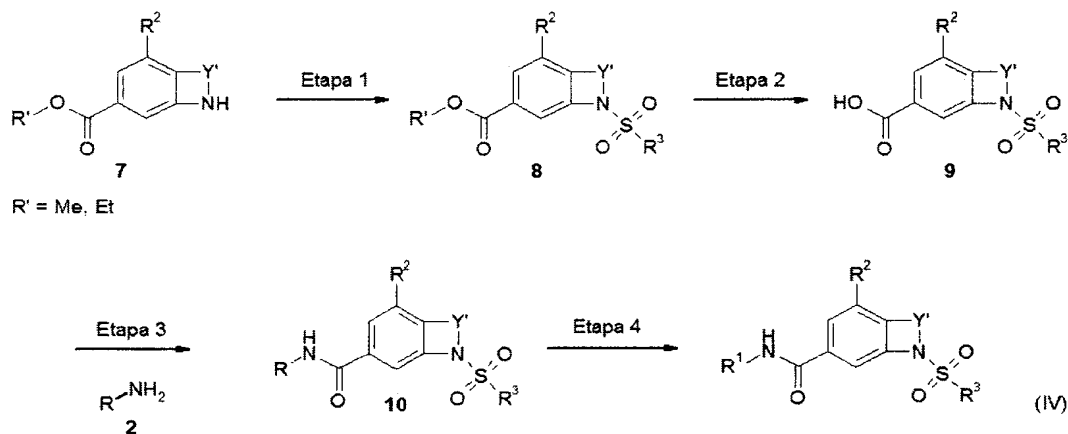
Os compostos de fórmula geral (I), onde Y é -
 $C(R^4R^5)C(R^6R^7)-$, $-(R^4R^5)C(R^6R^7)C(R^8R^9)-$ ou -

$C(R^4R^5)C(R^6R^7)C(R^8R^9)C(R^{10}R^{11})-$ e X é $-NHC(O)-$, são parte da presente invenção e podem ser representados pela fórmula geral (IV), onde Y' é Y como definido acima:

5



Os compostos de fórmula geral (IV) podem ser preparados de acordo com o esquema geral 3:



10

Esquema 3

Na etapa 1, esquema 3, os ésteres de ácido carboxílico de fórmula geral **7** são convertidos a sulfonamidas **8**, de acordo com métodos bem conhecidos na técnica, por exemplo, sulfonilação de aminas com cloretos de sulfonila. A reação é tipicamente realizada em solventes anidros tais como, diclorometano,

tetrahidrofurano, acetonitrila, tolueno e misturas dos
mesmos ou na ausência de solvente, em temperaturas
entre 0°C e 110°C, opcionalmente na presença de uma
base como trietilamina, di-isopropiletilamina ou
5 piridino. Na etapa 2, esquema 3, o composto obtido de
fórmula **8** é convertido no ácido carboxílico
correspondente de fórmula **9**, usando métodos bem
conhecidos por aqueles versados na técnica, por
exemplo, hidrólise de éster mediada por base. A reação
10 é tipicamente realizada em solventes tais como água,
metanol, tetrahidrofurano e misturas dos mesmos, em
temperaturas entre -20°C e 120°C. Os reagentes típicos
são hidróxido de lítio anidro ou aquoso, hidróxido de
lítio monohidratado, hidróxido de sódio, hidróxido de
15 potássio, carbonato hidrogenado de sódio, carbonato de
sódio, carbonato hidrogenado de potássio e carbonato de
potássio. Na etapa 3, esquema 3, os derivados de ácido
carboxílico de fórmula **9** são convertidos, com as amins
apropriadas **2**, na amida correspondente usando métodos
20 bem conhecidos por aqueles versados na técnica, por
exemplo, formação de amida usando um reagente de
acoplamento. Isto é tipicamente realizado usando
solventes apróticos tais como diclorometano,
tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-
25 metilpirrolidinona e misturas dos mesmos em
temperaturas entre 0°C e 60°C na presença ou ausência
de uma base tal como trietilamina, N,N-di-
isopropiletilamina ou 4-(dimetilamino)-piridino. Os

agentes de acoplamento usados tipicamente são N,N-diciclohexilcarbodiimida, hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio

5 hexafluoro-fosfato, O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio hexafluoro-fosfato e bromo-tris-pirrolidino-fosfônio hexafluorofosfato. Alternativamente, tal reação pode ser efetuada em duas etapas envolvendo primeiro a formação de derivado de

10 haleto de acila de **9** e subsequente reação de acoplamento com uma amina apropriada na presença de uma base. Tipicamente, os reagentes empregados para a formação de cloreto de acila são cloreto de tionila, pentacloro de fósforo, cloreto de oxalila ou cloreto

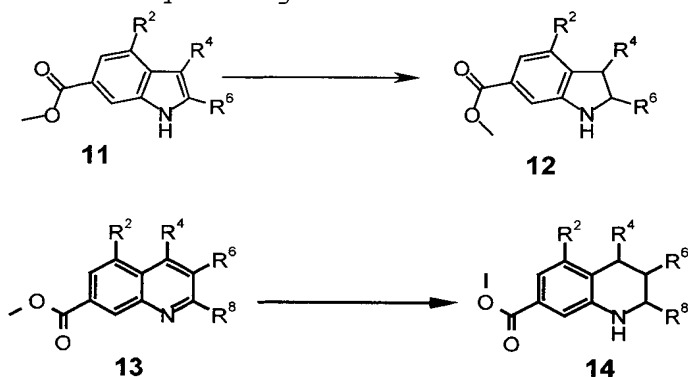
15 cianúrico, e a reação é geralmente conduzida na ausência de um solvente ou na presença de um solvente aprótico como diclorometano, tolueno ou acetona. Uma base pode, opcionalmente, ser adicionada como , por exemplo, piridino, trietilamina, di-isopropil etil

20 amina ou N-metilmorfolino. O cloreto de acila obtido pode ser isolado ou reagido como tal com uma amina apropriada **2** em um solvente aprótico, como diclorometano, tetrahidrofurano ou acetona, na presença de uma base. Bases típicas são trietilamina, N-

25 metilmorfolino, piridino, di-isopropil etil amina ou dimetilaminopiridino ou misturas dos mesmos. Na etapa 4, esquema 3, o ácido carboxílico protegido no grupo R da estrutura **10** é desprotegido para gerar os compostos

finais de fórmula geral (IV), em analogia ao que é descrito para o esquema 1, etapa 3.

Os ésteres de ácido carboxílico de fórmula geral **7**, onde $Y' = -C(R^4R^5)C(R^6R^7)-$ e $R^5 = R^7 = H$ ou $Y' = -C(R^4R^5)C(R^6R^7)C(R^8R^9)-$ e $R^5 = R^7 = R^9 = H$, são preparados de acordo com o esquema geral 4.



Esquema 4

O metil éster de ácido indol-6-carboxílico substituído **11** é convertido no correspondente 2,3-dihidroindol de fórmula **12**, usando métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, redução de indol. A reação é tipicamente realizada em solventes práticos tais como, ácido acético, ácido trifluoroacético e misturas dos mesmos em temperaturas entre 0°C e 30°C. Os reagentes tipicamente usados são cianoborohidreto de sódio, triacetoxiborohidreto de sódio e borohidreto de sódio.

Os metil ésteres de ácido quinolino-7-carboxílico **13** são convertidos em suas correspondentes 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas de fórmula **14**, usando métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica, por

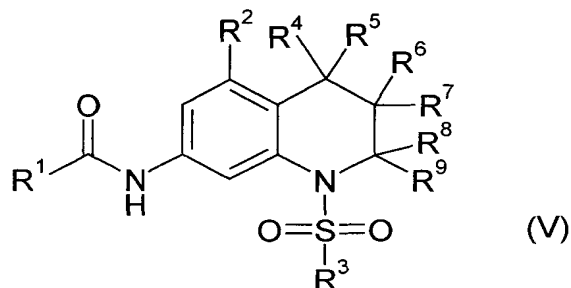
exemplo, redução de quinolina. A reação é tipicamente realizada em solventes tais como água, isopropanol, etileno glicol, ácido trifluoroacético, tetrahydrofurano e misturas dos mesmos em temperaturas entre 20°C e 160°C com hidrogênio ou um reagente de transferência de hidrogênio tal como, isopropanol na presença ou ausência de ácido mineral tal como, ácido perclórico ou HCl. Catalisadores tipicamente usados são paládio encapsulado em polímeros, dímero de cloreto de pentametilciclopentadienilirídio (III), níquel Raney, óxido de platina e outros catalisadores de metais de transição.

