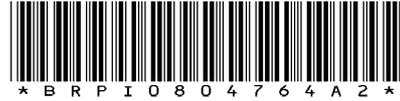




República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0804764-2 A2**

(22) Data de Depósito: 28/07/2008  
(43) Data da Publicação: 27/07/2010  
(RPI 2064)



\* B R P I 0 8 0 4 7 6 4 A 2 \*

(51) *Int.Cl.:*  
C07D 249/04  
C07D 307/12  
A61K 31/7056  
A61K 31/7008  
A61K 31/706  
A61K 31/426

(54) Título: **INIBIDORES DA ALFA-GLICOSIDADES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO OS MESMOS E PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO**

(73) Titular(es): Universidade Federal Fluminense, Universidade Federal do Amazonas, Universidade Federal do Amazonas, Universidade Federal do Rio de Janeiro

(72) Inventor(es): Carlos Roland Kaiser, Emerson Silva Lima, Sabrina Baptista Ferreira, Vitor Francisco Ferreira

(57) Resumo: INIBIDORES DA ALFA-GLICOSIDADES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO OS MESMOS E PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO. A presente invenção situa-se no campo dos compostos triazólicos inibidores de  $\alpha$ -glicosidases. Especificamente, os compostos triazólicos da presente invenção são compostos do grupo dos  $\alpha$ -D-ribo,  $\alpha$ -D-xilo e  $\alpha$ -D-arabno-triazólicos que apresentam atividade inibitória das enzimas  $\alpha$ -glicosidases, e a composições farmacêuticas com atividades antiviral, antiproliferativa, antimicrobiana, antiobesidade, imunoestimulantes, antiagregantes plaquetários e/ou antidiabéticos. A presente invenção também é relacionada a processos para o preparo destes compostos.



### Relatório Descritivo de Patente de Invenção

INIBIDORES DA ALFA-GLICOSIDADES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS  
COMPREENDENDO OS MESMOS E PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO

#### Campo da Invenção

5 A presente invenção situa-se no campo dos compostos triazólicos inibidores de  $\alpha$ -glicosidades. Especificamente, os compostos triazólicos da presente invenção são compostos do grupo dos  $\alpha$ -D-ribo,  $\alpha$ -D-xilo e  $\alpha$ -D-arabino-triazólicos que apresentam atividade inibitória das enzimas  $\alpha$ -glicosidasas, e a composições farmacêuticas com atividades antiviral,  
10 antiproliferativa, antimicrobiana, antiobesidade, imunoestimulantes, antiagregantes plaquetários e/ou antidiabéticos.

A presente invenção também é relacionada a processos para o preparo destes compostos.

#### Antecedentes da Invenção

15 Milhões de pessoas no mundo continuam a morrer de doenças que podem ser prevenidas e tratadas. Tratamentos inadequados ou mesmo inexistentes, para diversas doenças infecciosas e parasitárias vêm vitimando um número elevado de pessoas principalmente em países em desenvolvimento. Milhares de vidas são perdidas, ou duramente prejudicadas  
20 devido a estas doenças, que prejudicam o bem-estar social e excluem uma parcela importante de indivíduos de suas atividades sociais e produtivas. Como exemplo de doenças que acometem grande número de pessoas em todo mundo podemos citar o diabetes, o câncer e as doenças de origem viral.

A ligação glicosídica é uma ligação química covalente que une dois  
25 açúcares simples por meio de um átomo de oxigênio. Muitos polissacarídeos são formados por monossacarídeos ligados pelas ligações alfa e beta glicosídica.

Durante o processo da digestão estas ligações são hidrolisadas por  
30 enzimas glicosídicas específicas liberando as unidades de carboidratos como nutrientes (Dwek 1996). Por exemplo, as enzimas amilases são produzidas no

sistema digestivo para quebrar as ligações alfa glicosídicas do amido. Adicionalmente, as enzimas glicosidases estão envolvidas em processos biológicos importantes, tais como a digestão intestinal e o catabolismo lisossomal dos glicoconjugados. Inibidores das glicosidases são também úteis  
5 como, anti-virais (Courageot et al **2000**; Van den Broek **1997**), no tratamento de metástases de câncer (Gross et al **1995**), como agentes antiproliferativos e como agentes antidiabéticos.