Os compostos de fórmula geral **7** onde, Y' é -C(R⁴R⁵)C(R⁶R⁷)C(R⁸R⁹)C(R¹⁰R¹¹)-, podem ser preparados partindo de α -tetralona disponível comercialmente usando métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica. A cetona aromática é bromada para 7-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona usando métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, bromação eletrofílica aromática. A reação é realizada em um solvente, por exemplo, diclorometano em temperaturas entre 25°C e 150°C usando bromo elementar como fonte de bromo na presença de um ácido de Lewis Os ácidos de Lewis tipicamente usados são tricloreto de alumínio ou tribrometo de alumínio. O 7-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona obtido é convertido a 8-bromo-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]azepin-2-ona usando métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica,

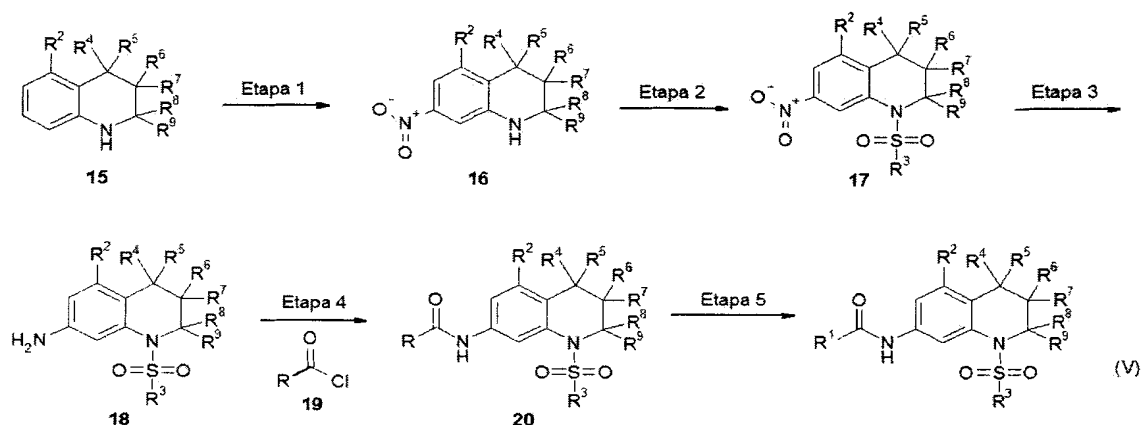
por exemplo, rearranjo de Schmidt. A reação é realizada em um solvente prótico como, por exemplo, ácido acético, na presença de uma fonte de nitrogênio como, por exemplo, azida de amônio, e um ácido como, por exemplo, ácido sulfúrico. O 8-bromo-1,3,4,5-tetrahidro-5 benzo[b]azepin-2-ona obtido é, então, reduzido para 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepino usando métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, redução de amida. A reação é tipicamente realizada em um solvente etérico como, por exemplo, 10 éter ou tetrahidrofurano, usando hidreto de alumínio lítio ou diborano como agentes de redução. O grupo amino do 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepino obtido é, então, reagido com cloreto de sulfonila para 15 formar as sulfonamidas correspondentes, em analogia ao que é descrito acima. Os 1-arylssulfonil-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepinos obtidos são convertidos para os correspondentes alquil ésteres de ácido 1-arylssulfonil-8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-20 benzo[b]azepino-8- carbixílico usando métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, alcoxycarbonilação catalisada por paládio. A reação é tipicamente realizada em um solvente alcoólico como, por exemplo, metanol ou em uma mistura de um 25 solvente alcoólico com um solvente aprótico como tolueno, em temperaturas entre 25°C e 150°C sob uma atmosfera de monóxido de carbono a pressões entre 1 atm e 100 atm ou na presença de uma agente capaz de liberar

monóxido de carbono sob as condições da reação como, por exemplo, molibdenio hexacarbonila. Os catalisadores de paládio tipicamente usados são dicloreto de paládio, acetato de paládio, 5 tetrakis(trifenilfosfina) de paládio ou bis(dibenzilidenoacetato) de paládio. Os alquil ésteres de ácido 1-arylssulfonil.-2,3,4,5-tetrahidro -1H-benzo[b]azepino-8-carboxílico obtidos são beneficiados até os produtos finais de fórmula geral (IV) através de 10 hidrólise e formação de amida, em analogia ao que é descrito acima.

Os compostos de fórmula geral (I), onde Y é -C(R⁴R⁵)C(R⁶R⁷)C(R⁸R⁹)- é X é -C(O)NH-, são parte da presente invenção e são representados pela fórmula 15 geral (V):



Os compostos de fórmula geral (V) podem ser 20 preparados de acordo com o esquema 5:



Esquema 5

Na etapa 1, esquema 5, as tetrahydroquinolinas de fórmula geral **15** são convertidas a nitro-derivados **16** de acordo com métodos bem conhecidos na técnica, por exemplo, nitração aromática eletrofílica. A reação é tipicamente realizada usando ácido nítrico como um agente de nitração na presença de ácido mineral forte como, tipicamente, ácido sulfúrico. Na etapa 2, esquema 5, os compostos de fórmula geral **16** obtidos são convertidos às sulfonamidas correspondentes de fórmula geral **17**, de acordo com métodos bem conhecidos na técnica, por exemplo, sulfonilação de aminas com cloretos de sulfonila. A reação é tipicamente realizada em solventes anidros tais como, diclorometano, tetrahydrofurano, acetonitrila, tolueno e misturas dos mesmos ou na ausência de solventes, em temperaturas entre 0°C e 110°C, opcionalmente na presença de uma base como trietilamina, di-isopropiletilamina ou piridino.

Na etapa 3, esquema 5, os compostos de fórmula geral **17** são convertidos às correspondentes amins **18** de acordo com métodos bem conhecidos na técnica, por exemplo, nitro-redução. A reação é tipicamente realizada em solventes tais como, etanol, metanol, água sob uma atmosfera de hidrogênio a uma pressão de 1 a 50 bar e temperaturas entre 0°C e 100°C com catalisadores tais como paládio, platina ou óxido de platina. Alternativamente, a reação pode ser realizada usando metais redutores como, por exemplo, estanho, cloreto de estanho na presença de ácidos minerais concentrados como ácido sulfúrico ou clorídrico ou com zinco metálico na presença de cloreto de amônio. Na etapa 4, esquema 5, as amins de fórmula geral **18** são convertidas com cloretos de acila apropriados **19** em amidas de fórmula geral **20**, de acordo com métodos bem conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, acoplamento de amida. A reação é tipicamente realizada em um solvente aprótico, como diclorometano, tetrahidrofurano ou acetona, na presença de uma base. As bases típicas são trietilamina, N-metilformolina, piridino, di-isopropil etil amina ou dimetilaminopiridino ou misturas dos mesmos. Na etapa 5, esquema 5, o ácido carboxílico protegido embutido no grupo R da estrutura **20** é desprotegido para gerar os compostos finais de fórmula geral (V), em analogia ao que é descrito para o esquema 1, etapa 3.

Os compostos de fórmula (I) que compreendem um grupo ácido tal como COOH podem formar sais com bases fisiologicamente compatíveis. Exemplos de tais sais são sais alcalinos, alcalinos terrosos e de amônio tais como, sal de sódio, potássio, cálcio e trimetilamônio. Um método para formar tal sal é, por exemplo, pela adição de 1/n equivalentes de um sal básico tal como, por exemplo, $M(OH)_n$, em que M = metal ou cátion de amônio e n = número de ânions hidróxido, para uma solução de composto em um solvente apropriado (por exemplo, etanol, mistura etanol-água, mistura tetrahidrofurano-água) e remoção do solvente por evaporação ou liofilização.

A conversão dos compostos de fórmula (I) em ésteres farmacologicamente aceitáveis pode ser realizada, por exemplo, pelo tratamento de um grupo carboxila apropriado presente na molécula com um álcool apropriado usando, por exemplo, um reagente de condensação tal como benzotriazol-1-il oxitris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (BOP), N,N-diclorohexilcarbodiimida (DCC), hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) ou O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetrametilurônio tetrafluorborato (TPTU), ou pela reação direta com um álcool apropriado sob condições ácidas como, por exemplo, na presença de um ácido mineral forte como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e semelhantes. Os compostos tendo um grupo hidroxila podem ser

convertidos a ésteres com ácidos apropriados por métodos análogos.

Na medida em que suas preparações não estão descritas nos exemplos, os compostos de fórmula (I), bem como todos os produtos intermediários, podem ser preparados de acordo com métodos análogos estabelecidos acima. Os materiais de partida estão comercialmente disponíveis, são conhecidos na técnica ou podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica ou em analogia aos mesmos.

Como descrito acima, foi verificado que os novos compostos da presente invenção inibem a atividade de carnitina palmitoil tranferase hepática 1 (L-CPT1). Os compostos da presente invenção podem, portanto, ser usados no tratamento e/ou profilaxia de doenças que são moduladas por inibidores de L-CTP1, particularmente doenças que são relacionadas a hiperglicemia e/ou distúrbios de tolerância a glicose. Tais doenças incluem, por exemplo, diabetes e patologias associadas, diabetes mellitus não insulino-dependente, obesidade, hipertensão, síndrome de resistência a insulina, síndrome metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, doença do fígado gorduroso, aterosclerose, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal.

A invenção, portanto, também diz respeito a composições farmacêuticas que compreendem um composto como definido acima e a um carreador e/ou adjuvante

farmaceuticamente aceitável.

A invenção abrange, do mesmo modo, compostos como descritos acima para uso como substâncias terapêuticamente ativas, especialmente como substâncias
5 terapêuticamente ativas para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que são moduladas por inibidores de L-CPT1, particularmente como substâncias terapêuticamente ativas para o tratamento e/ou profilaxia de hiperglicemia e/ou distúrbios de
10 tolerância a glicose, diabetes e patologias associadas, diabetes mellitus não insulino-dependente, obesidade, hipertensão, síndrome de resistência a insulina, síndrome metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, doença do fígado gorduroso,
15 aterosclerose, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal.