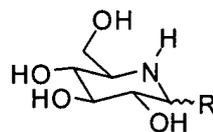
A inibição das  $\alpha$ -glicosidases situadas nos finos vasos no intestino curto controla o aumento rápido da glicose no sangue após uma refeição (Tattersall  
10 **1993**). Os inibidores suprimem ou retardam o metabolismo da glicose no sangue humano e animal. Conseqüentemente, são eficazes em melhorar as condições hiperglicêmicas assim como as várias doenças induzidas pela hiperglicemia tal como a obesidade e a diabetes.

Além disso, as glicosidases são encontradas igualmente envolvidas na  
15 transformação de células normais em células cancerosas, na invasão e na migração da célula tumoral. Igualmente observou-se que os níveis de glicosidases do soro são elevados em muitos pacientes com tumores diferentes e provavelmente estão envolvidos na degradação da matriz extracelular na invasão da célula tumoral (Bernacki et al **1985**). Portanto, o uso de inibidores  
20 de glicosidases para a prevenção de anomalias durante o processo glicoproteico e a inibição das glicosidades catabólicas está sendo levado a cabo ativamente como a estratégia terapêutica para o câncer. (Watson et al **2001**).

Muitos vírus animais contêm um envelope exterior, o qual é composto de  
25 uma ou mais glicoproteínas virais. Estas glicoproteínas são frequentemente proteínas essenciais que são exigidas no ciclo de vida viral, ou no conjunto do vírus e na secreção e/ou na infectividade. Assim, inibidores que processam  $\alpha$ -glicosidases foram mostrados na diminuição de infectividade em uma larga escala de vírus humanos patogênicos. (Mehta et al **1998**; Watson et al **2001**).

Similarmente, os inibidores de  $\alpha$ -glicosidases foram também utilizados na restauração da resposta imune de animais experimentais imunocomprometidos. (Kayakiri et al **1991**).

Os inibidores de  $\alpha$ -glicosidases são também extensivamente estudados como imunoestimulantes. (Inoue et al **2004**). Muitos organismos possuem inibidores endógenos que controlam a atividade das glicosidases e das glicosiltransferases. A Nojirimicina e a Deoxinojirimicina, isolados do caldo de carne cultivado da espécie dos estreptomicetos, são dois inibidores clássicos de glicosidase nos estágios avançados dos processos glicoproteicos. A Nojirimicina foi o primeiro mimetizador natural da glicose com um átomo de nitrogênio no lugar do oxigênio do anel que é um inibidor potente para  $\alpha$ -e  $\beta$ -glicosidases provenientes de diversas fontes. Desde a descoberta destas substâncias, diversos outros compostos inibidores de glicosidase foram isolados de plantas e de microorganismos. (Asano **2003**; James et al **1989**).



R = OH, Nojirimicina  
R = H, Deoxinojirimicina

Os inibidores digestivos de  $\alpha$ -glicosidases podem ser utilizados terapêuticamente para o tratamento de doenças metabólicas tal como o diabetes mellitus. Estes agentes antidiabéticos agem inibindo algumas  $\alpha$ -glicosidases pancreáticas e intestinais, que regulam a absorção dos carboidratos. A busca por inibidores de  $\alpha$ -glicosidases conduziu à descoberta da acarbose (Glucobay®, Precose), isolado de bactérias do tipo *Actinoplanes* da classe SE 50, como um potente inibidor de sucrase. Este composto inibe a sucrase intestinal do porco com um valor de  $IC_{50}$  de  $0.5 \mu M$  (Schmidt et al **1977**). Após muitas investigações clínicas ele foi introduzido no mercado, em 1990, para o tratamento do diabetes.

Os compostos que possuem aza-heterociclos de cinco membros atuam como miméticos de açúcares e, conseqüentemente, são inibidores poderosos da glicosidase. Deve-se ressaltar que as estruturas destes compostos

heterocíclicos variam em função do heteroátomo presente no anel, a saber: pirróis-, imidazóis- (Tschamber et al **2003**; Granier et al **1997**), triazóis- (Krulle et al **1997**; Périon et al **2005**; Rossi et al **2005**; Tatsuta et al **1996**; Castro et al **2007**; Sabesan **2005**), e glico-tetrazóis (Davis et al **1999**; Davis et al **1999**). As suas atividades inibidoras frente às glicosidases dependem da natureza e da orientação dos grupos funcionais no anel heterocíclico, assim como os fragmentos glico-conjugados nestes anéis.

A literatura patentária apontou alguns documentos relevantes, porém que não comprometem a patenteabilidade da presente invenção, descritos a seguir. O documento US 2005/0124563 relata uma série de compostos inibidores de  $\alpha$ -glicosidases que compreendem dois açúcares unidos entre si por um grupo triazólico. A presente invenção difere deste documento por não compreender dois açúcares unidos por um grupamento triazólico, mas sim somente um grupo sacarídico.

O documento WO 2006/096769 relata um método de tratar infecções virais, especificamente, infecções causadas por flavivírus, como por exemplo, o vírus da hepatite C que consiste na administração de um inibidor das  $\alpha$ -glicosidases de membrana e pelo menos, um agente terapêutico. Especificamente, os inibidores das  $\alpha$ -glicosidases relatados neste documento incluem quaisquer imino-açúcares, inibidores das  $\alpha$ -glicosidases do retículo endoplasmático, inibidores das  $\alpha$ -glicosidases de membrana, miglitol, análogos e derivados, acarbose, análogos e derivados.

O documento WO 1991/18915 relata compostos inibidores das  $\alpha$ -glicosidases especificamente para o tratamento de diabetes, obesidade e doenças associadas a retrovírus.

O documento US 5,091,418 relata inibidores das  $\alpha$ -glicosidases, a pradimicina. Especificamente, a pradimicina descrita neste documento é obtida a partir de uma bactéria, a *Actinomadura verrucososoora subsp. neohibisca*

O documento US 2001/0034356 relata um método de tratamento da diabetes e doenças associadas em mamíferos que compreende a

administração de um sensibilizador de insulina e um inibidor das  $\alpha$ -glicosidases anti-hiperglicêmico. Especificamente, o inibidor das  $\alpha$ -glicosidases são compostos derivados de tiazolinedionas.

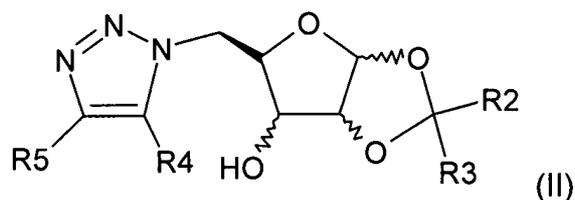
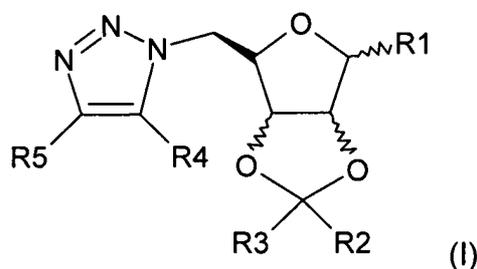
O documento EP 1 690 519 relata inibidores das  $\alpha$ -glicosidases provenientes de um extrato vegetal, o extrato de *Nelumbonaceae Nelumbo*. Especificamente, o extrato vegetal deste documento é utilizado para tratar ou prevenir a diabetes.