Em outra modalidade preferida, a invenção diz respeito a um método para o tratamento terapêutico ou profilático de doenças que são moduladas por inibidores
20 de L-CPT1, particularmente para o tratamento terapêutico e/ou profilático de hiperglicemia, distúrbios de tolerância a glicose, diabetes e patologias associadas, diabetes mellitus não insulino-dependente, obesidade, hipertensão, síndrome de
25 resistência a insulina, síndrome metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, doença do fígado gorduroso, aterosclerose, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal, onde o método

compreende administrar um composto como definido acima a um ser humano ou animal.

A invenção também abrange o uso de compostos como definidos acima para o tratamento terapêutico ou
5 profilático de doenças que são moduladas por inibidores de L-CPT1, particularmente para o tratamento terapêutico e/ou profilático de hiperglicemia, distúrbios de tolerância a glicose, diabetes e patologias associadas, diabetes mellitus não insulino-
10 dependente, obesidade, hipertensão, síndrome de resistência a insulina, síndrome metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, doença do fígado gorduroso, aterosclerose, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal.

15 A invenção também diz respeito ao uso de compostos como descritos acima para a preparação de medicamentos para o tratamento terapêutico ou profilático de doenças que são moduladas por inibidores de L-CPT1, particularmente para o tratamento terapêutico e/ou
20 profilático de hiperglicemia, distúrbios de tolerância a glicose, diabetes e patologias associadas, diabetes mellitus não insulino-dependente, obesidade, hipertensão, síndrome de resistência a insulina, síndrome metabólica, hiperlipidemia,
25 hipercolesterolemia, doença do fígado gorduroso, aterosclerose, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal. Tais medicamentos compreendem um composto como descrito acima.

Os testes a seguir foram realizados para determinar a atividade de compostos da presente invenção. Informações sobre os fundamentos dos ensaios efetuados podem ser encontradas em: Jackson et al., 5 1999, *Biochem. J.* 341, 483-489 e Jackson et al. 2000, *J. Biol. Chem.* 275, 19560-19566.

As CTP1 cDNAs de músculo e fígado de humanos e CPT2 cDNAs de ratos foram subclonadas em pGAPZB ou pGAPZA, respectivamente. Estes plasmídeos foram usados 10 para transformar cepas de *P. pastoris* X-33 via eletroporação após a preparação de células eletrocompetentes. Elevado número de cópias de clones foram selecionados, onde necessário, usando 0,5 ou 1 mg/mL de Zeocina. Culturas para a medição de atividade 15 foram induzidas por 16 h em meio de YPD (1% de extrato de levedura, 2% de peptona, 2% de glicose). Extratos de células brutas foram preparados pelo rompimento de células com pérolas de vidro ou prensa Francesa, dependendo dos tamanhos de fermento. Após 20 centrifugação, os extratos livres de célula foram ressuspensos em tampão de ruptura de célula (Tris 50 mM, pH 7,4, KCl 100 mM, EDTA 1 mM) na presença de um coquetel inibidor de protease, antes de separar em alíquotas e resfriar a -20°C.

25 A atividade de CPT foi medida usando um ensaio de espectrofotometria usando 5,5'-ditio-bis-(ácido 2-nitrobenzóico) (DTNB) também chamado de reagente de Ellman. A HS-CoA liberada na formação de acilcarnitina

a partir de carnitina (500 μM) e palmitoil-CoA (80 μM) reduziu o DNTB (300 μM) formando 5-mercapto-(ácido 2-nitrobenzólico) que é absorvido a 410 nm com um coeficiente de extinção molar de $13600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. O tampão de ensaio continha KCl 120 mM, Tris 25 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM. Este ensaio foi usado para a identificação de inibidores seletivos de isoforma CPT1 hepática contra as isoformas CTP1 e CTP2 musculares.

Os compostos de acordo com a fórmula (I) preferencialmente possuem um valor de IC_{50} abaixo de 10 μM , preferencialmente de 10 nM a 10 μM , mais preferencialmente de 10 nM a 5 μM . A seguinte tabela mostra dados para alguns exemplos.

Exemplo	IC_{50} de inibição de L-CPT1 [$\mu\text{mol/l}$]
7	0,1251
14	0,2105
17	0,0472

Os compostos de fórmula (I) e/ou seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas para administração enteral, parenteral ou tópica. Elas podem ser administradas, por exemplo, via oral, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsula gelatinosas macias ou

duras, soluções, emulsões ou suspensões, de forma retal, por exemplo, na forma de unguentos, cremes ou óleos. A administração oral é preferida.

A produção de preparações farmacêuticas pode ser
5 efetuada de um modo que será familiar para qualquer
pessoa versada na técnica mediante a elaboração dos
compostos de fórmula (I) descritos e/ou seus sais
farmaceuticamente aceitáveis, opcionalmente em
combinação com outras substâncias terapeuticamente
10 valiosas, em uma forma de administração galênica junto
com materiais carreadores líquidos ou sólidos
apropriados, farmacêuticamente compatíveis, inertes,
não tóxicos e, se desejado, adjuvantes
farmaceuticamente usuais.

15 Materiais carreadores apropriados não são apenas
materiais carreadores inorgânicos, mas também materiais
carreadores orgânicos. Desse modo, por exemplo,
lactose, amido de milho ou derivados dos mesmos, talco,
ácido esteárico ou seus sais podem ser usados como
20 materiais carreadores para comprimidos, comprimidos
revestidos, drágeas e cápsula gelatinosas duras.
Materiais carreadores apropriados para cápsulas de
gelatina macia são, por exemplo, óleos vegetais,
graxas, gorduras e polióis líquidos e semissólidos
25 (dependendo da natureza do ingrediente ativo, nenhum
carreador deve, entretanto, ser requerido no caso de
cápsulas de gelatina macia). Materiais carreadores
adequados para a produção de soluções e xaropes são,

por exemplo, água, polióis, sucrose, açúcar invertido e semelhantes. Materiais carreadores apropriados para soluções de injeção são, por exemplo, água, alcoóis, polióis, glicerol e óleos vegetais. Materiais carreadores apropriados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, graxas, gorduras e polióis líquidos ou semilíquidos. Materiais carreadores apropriados para preparações tópicas são glicerídeos, glicerídeos sintéticos e semissintéticos, 5 óleos hidrogenados, graxas líquidas, parafinas líquidas, alcoóis graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados de celulose.

Estabilizadores usuais, conservantes, agentes emulsificantes e umidificantes, agentes de melhoramento de consistência, agentes de melhoramento de sabor, sais para variar a pressão osmótica, substâncias tampão, solubilizadores, agentes mascaradores e corantes e antioxidantes são levados em consideração como adjuvantes farmacêuticos.

20 A dosagem de compostos de fórmula (I) pode variar dentro de limites amplos dependendo da doença a ser controlada, da idade, de condições individuais dos pacientes e do modo de administração, e será, naturalmente, ajustada às necessidades dos indivíduos em cada caso particular. Para pacientes adultos uma 25 dosagem diária de cerca de 1 a 2000 mg, especialmente cerca de 1 a 500 mg, é levada em consideração. Dependendo da severidade da doença e da precisão do

perfil farmacocinético, o composto pode ser administrado com uma ou várias unidades de dosagens diárias, por exemplo, de 1 a 3 unidades de dosagens.

As preparações farmacêuticas contêm, convenientemente, cerca de 1-500 mg, preferencialmente 1-200 mg, de um composto de fórmula (I).

Os seguintes exemplos servem para ilustrar a presente invenção em mais detalhe. Eles não pretendem, entretanto, limitar de algum modo o escopo da invenção.

10 Exemplos

Exemplo 1

Ácido (4-{[1-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético

Etapa 1. Uma solução de ácido indol-6-carboxílico (2,00 g, 12,40 mmol) em dimetilformamida (20,00 mL) sob argônio foi tratada com N-metil formolino (6,82 mL, 62,04 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio-hexafluorofosfate (HATU) (7,08 g, 18,62 mmol) e *tert*-butil éster de ácido (4-amino-fenil)-acético (2,57 g, 12,40 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C e agitada por 18 horas. Após resfriamento à temperatura ambiente, água (15,00 mL) foi adicionada. A pasta resultante foi extraída com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de magnésio e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (gradiente de heptano/acetato de etila), para gerar *tert*-butil éster de ácido {4-[(1H-indol-6-carbonil)-amino] -fenil} -

acético puro (0,51 g) e uma mistura de *terc*-butil éster de ácido {4-[(1H-indol-6-carbonil)-amino] -fenil} - acético e [1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il éster de ácido 1H-indol-6-carboxílico (3,41 g). O mesmo foi
5 dissolvido em tetrahidrofurano (34,00 mL) e tratado com NaOH 1N. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas, então extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de magnésio e evaporadas, e o resíduo
10 foi triturado em éter para fornecer *terc*-butil éster de ácido {4-[(1H-indol-6-carbonil)-amino] -fenil} - acético (1,36 g), que foi combinado com a alíquota obtida por cromatografia flash. O rendimento total de *terc*-butil éster de ácido {4-[(1H-indol-6-carbonil)-
15 amino] -fenil} - acético foi de 1,87 g (43%), MS (ISP): m/e = 351,3 (M+H).