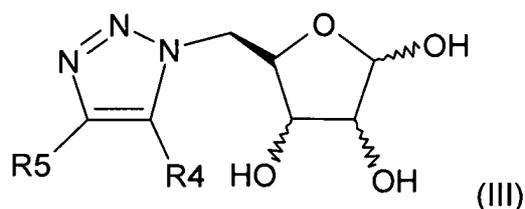
A presente invenção difere destes documentos, pelos compostos inibidores das  $\alpha$ -glicosidases serem compostos escolhidos do grupo que compreende os triazóis, mais especificamente, os compostos  $\alpha$ -D-glicotriazólicos.

Não há, em toda extensão da literatura química especializada, seja em revistas, jornais, anais, livros, enciclopédias, ou em patentes, nenhuma citação para o uso das substâncias dos grupos I a III atuando na inibição de enzimas  $\alpha$ -glicosidases, com potencial utilização farmacêutica, em especial para o tratamento diabetes mellitus e outras enfermidades relacionadas à absorção de carboidratos. Portanto, não foi encontrado na literatura nenhum documento que antecipe ou sequer sugira as particularidades da presente invenção.

### Objeto da Invenção

É objeto da presente invenção compostos inibidores das enzimas  $\alpha$ -glicosidases apresentando estruturas de acordo com as fórmulas gerais (I), (II) e/ou (III):

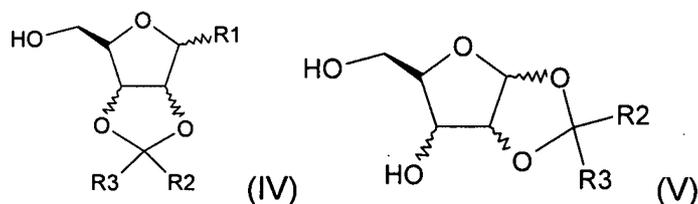




onde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquenilas; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoxilas, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tioalcoxilas, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoxicarbonilas; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tioalcoxicarbonilas, anéis carbocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7; anéis heterocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7 e onde o heteroátomo é escolhido do grupo que compreende N, S e/ou O; onde tais anéis podem ser opcionalmente substituídos; SO<sub>3</sub>X onde X é escolhido do grupo que compreende H, Na, Li, K, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil, aril, heterociclos, aminas; alquilaminas; alcoxilas; NO<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; CN e mistura dos mesmos; derivados de ésteres carboxílicos CO<sub>2</sub>R onde R é escolhido do grupo que compreende H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil; anéis carbocíclicos e/ou heterocíclicos fundidos a anéis aromáticos e/ou triazólicos; iminas, hidrazonas, hidroxiaminas e mistura dos mesmos; bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos.

É também objeto da presente invenção um processo de produção dos inibidores de  $\alpha$ -glicosidases compreendendo as etapas de:

a) formação de acetonídeos de fórmula geral (IV) e/ou (V):



onde:

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, C1-C10 alquilas, C2-C10 alquenilas; C1-C10-alcoxilas, C1-C10 tioalcoxilas, C1-C10-alcoxicarbonilas; C1-C10 tioalcoxicarbonilas, anéis carbocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo – (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7; anéis heterocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7 e onde o heteroátomo é escolhido do grupo que compreende N, S e/ou O; onde tais anéis podem ser opcionalmente substituídos; SO<sub>3</sub>X onde X é escolhido do grupo que compreende H, Na, Li, K, C1-C10 alquil, aril, heterociclos, aminas; alquilaminas; alcoxilas; NO<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; CN e mistura dos mesmos; derivados de ésteres carboxílicos CO<sub>2</sub>R onde R é escolhido do grupo que compreende H, C1-C10 alquil; anéis carbocíclicos e/ou heterocíclicos fundidos a anéis aromáticos e/ou triazólicos; iminas, hidrazonas, hidroxiaminas e mistura dos mesmos; bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos;

b) mesilação e/ou tosilação dos acetonídeos;

c) substituição nucleofílica com azida de sódio;

d) reação com alcinos de fórmula geral (VII) na presença de cobre.



onde R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, C1-C10 alquilas, C2-C10 alquenilas; C1-C10-alcoxilas, C1-C10 tioalcoxilas, C1-C10-alcoxicarbonilas; C1-C10 tioalcoxicarbonilas, anéis carbocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7; anéis heterocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7 e onde o heteroátomo é escolhido do grupo que compreende N, S e/ou O; onde tais anéis podem ser opcionalmente substituídos; SO<sub>3</sub>X onde X é escolhido do grupo que compreende H, Na, Li, K, C1-C10 alquil, aril, heterociclos, aminas; alquilaminas; alcoxilas; NO<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; CN e mistura dos

30

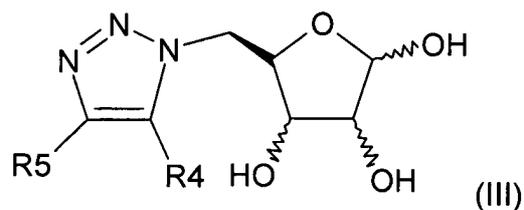
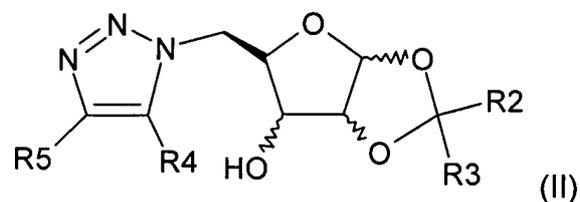
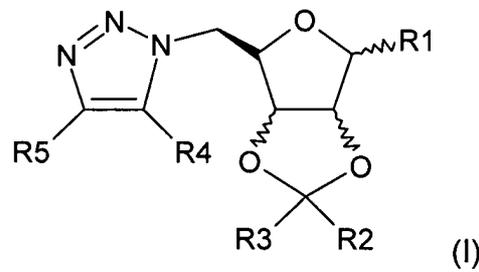
mesmos; derivados de ésteres carboxílicos CO<sub>2</sub>R onde R é escolhido do grupo que compreende H, C1-C10 alquil; anéis carbocíclicos e/ou heterocíclicos fundidos a anéis aromáticos e/ou triazólicos; iminas, hidrazonas, hidroxiaminas e mistura dos mesmos; bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos; e

e) opcionalmente compreender uma etapa de hidrólise dos acetonídeos.

É um objeto da presente invenção uma composição farmacêutica compreendendo:

a) pelo menos um inibidor de  $\alpha$ -glicosidases de acordo com as

10 fórmulas gerais (I), (II) e/ou (III):



15 onde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, C1-C10 alquilas, C2-C10 alquenilas; C1-C10-alcoxilas, C1-C10 tioalcoxilas, C1-C10-alcoxicarbonilas; C1-C10 tioalcoxicarbonilas, anéis carbocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7; anéis heterocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é  
20 escolhido entre 0 a 7 e onde o heteroátomo é escolhido do grupo que

compreende N, S e/ou O; onde tais anéis podem ser opcionalmente substituídos; SO<sub>3</sub>X onde X é escolhido do grupo que compreende H, Na, Li, K, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil, aril, heterociclos, aminas; alquilaminas; alcoilas; NO<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; CN e mistura dos mesmos; derivados de ésteres carboxílicos CO<sub>2</sub>R onde R é escolhido do grupo que compreende H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil; anéis carbocíclicos e/ou heterocíclicos fundidos a anéis aromáticos e/ou triazólicos; iminas, hidrazonas, hidroxiaminas e mistura dos mesmos; bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos.

b) um veículo farmaceuticamente aceitável.

10 É também objeto da presente invenção, o uso destas composições farmacêuticas em seres humanos bem como em animais.

Estes e outros objetos da invenção serão melhor compreendidos à luz da descrição detalhada e das reivindicações em anexo.

#### **Descrição Detalhada da Invenção**

15 Os exemplos descritos a seguir não tem a intenção de limitar a invenção, mas apenas de exemplificar uma das formas de realizá-las dentre as várias possíveis.