Etapa 2. Uma solução de *terc*-butil éster de ácido {4-[(1H-indol-6-carbonil)-amino] -fenil} - acético (0,20 g, 0,57 mmol) em tolueno (2,90 mL) foi tratada
20 com hidrogensulfato de tetrabutylamônio (0,02 g, 0,05 mmol) e uma solução de NaOH a 50% em água (0,57 mL, 7,12 mmol). Após a agitação à temperatura ambiente por 5 minutos, cloreto de 5-cloro-2-metoxibenzenossulfonil (0,21 g, 0,85 mmol) foi adicionado. A mistura foi
25 agitada por 2 horas, então vertida sobre o gelo. A pasta resultante foi extraída com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de magnésio e evaporadas. O resíduo

foi purificado por cromatografia flash (gradiente de heptano/acetato de etila) para gerar *terc*-butil éster de ácido (4-{{[1-(5-cloro-2-metoxi-benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético como um
5 óleo amarelo luminoso, 0,26 g (81%), MS (ISP): m/e = 555,2 (M+H).

Etapa 3. *terc*-butil éster de ácido (4-{{[1-(5-Cloro-2-metoxi-benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético (0,25 g, 0,46 mmol) foi
10 dissolvido em dioxano (4,00 mL) com HCl 4M e agitado à temperatura ambiente por 18 horas. Os voláteis foram evaporados e os resíduos foram recolhidos em acetato de etila/heptano 1:1 e sonicados. O sólido foi filtrado mediante lavagem com acetato de etila/heptano 1:1 e
15 foram secos a vácuo. O ácido (4-{{[1-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético foi obtido como um sólido esbranquiçado, 0,14 g (63%), MS (ISP): m/e = 497,1 (M-H).

20 **Exemplo 2**

Ácido (4-{{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético

O composto do título foi preparado como o exemplo 1, etapas 1 a 3. A etapa 2 foi realizada usando cloreto
25 de 2-metóxi-5-metilbenzenossulfonil, e gerou *terc*-butil éster de ácido (4-{{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético, que foi convertido a ácido (4-{{[1-(2-

metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético na etapa 3. Sólido esbranquiçado, rendimento: 0,13 g (73%), MS (ISP): m/e = 477,1 (M-H).

5 Exemplo 3

Ácido (4-{[1-(3,5-dimetil-benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético

O composto do título foi preparado como o exemplo 1, etapas 1 a 3. A etapa 2 foi realizada usando cloreto
 10 de 3,5-dimetilbenzenossulfonil, e gerou *terc*-butil éster de ácido (4-{[1-(3,5-dimetil-benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético, que foi convertido a ácido (4-{[1-(3,5-dimetil-benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino} -
 15 fenil)- acético na etapa 3. Sólido esbranquiçado, rendimento: 0,11 g (49%), MS (ISP): m/e = 461,4 (M-H).

Exemplo 4

Ácido (4-{[1-(3-Cloro-benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético

20 O composto do título foi preparado como no exemplo 1, etapas 1 a 3. A etapa 2 foi realizada usando cloreto de 3-clorobenzenossulfonil, e gerou *terc*-butil éster de ácido (4-{[1-(3-cloro-benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético, que foi convertido
 25 a ácido (4-{[1-(3-cloro-benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético na etapa 3. Sólido branco, rendimento: 0,20 g (99%), MS (ISP): m/e = 467,3 (M-H).

Exemplo 5

Ácido (4-{[1-(2-Metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético

Etapa 1. Uma solução de *terc*-butil éster de ácido
5 {4-[(1H-indol-6-carbonil)-amino] -fenil} - acético
(vide exemplo 1, etapa 1) (0,50 g, 1,43 mmol) em ácido
acético (5,00 mL) foi tratada à temperatura ambiente
com cianoborohidreto de sódio (0,28 g, 4,50 mmol) e
agitada por 1 hora. Uma alíquota adicional de
10 cianoborohidreto de sódio (0,09 g, 1,49 mmol) foi
adicionada, e a mistura foi agitada por 1 hora. Uma
alíquota adicional de cianoborohidreto de sódio (0,19
g, 3,01 mmol) foi adicionada e a mistura foi agitada
por 15 minutos adicionais. A mistura foi tratada com
15 água e uma solução de NaOH 2N e, em seguida, extraída
com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas
foram secas com sulfato de magnésio e evaporadas. O
resíduo é *terc*-butil éster de ácido {4-[(2,3-dihidro-
1H-indol-6-carbonil)-amino] -fenil} - acético bruto,
20 que é usado como tal na reação seguinte.

Etapa 2. O *terc*-butil éster de ácido {4-[(2,3-
dihidro-1H-indol-6-carbonil)-amino] -fenil} - acético
bruto (0,17 g, 0,48 mmol) foi dissolvido em piridino
(0,40 mL) e tratado com cloreto de 2-metóxi-5-
25 metilbenzenossulfonil (0,12 g, 0,52 mmol). A mistura
foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e, então,
foi resfriada com ácido nítrico 1N. A mistura foi
extraída com acetato de etila e as fases orgânicas

combinadas foram secas com sulfato de magnésio e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (gradiente de heptano/acetato de etila) para gerar *terc*-butil éster de ácido 4-{{[1-(2-metóxi-5-
 5 metil-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético como um sólido esbranquiçado, 0,13 g (51%), MS (ISP): m/e = 537,5 (M+H).

Etapa 3 *terc*-butil éster de ácido 4-{{[1-(2-Metóxi-
 10 5-metil-benzenossulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético (0,13 g, 0,24 mmol) foi dissolvido em dioxano (2,00 mL) com HCl 4M e agitada à temperatura ambiente por 18 horas. Os voláteis foram evaporados e o resíduo foi recolhido em
 15 acetato de etila e foi sonicado. O sólido foi filtrado mediante lavagem com acetato de etila e seco a vácuo. O ácido 4-{{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético
 20 foi obtido como um sólido esbranquiçado, rendimento 0,06 g (52%), MS (ISP): m/e = 479,1 (M-H).

Exemplo 6

Ácido (4-{{[1-(3,5-dimetil-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético

O composto do título foi preparado como o exemplo
 25 5, etapas 1 a 3. A etapa 2 foi realizada usando cloreto de 3,5-dimetilbenzenossulfonil, e gerou *terc*-butil éster de ácido (4-{{[1-(3,5-dimetil-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)-

acético, que foi convertido a ácido (4-{{[1-(3,5-dimetil-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético na etapa 3. Sólido esbranquiçado, rendimento: 0,10 g (94%), MS (ISP): m/e = 463,1 (M-H).

Exemplo 7

Ácido (4-{{[1-(3-Cloro-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético

O composto do título foi preparado como o exemplo 5, etapas 1 a 3. A etapa 2 foi realizada usando cloreto de 3-clorobenzenossulfonil, e gerou *terc*-butil éster de ácido (4-{{[1-(3-cloro-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético, que foi convertido a ácido (4-{{[1-(3-cloro-benzenossulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético na etapa 3. Sólido branco, Rendimento: 0,12 g (92%), MS (ISP): m/e = 469,1 (M-H).

Exemplo 8

Ácido (2-{{[1-(3,5-dimetil-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)- acético

Etapa 1. Uma solução de metil éster de ácido 2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (0,23 g, 1,30 mmol) em piridino (0,60 mL) foi tratada com cloreto de 3,5-dimetilbenzenossulfonil (0,30 g, 1,47 mmol) e agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com HCl 1N e extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas

com sulfato de magnésio e evaporadas. O resíduo foi recolhido em heptano/acetato de etila 1:1 e filtrado. O filtrado foi metil éster de ácido 1-(3,5-dimetil-benzenossulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico puro, 0,41 g (92%), MS (ISP): m/e = 346,3 (M+H).

Etapa 2. O metil éster de ácido 1-(3,5-dimetil-benzenossulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (0,40 g, 1,17 mmol) foi suspenso em etanol (2,00 mL) e tratado com KOH 3N em água (1,17 mL, 3,51 mmol). A mistura foi aquecida a 50°C e agitada por 1 hora e, em seguida, aquecida a 70°C e agitada por 20 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, os voláteis foram evaporados. Os resíduos foram dissolvidos em água (1,00 mL) e o pH foi ajustado para 1 com HCl 2N. O precipitado foi filtrado, mediante lavagem com água, então foi seco sob alto vácuo. O ácido 1-(3,5-dimetil-benzenossulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico foi obtido como um sólido esbranquiçado, rendimento: 0,38 g (98%), MS (ISP): m/e = 330,3 (M-H).

Etapa 3. Uma solução de ácido 1-(3,5-dimetil-benzenossulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (0,20 g, 0,60 mmol) em dimetilformamida (1,00 mL) sob argônio foi tratada com N-metil morfolino (0,31 g, 0,33 mL, 3,01 mmol), HATU (0,34 g, 0,90 mmol) e etil éster de ácido (2-amino-tiazol-4-il)-acético (0,17 g, 0,91 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos, então tratada com 4-dimetilaminopiridino (0,07 g, 0,60 mmol). A mistura foi aquecida a 60°C e

agitada por 50 horas. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura foi separada em água e acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia flash (gradiente de heptano/acetato de etila) para gerar etil éster de ácido (2-{{[1-(3,5-dimetil-benzenossulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético como um sólido esbranquiçado, rendimento: 0,10 g (35%), MS (ISP): m/e = 500,4 (M+H).