Para efeitos desta invenção, por “composições farmacêuticas” entende-se toda e qualquer composição que contenha um princípio ativo, com fins 20 profiláticos, paliativos e/ou curativos, atuando de forma a manter e/ou restaurar a homeostase, podendo ser administrada de forma tópica, parenteral, enteral e/ou intratecal.

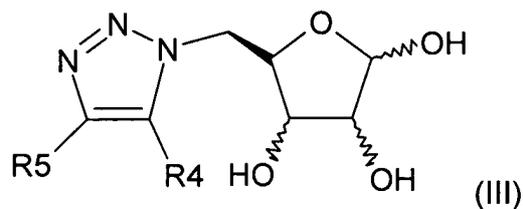
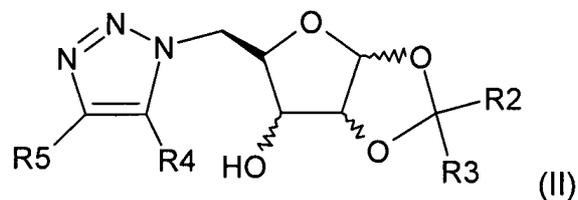
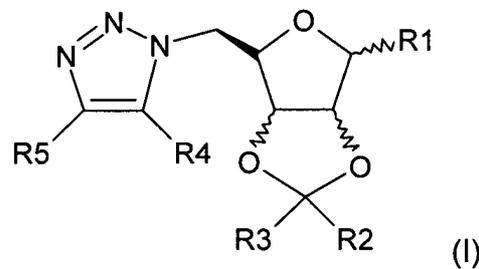
A expressão “farmaceuticamente aceitável” é empregada aqui para se referir a compostos, materiais, composições, e/ou forma de dosagem que são, 25 dentro do âmbito da medicina, apropriados para uso em contato com os tecidos de humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, proporcional com uma relação razoável de benefício/risco.

A composição da presente invenção pode ser administrada em forma de 30 dosagem oral, como tabletes, cápsulas (cada qual inclui a liberação sustentada ou formulações com tempo de liberação) pílulas, pós, granulados, elixires,

tinturas, suspensões, xaropes, e emulsões. Eles podem ser administrados sozinhos, mas geralmente serão administrados com um veículo farmacêutico selecionado na base de rota de administração escolhida e da prática farmacêutica padrão.

- 5 *Dos objetos desenvolvidos iniciaremos a descrição detalhada a partir dos compostos inibidores das  $\alpha$ -glicosidases.*

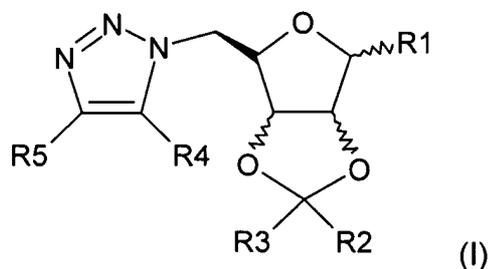
Os inibidores das  $\alpha$ -glicosidases da presente invenção são compostos pertencentes à família de compostos que possuem as fórmulas (I), (II) e/ou (III):



- 15 onde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquenilas; C<sub>1</sub>-  
 20 C<sub>10</sub>-alcoxilas, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tioalcoxilas, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoxicarbonilas; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tioalcoxicarbonilas, anéis carbocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo – (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>– como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7; anéis heterocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>– como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7 e onde o heteroátomo é escolhido do grupo que compreende N, S e/ou O; onde tais anéis podem ser opcionalmente substituídos; SO<sub>3</sub>X onde X é escolhido do grupo que compreende H, Na, Li, K,

C1-C10 alquil, aril, heterociclos, amins; alquilaminas; alcoxilas; NO<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; CN e mistura dos mesmos; derivados de ésteres carboxílicos CO<sub>2</sub>R onde R é escolhido do grupo que compreende H, C1-C10 alquil; anéis carbocíclicos e/ou heterocíclicos fundidos a anéis aromáticos e/ou triazólicos; iminas, hidrazonas, hidroxiaminas e mistura dos mesmos; bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos.