Etapa 4. Etil éster de ácido (2-{{[1-(3,5-dimetil-benzenossulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético (0,10 g, 0,20 mmol) foi suspenso em etanol (1,00 mL) e tratado à temperatura ambiente com KOH 3N em água (0,20 mL, 0,60 mmol). A mistura foi aquecida a 50°C e agitada por 18 horas, então foi resfriada à temperatura ambiente e evaporada. O resíduo foi dissolvido em água (1,00 mL) e o pH foi ajustado para 1 com HCl 1N. A suspensão resultante foi filtrada e seca a vácuo para gerar ácido (2-{{[1-(3,5-dimetil-benzenossulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil]-amino}-tiazol-4-il)-acético como um sólido branco, 0,09 g (99%), MS (ISP): m/e = 470,2 (M-H).

Metil éster de ácido 2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico foi obtido como segue:

Uma solução de metil éster de ácido indol-6-carboxílico (534 mg, 3,05 mmol) em ácido acético (7,5

ml) foi resfriada a 0°C. Cianoborohidreto de sódio (580 mg, 9,2 mmol, 3 equiv.) foi adicionado e a mistura foi agitada a 15°C por 40 minutos. Uma alíquota adicional de cianoborohidreto de sódio (193 mg, 3,05 mmol, 1 equiv.) foi adicionada, e a mistura reacional foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. O solvente foi em seguida evaporado e o resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com NaOH 1N. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e evaporada, gerando 494 mg (77%) de metil éster de ácido 2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico como um sólido amarelo luminoso. O mesmo foi usado como tal na reação seguinte.

Exemplo 9

Ácido (2-{{[1-(3-Cloro-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)- acético

O composto do título foi preparado como o exemplo 8, etapas 1 a 4. A etapa 1 foi realizada usando cloreto de 3-clorobenzenossulfonil e gerou metil éster de ácido 1-(3-cloro-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico, que foi hidrolisado a ácido 1-(3-cloro-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico na etapa 2 e acoplado ao etil éster de ácido (2-amino-tiazol-4-il)- acético na etapa 3 para gerar etil éster de ácido (2-{{[1-(3-cloro-benzenossulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)- acético. O mesmo foi hidrolisado a ácido (2-{{[1-(3-cloro-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -

amino} -tiazol-4-il)- acético na etapa 4: sólido branco, 0,08 g (96%), MS (ISP): m/e = 476,0 (M-H).

Example 10

Ácido (4-{[1-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonil)-2,3-
 5 **dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético**

O composto do título foi preparado como o exemplo 8, etapas 1 a 4. A etapa 1 foi realizada usando cloreto de 5-cloro-2-metoxibenzenossulfonil e gerou metil éster de ácido 1-(5-cloro-2-metoxibenzenossulfonil) -2,3-
 10 dihidro-1H-indol-6-carboxílico, que foi hidrolisado a ácido 1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico na etapa 2 e acoplado ao etil éster de ácido (4-amino-fenil)- acético e gerou etil éster de ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metóxi-
 15 benzenossulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético, que foi hidrolisado a ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético na etapa 4, MS (ISP): m/e = 499,1 (M-H).

20 **Exemplo 11**

Ácido (2-{[1-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3-
dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)-
acético

O ácido 1-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -
 25 2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico foi convertido ao composto do título em analogia ao exemplo 8, etapas 3 e 4. A etapa 3 foi realizada usando etil éster de ácido (2-amino-tiazol-4-il)- acético e gerou o etil éster de

ácido (2-{{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)-acético, que foi hidrolisado a ácido (2-{{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)-acético na etapa 4, MS (ISP): m/e = 506,1 (M-H).

Exemplo 12

Ácido (2-{{[1-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -5-metil-tiazol-4-il)-acético

O ácido 1-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico foi convertido ao composto do título em analogia ao exemplo 8, etapas 3 e 4. A etapa 3 foi realizada usando metil éster de ácido (2-amino-5-metil-tiazol-4-il)-acético e gerou metil éster de ácido (2-{{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -5-metil-tiazol-4-il)-acético, que foi hidrolisado a ácido (2-{{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -5-metil-tiazol-4-il)-acético na etapa 4, MS (ISP): m/e = 520,1 (M-H).

Exemplo 13

Ácido (3-{{[1-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonil)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -pirazol-1-il)-acético

O ácido 1-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico foi convertido ao

composto do título em analogia ao exemplo 8, etapas 3 e 4. A etapa 3 foi realizada usando etil éster de ácido (3-amino-pirazol-1-il)- acético e gerou etil éster de ácido (3-{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -pirazol-1-il)- acético, que foi hidrolisado a ácido 3-{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -pirazol-1-il)- acético na etapa 4, MS (ISP): m/e = 489,1 (M-H).

10 **Exemplo 14**

Ácido (4-{[1-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -phenil)- acético

O ácido 1-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico foi convertido ao composto do título em analogia ao exemplo 8, etapas 3 e 4. A etapa 3 foi realizada usando etil éster de ácido (4-amino-fenil)- acético e gerou etil éster de ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético, que foi hidrolisado a ácido (4-{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético na etapa 4, MS (ISP): m/e = 515,3 (M+H).

25 **Exemplo 15**

Ácido (2-{[1-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)- acético

O ácido 1-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico foi convertido ao composto do título em analogia ao exemplo 8, etapas 3 e 4. A etapa 3 foi realizada usando etil éster de ácido (2-amino-tiazol-4-il)- acético e gerou etil éster de ácido (2-{{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)- acético, que foi hidrolisado a ácido (2-{{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)- acético na etapa 4, MS (ISP): m/e = 522,3 (M+H).

Exemplo 16

Ácido (2-{{[1-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepino-8-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)- acético

O ácido 1-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepino-8-carboxílico foi convertido ao composto do título em analogia ao exemplo 8, etapas 3 e 4. A etapa 3 foi realizada usando etil éster de ácido (2-amino-tiazol-4-il)- acético e ácido 1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepino-8-carboxílico e gerou etil éster de ácido (2-{{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepino-8-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)- acético, que foi hidrolisado a ácido (2-{{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3,4,5-tetrahidro-1H-

benzo[b]azepino-8-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)-
acético na etapa 4, MS (ISP): m/e = 536,1 (M+H).

O ácido 1-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonil)-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepino-8-carboxílico foi
5 obtido de acordo com o seguinte procedimento:

Etapa 1. Complexo de Borano-tetrahidrofurano
(solução 1M em tetrahidrofurano, 21 mL, 21 mmol) foi
adicionado a uma solução de 8-bromo-1,3,4,5-tetrahidro-
10 benzo[b]azepin-2-one (preparado a partir de 7-bromo-
3,4-dihidro-2H-naftalen-1-one (1.00 g, 4.17 mmol) em
analogia com o procedimento geral descrito em *J Chem.*
Soc. (C) **1969**, 183;) em tetrahidrofurano, e a solução
foi aquecida sob refluxo por 2 horas. Após o
resfriamento, metanol (21 mL) foi adicionado, e o
15 material volátil foi removido por destilação. O resíduo
foi recolhido em solução de ácido sulfúrico etanólico a
5% (12 mL) e aquecido sob refluxo por 2 horas, a seguir
foi basificado até pH 10 pela adição de solução aquosa
de hidróxido de sódio 2M e separado em água e acetato
20 de etila. A camada orgânica foi seca (MgSO₄) e
evaporada. A cromatografia (SiO₂, heptano-acetato de
etila 2:1) e gerou 8-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
benzo[b]azepino (865 mg, 92%). Sólido branco, MS (ISP)
m/e 226,1 (M+H).

25 Etapa 2. 8-Bromo-2,3,4,5-tetrahidro -1H-
benzo[b]azepino foi reagido com cloreto de 5-cloro-2-
metoxibenzenossulfonil em analogia aos exemplos 3 e 4,
etapa 2, gerando 8-bromo-1-(5-cloro-2-metóxi-

benzenossulfonil) -2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepino. Sólido esbranquiçado, MS (ISP): m/e 430,2 (M+H).

5 Etapa 3. Uma solução de 8-bromo-1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepino (1,20 g, 2,78 mmol), trietilamina (703 mg, 6,96 mmol), e complexo de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) diclorometane (120 mg, 0,278 mmol) em tolueno (6 mL) e metanol (6 mL) 10 foi aquecida a 110°C sob uma atmosfera de monóxido de carbono (100 bar) por 18 horas e, então, a mistura reacional foi concentrada. A cromatografia do resíduo (SiO₂, heptano-acetato de etila 2:1) gerou metil éster de ácido 1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) - 15 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepino-8-carboxílico (709 mg, 62%). Sólido branco, MS (ISP): m/e 410,1 (M+H).

Etapa 4. O metil éster de ácido 1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepino-8-carboxílico foi hidrolisado em analogia aos exemplos 3 e 4, etapa 3, gerando o ácido 1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepino-8-carboxílico. Sólido amarelo luminoso, MS (ISP): m/e 394,1 (M-H).

25 **Exemplo 17**

Ácido (4-{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) - 1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} - 25 fenil)- acético

Etapa 1. Uma solução de metil éster de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carboxílico (23,00 g, 0,12 mol) em diclorometano (0,70 L) e piridino (0,10 L) foi tratada com cloreto de 2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil (31,78 g, 0,14 mol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura reacional foi, em seguida, lavada com HCl 0,5 N (0,40 L), água (2 vezes com 0,40 L) e salmoura (0,25 L) e a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada. O resíduo foi sonicado em éter/diclorometano 95:5 e o precipitado foi filtrado e seco sob vácuo. O metil éster de ácido 1-(2-Metóxi-5-metil-benzenossulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carboxílico foi obtido como um sólido esbranquiçado, 42,05 g (93%), MS (ISP): m/e = 376,4 (M+H).

Etapa 2. Uma suspensão de metil éster de ácido 1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carboxílico (35,09 g, 0,09 mol) em metanol (0,27 L) e tetrahydrofunano (95,00 mL) foi tratada com uma solução de KOH 3N em água (93,00 mL, 0,28 mol) e foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas, em seguida, a 45°C por 2 horas. Os solventes orgânicos foram evaporados e a pasta residual aquosa foi diluída com água (0,45 L) e resfriada a 0°C. A mistura foi ajustada para pH 1 com HCl 3N (85,00 mL) e o sólido precipitado foi filtrado e seco sob vácuo. O ácido 1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carboxílico foi obtido como um

sólido esbranquiçado, rendimento de 34,08 g (100%), MS (ISP): m/e = 360,1 (M-H).

O ácido 1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahydro-quinolino-7-carboxílico foi convertido ao composto do título em analogia ao exemplo 8, etapas 3 e 4. A etapa 3 foi realizada usando etil éster de ácido (4-amino-fenil)-acético e gerou etil éster de ácido (4-{{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahydro-quinolino-7-carbonil] -amino} -fenil)-acético, que foi hidrolisado a ácido (4-{{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahydro-quinolino-7-carbonil] -amino} -fenil)-acético na etapa 4, MS (ISP): m/e = 493,4 (M-H).

15

O metil éster de ácido 1,2,3,4-tetrahydro-quinolino-7-carboxílico foi obtido como segue:

A uma solução de bis (dicloreto de pentametil-ciclopentadieno irídio) (32 mg, 0,02 equiv.) em uma mistura desgaseificada de isopropanol (9,5 ml) e água (0,5 ml) foi adicionado metil éster de ácido quinolino-7-carboxílico (374 mg, 2,00 mmol) e ácido perclórico (70% em água, 0,02 ml, 0,1 equiv.). A mistura foi agitada a 85°C por 17 horas, então os solventes foram evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (gradiente de heptano/acetato de etila), gerando metil éster de ácido 1,2,3,4-tetrahydro-quinolino-7-carboxílico na forma de um sólido branco, 305 mg (80%).

25

MS (ISP): m/e = 192,4 (M+H⁺); δ_H (300 MHz; CDCl₃) 7,23 (1H, d), 7,13 (1H, s), 6,98 (1H, d), 3,86 (3H, s), 2,52 (2H, m), 3,32 (2H, t), 2,79 (2H, t), 1,94 (2H, m).

Exemplo 18.

5 **Ácido (5-{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -
1,2,3,4-tetrahydro-quinolino-7-carbonil] -amino} -
[1,2,4]tiadiazol-3-il)- acético**

O ácido 1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -
1,2,3,4-tetrahydro-quinolino-7-carboxílico foi
10 convertido ao composto do título em analogia ao exemplo
8, etapas 3 e 4. A etapa 3 foi realizada usando alquil
éster de ácido (5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)- acético
e ácido 1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-
tetrahydro-quinolino-7-carboxílico e gerou alquil éster
15 de ácido (5-{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -
1,2,3,4-tetrahydro -quinolino-7-carbonil] -amino} -
[1,2,4]tiadiazol-3-il)- acético, que foi hidrolisado a
ácido (5-{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -
1,2,3,4-tetrahydro-quinolino-7-carbonil] -amino} -
20 [1,2,4]tiadiazol-3-il)- acético na etapa 4, MS (ISP):
m/e = 501,1 (M-H).

Exemplo 19

**Ácido hidróxi-(4-{[1-(2-metóxi-5-metil-
benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahydro-quinolino-7-
25 carbonil] -amino} -fenil)- acético**

O ácido 1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -
1,2,3,4-tetrahydro-quinolino-7-carboxílico foi
convertido ao composto do título em analogia ao exemplo

8, etapas 3 e 4. A etapa 3 foi realizada usando metil éster de ácido (4-amino-fenil)-hidróxi- acético e ácido 1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carboxílico e gerou metil éster de ácido hidróxi-(4-{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} -fenil)- acético, que foi hidrolisado a ácido hidróxi-(4-{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} -fenil)- acético na etapa 4, MS (ISP): m/e = 509,5 (M-H).

Exemplo 20

Ácido 2-{[1-(2-metóxi-5-metil -benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} -5,6-dihidro-4H-ciclopentataiazol-4-carboxílico

O ácido 1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carboxílico foi convertido ao composto do título em analogia ao exemplo 8, etapas 3 e 4. A etapa 3 foi realizada usando etil éster de ácido 2-amino-5,6-dihidro-4H-ciclopentataiazol-4-carboxílico e ácido 1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carboxílico e gerou etil éster de ácido 2-{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} -5,6-dihidro-4H-ciclopentataiazol-4-carboxílico, que foi hidrolisado a ácido 2-{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} -5,6-

dihidro-4H-ciclopentatiazol-4-carboxílico na etapa 4,
MS (ISP): m/e = 526,2 (M-H).

Exemplo 21

**Ácido (2-{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -
5 1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} -
tiazol-4-il)- acético**

O ácido 1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil)-
1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carboxílico foi
convertido ao composto do título em analogia ao exemplo
10 8, etapas 3 e 4. A etapa 3 foi realizada usando etil
éster de ácido (2-amino-tiazol-4-il)- acético e ácido
1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-
tetrahidro-quinolino-7-carboxílico e gerou etil éster
de ácido (2-{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -
15 1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} -
tiazol-4-il)- acético, que foi hidrolisado a ácido (2-
{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-
tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)-
acético na etapa 4, MS (ISP): m/e = 502,0 (M+H).

20 **Exemplo 22**

**Ácido 2-(4-{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -
1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} -
fenil)- propiônico**

O ácido 1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -
25 1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carboxílico foi
convertido ao composto do título em analogia ao exemplo
8, etapas 3 e 4. A etapa 3 foi realizada usando metil
éster de ácido 2-(4-amino-fenil)- propiônico e ácido 1-

(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carboxílico e gerou metil éster de ácido 2-(4-{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} -fenil)- propiônico, que foi hidrolisado a ácido 2-(4-{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} -fenil)-propiônico na etapa 4, MS (ISP): m/e = 526,2 (M-H).

Exemplo 23

10 **Ácido 2-{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} -4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4- carboxílico**

O ácido 1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carboxílico foi
 15 convertido ao composto do título em analogia ao exemplo 8, etapas 3 e 4. A etapa 3 foi realizada usando etil éster de ácido 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico e ácido 1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-
 20 carboxílico e gerou etil éster de ácido 2-{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} -4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico, que foi hidrolisado a ácido 2-{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} -4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-4-carboxílico na etapa 4, MS (ISP): m/e = 540,3 (M-H).

Exemplo 24

**Ácido {4-[1-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -
1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilcarbamoil] -fenil} -
acético**

5 Etapa 1. Ácido sulfúrico concentrado (30,00 mL)
foi resfriado a -10°C com um banho de gelo/sal. A este,
o 1,2,3,4-tetrahidro-quinolino (10,60 g, 75,60 mmol) e
uma solução de ácido nítrico (99,5%, 4,80 g, 75,60
10 mmol) em ácido sulfúrico (15,00 mL) foram adicionados
simultaneamente dentro de 1 hora, para que a
temperatura da mistura reacional não excedesse 10°C. Em
seguida, a mistura foi agitada por 2,5 horas a -5°C e,
então, foi vertida sobre gelo e tratada com carbonato
de sódio (0,10 kg) até que o pH 8-9 fosse alcançado. O
15 sólido foi filtrado, mediante lavagem com água e, em
seguida, foi dissolvido em diclorometano. A fase
orgânica foi lavada com água, seca com sulfato de
magnésio e evaporada. 7-Nitro-1,2,3,4-tetrahidro-
quinolino foi obtido como um óleo marrom viscoso, 13,70
20 g (85%), 84% de pureza.

Etapa 2. Uma solução de cloreto de 5-cloro-2-
metoxibenzenossulfonila (2,75 g, 11,20 mmol) em
diclorometano (0,15 L) foi tratada com piridino (14,59
mL, 181,26 mmol) e uma solução de 7-nitro-1,2,3,4-
25 tetrahidro-quinolino (1,90 g, 10,66 mmol) em
diclorometano (6,00 mL). A mistura foi agitada à
temperatura ambiente por 120 horas, então os voláteis
foram evaporados. O resíduo foi redissolvido em

diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (gradiente de diclorometano/metanol) para gerar 1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-quinolino como um sólido alaranjado, 3,46 g (85%), MS (ISP): m/e = 383,1 (M+H).

Etapa 3. Uma solução de cloreto de amônio a 27% em água (35,00 mL) foi misturada com 1,2-dimetoxietano (21,00 mL) e a mistura foi resfriada a 15°C. O 1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil)-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-quinolino (1,00 g, 26,10 mmol) foi adicionado sob agitação vigorosa, seguido de pó de zinco (2,22 g, 33,96 mmol). A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 1 hora. Após filtração para remoção de sólidos, o solvente orgânico foi evaporado e a pasta residual foi extraída várias vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (gradiente de diclorometano/metanol) para gerar 1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilamina como um sólido marrom, 0,32 g (35%), MS (ISP): m/e = 353,2 (M+H).

Etapa 4. O ácido 4-metoxicarbonilmetil-benzóico (52,00 mg, 0,27 mmol) foi suspenso em diclorometano (2,00 mL) e tratado com cloreto de tionila (95,57 mg, 0,80 mmol). A mistura foi agitada a 50°C por 18 horas,

e os voláteis foram evaporados. O resíduo foi redissolvido em tetrahydrofurano (2,00 mL) e tratado com 1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ilamina (94,48 mg, 0,27 mmol) e 4-dimetilaminopiridino (66,76 mg, 0,54 mmol). A mistura foi aquecida a 75°C e agitada por 2,5 horas. A mistura foi tratada com HCl 1N e a pasta foi extraída várias vezes com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia flash (gradiente de diclorometano/metanol) para gerar metil éster de ácido {4-[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ilcarbamoil] -fenil} - acético como um sólido esbranquiçado, 134,20 mg (95%), MS (ISP): m/e = 529,3 (M+H).

Etapa 5. O metil éster de ácido {4-[1-(5-Cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-7-ilcarbamoil] -fenil} - acético (121,00 mg, 0,23 mmol) foi dissolvido em metanol/tetrahydrofurano 1:1 (1,40 mL) e tratado à temperatura ambiente com uma solução 1N de LiOH em água (0,70 mL, 0,70 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas, então os solventes orgânicos foram evaporados e a fase aquosa residual foi acidificada com HCl 1N (0,70 mL). O sólido precipitado foi lavado com éter e, em seguida, foi purificado por cromatografia flash (gradiente de diclorometano/metanol) para gerar ácido {4-[1-(5-cloro-

2-metóxi-benzenossulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-7-ilcarbamoil] -fenil} - acético como um sólido esbranquiçado, 69,00 mg (59%), MS (ISP): m/e = 513,5 (M-H).

5 Exemplo A

Comprimidos revestidos com filme contendo os seguintes ingredientes podem ser fabricados de uma maneira convencional:

<u>Ingredientes</u>	Por Comprimido	
Núcleo:		
Compostos de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Polivinilpirrolidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de amido sódico	12,5 mg	17,0 mg
Estereato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso do Núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
Revestimento do filme:		
Hidroxipropil metil celulose	3,5 mg	7,0 mg
Polietilene glicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Oxido de ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titânio	0,8 mg	1,6 mg

O ingrediente ativo é peneirado e misturado com
 10 celulose microcristalina e a mistura é granulada com
 uma solução de polivinilpirrolidona em água. O
 granulado é misturado com glicolato de amido sódico e

estereato de magnésio e é comprimido para gerar núcleos de 120 ou 350 mg, respectivamente. Os núcleos são laqueados com uma suspensão / solução aquosa do revestimento de filme mencionado acima.

5 **Exemplo B**

Cápsulas contendo os seguintes ingredientes podem ser fabricadas de um modo convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compostos de fórmula (I)	25,0 mg
Lactose	150,0 mg
Amido de milho	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Os componentes são peneirados, misturados e colocados em cápsulas de tamanho 2.

10 **Exemplo C**

Soluções de injeção podem ter a seguinte composição:

Composto de fórmula (I)	3,0 mg
Polietilene glicol 400	150,0 mg
Ácido acético	q.s. aj pH 5,0
Água para injeção de soluções	aj 1,0 ml

O ingrediente ativo é dissolvido em uma mistura de polietilene glicol 400 e água para injeção (parte). O pH é ajustado a 5.0 com ácido acético. O volume é ajustado a 1,0 ml pela adição de quantidade residual de água. A solução é filtrada, colocada em frascos usando um excesso apropriado e é esterelizada.

Exemplo D

Cápsulas de gelatina macias contendo os seguintes ingredientes podem ser fabricadas de um modo tradicional:

Conteúdo da cápsula

Composto de fórmula (I)	5,0 mg
Cera amarela	8,0 mg
Óleo de semente de soja hidrogenado	8,0 mg
Óleos de planta parcialmente hidrogenados	34,0 mg
Óleo de semente de soja	110,0 mg
Peso do conteúdo da cápsula	165,0 mg

Cápsula de gelatina

Gelatina	75,0 mg
Glicerol 85%	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg
	(matéria seca)
Dióxido de titânio	0,4 mg
Óxido de ferro amarelo	1,1 mg

5

O ingrediente ativo é dissolvido em uma fusão a quente com outros ingredientes e a mistura é colocada em cápsulas de gelatina macia de tamanho apropriado. As cápsulas de gelatina macias preenchidas são tratadas de acordo com procedimentos usuais.

10

Exemplo E

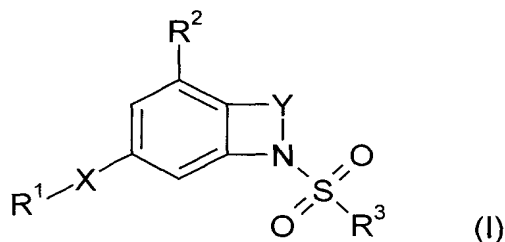
Sachês contendo os seguintes ingredientes podem ser fabricados de um modo tradicional:

Composto de fórmula (I)	50,0 mg
Lactose, pó fino	1015,0 mg
Celulose microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
Carboximetil celulose sódica	14,0 mg
Polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
Estereato de magnésio	10,0 mg
Aditivos flavorizantes	1,0 mg

O ingrediente ativo é misturado com lactose, celulose microcristalina e carboximetil celulose sódica e é granulado com uma mistura de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com estereato de magnésio e aditivos flavorizantes e, então, é colocado em sachês.

REIVINDICAÇÕES

1 - Compostos, **caracterizados** por compreenderem a fórmula (I)



- 5 em que
- X é -NHC(O)- ou -C(O)NH-;
- Y é -C(R⁴R⁵)-, -C(R⁴R⁵)C(R⁶R⁷)-, -C(R⁴R⁵)C(R⁶R⁷)C(R⁸R⁹)-, -C(R⁴R⁵)C(R⁶R⁷)C(R⁸R⁹)C(R¹⁰R¹¹)- ou CR⁴=CR⁶-;
- 10 R¹ é arila ou heteroarila, onde a arila ou heteroarila é substituída com -C(R¹²R¹³) [C(R¹⁴R¹⁵)]_nC(O)R¹⁶, e onde a arila ou heteroarila, além disso, é opcionalmente substituída com 1 a 2 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de alquila inferior, hidroxila, halogênio, alcoxila inferior, fluoro-alquila inferior e fluoro-alcoxila inferior;
- 15 R² é hidrogênio, alquila inferior, hidroxila, halogênio, alcoxila inferior, fluoro-alquila inferior ou fluoro-alcoxila inferior;
- 20 R³ é arila que é opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de halogênio, ciano, hidroxila, alquila inferior, fluoro-alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alcoxila inferior, alquila-C(O) inferior, alquila-C(O)-NH
- 25

- inferior, alquila-C(O)-N(alquila inferior) inferior, alquila-S(O)₂ inferior, NH₂-S(O)₂, N(H, alquila inferior)-S(O)₂, N(alquila inferior)₂-S(O)₂, NH₂-C(O), N(H, alquila inferior)-C(O),
- 5 N(alquila inferior)₂-C(O) e alcoxila-C(O) inferior, em que a alquila inferior é opcionalmente substituída com hidroxila, alcoxila inferior, NH₂, N(H, alquila inferior) ou N(alquila inferior)₂;
- 10 R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ e R¹¹, independentemente um do outro, são hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alquila inferior, fluoro-alcoxila inferior, hidroxila ou hidroxila-alquila inferior;
- 15 R¹², R¹³, R¹⁴ e R¹⁵, independentemente um do outro, são hidrogênio, halogênio, alquila inferior, alcoxila inferior, fluoro-alquila inferior, fluoro-alcoxila inferior, hidroxila, hidroxila-alquila inferior; ou
- 20 R¹³ é H e R¹² é -(CH₂)₁₋₃- e forma uma ponte com a arila ou heteroarila, a qual o -C(R¹²R¹³)[C(R¹⁴R¹⁵)]_nC(O)OR¹⁶ está ligado;
- R¹⁶ é hidrogênio ou alquila inferior;
- n é 0 ou 1;
- 25 e ésteres e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

2 - Compostos, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** por X ser -NH-C(O)-.

3 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizados** por Y ser -
 $C(R^4R^5)C(R^6R^7)-$, $-C(R^4R^5)C(R^6R^7)C(R^8R^9)-$,
 $C(R^4R^5)C(R^6R^7)C(R^8R^9)C(R^{10}R^{11})-$ ou $-CR^4=CR^6-$, e R^4 , R^5 , R^6 ,
 5 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} e R^{11} serem como definidos na reivindicação 1.

4 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizados** por Y ser -
 $C(R^4R^5)C(R^6R^7)-$ ou $-C(R^4R^5)C(R^6R^7)C(R^8R^9)-$, e R^4 , R^5 , R^6 ,
 10 R^7 , R^8 e R^9 serem como definidos na reivindicação 1.

5 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizados** por R^1 ser arila ou uma heteroarila selecionada a partir do grupo que consiste de tiazolila, pirazolila, e tiadiazolila, onde
 15 a arila ou heteroarila é substituída com -
 $C(R^{12}R^{13})[C(R^{14}R^{15})]_nC(O)OR^{16}$, e onde a arila ou heteroarila, além disso, é opcionalmente substituída com alquila inferior, em que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} e n são como definidos na reivindicação 1.

20 6 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizados** por R^1 ser fenila ou uma heteroarila selecionada a partir do grupo que consiste de tiazolila e pirazolila, onde a arila ou heteroarila é substituída com -
 25 $C(R^{12}R^{13})[C(R^{14}R^{15})]_nC(O)OR^{16}$, em que R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} e n são como definidos na reivindicação 1.

7 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizados** por R^1 ser 4-

carboximetil-fenil, 4-carboximetil-tiazol-2-il ou 1-carboximetil-pirazol-3-il.

8 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizados** por R² ser hidrogênio ou alquila inferior.

9 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizados** por R² ser hidrogênio ou metila.

10 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizados** por R³ ser arila que é opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste de halogênio, alquila inferior e alcoxila inferior.

11 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizados** por R³ ser 3,5-dimetil-fenil, 3-cloro-fenil, 2-metóxi-5-cloro-fenil ou 2-metóxi-5-metil-fenil.

12 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizados** por R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ e R¹¹ serem hidrogênio.

13 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizados** por R¹², R¹³, R¹⁴ e R¹⁵ serem, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila inferior ou hidroxila; ou R¹³ ser H e R¹² ser - (CH₂)₂₋₃- e formar uma ponte com a arila ou heteroarila, a qual o -C(R¹²R¹³)[C(R¹⁴R¹⁵)]_nC(O)OR¹⁶ está ligado;

14 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizados** por R^{12} ser hidrogênio.

5 15 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizados** por R^{13} ser hidrogênio.

16 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizados** por R^{14} e R^{15} serem hidrogênio.

10 17 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizados** por R^{16} ser hidrogênio.

18 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizados** por n ser 0.

15 19 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **caracterizados** por serem selecionados a partir do grupo que consiste de ácido (4-{{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino}-fenil)- acético, ácido (4-{{[1-(2-
20 metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético, ácido (4-{{[1-(3,5-dimetil - benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino} - fenil)-acético, ácido (4-{{[1-(3-cloro-benzenossulfonil) -1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético, ácido
25 (4-{{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -2,3-dihidro -1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético, ácido (4-{{[1-(3,5-dimetil-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético, ácido (4-

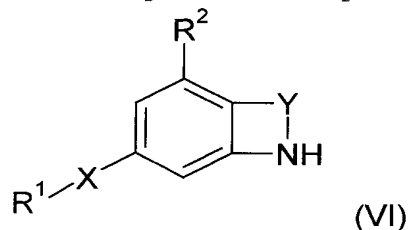
{[1-(3-cloro-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético, ácido (2-{{[1-(3,5-dimetil -benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)- acético, ácido (2-{{[1-
 5 (3-cloro -benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)- acético, ácido (4-{{[1-(5-cloro-2-metóxi -benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético, ácido (2-{{[1-(5-cloro-2-metóxi -benzenossulfonil) -2,3-dihidro-
 10 1H-indol-6-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)- acético, ácido (2-{{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -5-metil-tiazol-4-il)- acético, ácido (3-{{[1-(5-cloro -2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -
 15 amino} -pirazol-1-il)- acético, ácido (4-{{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético, ácido (2-{{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -4-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)-
 20 acético, ácido (2-{{[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepino-8-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)- acético, ácido (4-{{[1-(2-metóxi-5-metil -benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} -
 25 fenil)- acético, ácido (5-{{[1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro -quinolino-7-carbonil] -amino} -[1,2,4]tiadiazol-3-il)- acético, ácido hidróxi- (4-{{[1-(2-metóxi-5-metil-

benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino}-fenil)-acético, ácido 2-([1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} -5,6-dihidro-4H-ciclopentatazazol-4-carboxílico, ácido (2-([1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil))-1,2,3,4-tetrahidro -quinolino-7-carbonil] -amino} -tiazol-4-il)- acético, ácido 2-(4-([1-(2-metóxi-5-metil -benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} -fenil)-propiônico, ácido 2-([1-(2-metóxi-5-metil-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-carbonil] -amino} -4,5,6,7-tetrahidro -benzotiazol-4-carboxílico, e ácido {4-[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino -7-il carbamoil] -fenil} acético, e ésteres e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

20 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, **caracterizados** por serem selecionados a partir do grupo que consiste de ácido (2-([1-(3,5-dimetil-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} - tiazol-4-il)- acético, ácido (2-([1-(3-cloro-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} - tiazol-4-il)- acético, ácido (4-([1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} -fenil)- acético, ácido (2-([1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} - tiazol-4-il)- acético, ácido (3-([1-(5-cloro-2-metóxi-

benzenossulfonil) -2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonil-
 amino} -pirazol-1-il)- acético, ácido (4-{[1-(5-cloro-
 2-metóxi-benzenossulfonil) -4-metil-2,3-dihidro-1H-
 indol-6-carbonil] -amino} - fenil)- acético, ácido (2-
 5 {[1-(5-cloro-2-metóxi-benzenossulfonil) -4-metil-2,3-
 dihidro-1H-indol-6-carbonil] -amino} - tiazol-4-il)-
 acético, ácido (4-{[1-(2-metóxi-5-metil-
 benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-quinolino-7-
 carbonil] -amino} - fenil)- acético, ácido (2-{[1-(2-
 10 metóxi-5-metil -benzenossulfonil) -1,2,3,4-tetrahidro-
 quinolino-7-carbonil] -amino} - tiazol-4-il)- acético,
 e ésteres e sais farmacologicamente aceitáveis dos
 mesmos.

21 - Processo para a fabricação de compostos de
 15 fórmula (I) conforme definido em qualquer uma das
 reivindicações 1 a 20, **caracterizado** pelo fato de que o
 processo compreender reagir um composto de fórmula (IV)



com um composto de fórmula Cl-SO₂-R³, em que R¹, R², R³,
 20 X e Y são como definidos em qualquer uma das
 reivindicações 1 a 20.

22 - Compostos, de acordo com qualquer uma das
 reivindicações 1 a 20, **caracterizados** por serem
 fabricados por um processo de acordo com a
 25 reivindicação 20.

23 - Composições farmacêuticas, **caracterizadas** por compreenderem um composto conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 20 e um carreador e/ou adjuvante farmacêuticamente aceitável.

5 24 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, **caracterizados** por serem para uso como substâncias ativas terapêuticas.

 25 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, **caracterizados** por serem para
10 uso como substâncias ativas terapêuticas para o tratamento e/ou profilaxia de doenças que são moduladas por inibidores de L-CPT1.

 26 - Método para o tratamento terapêutico e/ou profilático de doenças que são moduladas por inibidores
15 de L-CPT1, particularmente para o tratamento terapêutico e/ou profilático de hiperglicemia, distúrbios de tolerância a glicose, diabetes e patologias associadas, diabetes mellitus não insulino-dependente, obesidade, hipertensão, síndrome de
20 resistência a insulina, síndrome metabólica, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, doença do fígado gorduroso, aterosclerose, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal, **caracterizado** pelo fato de que o método compreende administrar um composto
25 conforme qualquer uma das reivindicações 1 a 20 a um ser humano ou animal.

 27 - Uso dos compostos conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, **caracterizado**

por ser para o tratamento terapêutico e/ou profilático de doenças que são moduladas por inibidores de L-CPT1.

28 - Uso dos compostos conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, **caracterizado**
5 por ser para o tratamento terapêutico e/ou profilático de hiperglicemia, distúrbios de tolerância a glicose, diabetes e patologias associadas, diabetes mellitus não insulino-dependente, obesidade, hipertensão, síndrome de resistência a insulina, síndrome metabólica,
10 hiperlipidemia, hipercolesterolemia, doença do fígado gorduroso, aterosclerose, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal.

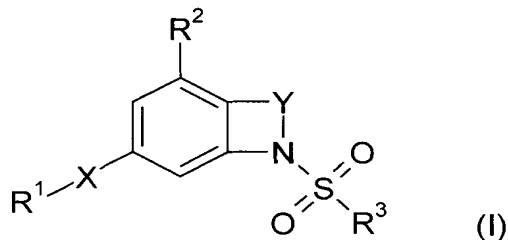
29 - Uso dos compostos conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, **caracterizado**
15 por ser para a preparação de medicamentos para o tratamento terapêutico e/ou profilático de doenças que são moduladas por inibidores de L-CPT1.

30 - Uso dos compostos conforme descrito em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, **caracterizado**
20 por ser para a preparação de medicamentos para o tratamento terapêutico e/ou profilático de hiperglicemia, distúrbios de tolerância a glicose, diabetes e patologias associadas, diabetes mellitus não insulino-dependente, obesidade, hipertensão, síndrome de resistência a insulina, síndrome metabólica,
25 hiperlipidemia, hipercolesterolemia, doença do fígado gorduroso, aterosclerose, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal.

RESUMO

COMPOSTOS DERIVADOS DE SULFONAMIDA, PROCESSO PARA A
FABRICAÇÃO DESTES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE O
COMPREENDEM, MÉTODO PARA O TRATAMENTO TERAPÊUTICO E/OU
5 PROFILÁTICO DE DOENÇAS QUE SÃO MODULADAS POR INIBIDORES
DE L-CPT1 E USO DOS COMPOSTOS.

A invenção está relacionada com novos compostos de fórmula (I)



10 em que R¹, R², R³, X e Y são como definidos na descrição e nas reivindicações, bem como a ésteres e sais fisiologicamente aceitáveis dos mesmos. Estes compostos inibem L-CPT1 e podem ser usados como medicamentos.