Os compostos preferenciais da presente invenção incluem os compostos de fórmula geral (I):

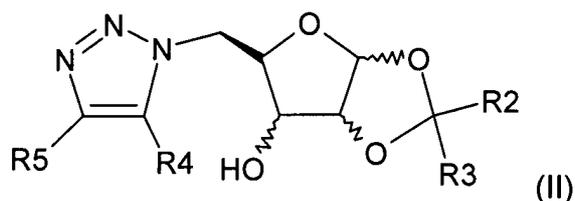


10

Onde R<sub>1</sub> é um grupo metoxi, R<sub>2</sub> é metil, R<sub>3</sub> é metil, R<sub>4</sub> é hidrogênio, R<sub>5</sub> é escolhido dentre fenil, 1-ciclohexenil, 1-hidroxi-ciclohexanil, fenoxi-metil, tetrahidropiran-2-iloximetil, carboxila esterificada, 2-propan-2-ol e/ou alquil cloro.

15

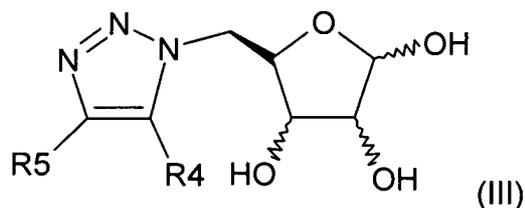
Os compostos preferenciais da presente invenção são também os compostos de fórmula geral (II):



onde R<sub>2</sub> é metil, R<sub>3</sub> é metil, R<sub>4</sub> é hidrogênio, R<sub>5</sub> é fenil, 1-ciclohexenil e/ou metan-1-ol.

20

Os compostos preferenciais da presente invenção são também os compostos de fórmula geral (III):



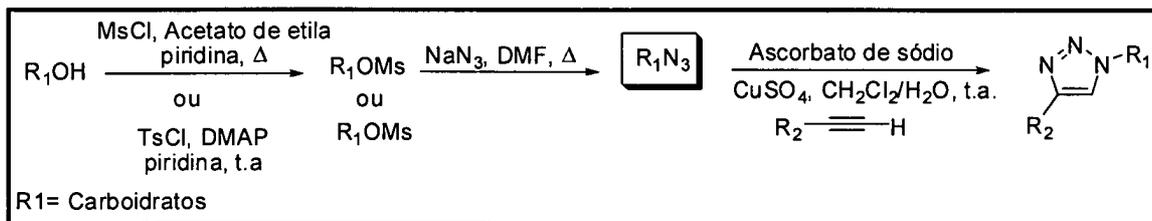
onde R4 é hidrogênio e R5 é escolhido dentre fenil, 1-ciclohexenil, 1-  
5 hidroxi-ciclohexanil e/ou fenóxi-metil.

Os inibidores das  $\alpha$ -glicosidases podem ser obtidos pelo processo de produção descrito a seguir.

Os 1,2,3-triazóis podem ser sintetizados por diversas rotas sintéticas clássicas ou modernas. Pode-se citar como uma das metodologias mais recentes a cicloadição 1,3-dipolar, que é bastante empregada na síntese de derivados 1,2,3-triazólicos (SIVAKUMAR, 2004; HOTHATHA, 2005; THIBAUT, 2006; OPPILLIART, 2007; YADAV, 2008). As referidas cicloadições 1,3-dipolares entre azidas e alcinos, de modo geral ocorrem rapidamente, sendo um dos métodos mais versáteis para preparação de 1,2,3-triazóis.

A obtenção dos 1,2,3-triazóis glicoconjugados foi realizada pela metodologia desenvolvida recentemente por Sharpless e colaboradores, que utiliza a reação de cicloadição 1,3-dipolar catalisada por Cu(I) também conhecida como "Click Chemistry". O cobre utilizado como catalisador além de aumentar a velocidade da reação, controla integralmente sua regioselectividade levando somente ao produto 1,4 (KOLB, 2001).

A rota que foi estabelecida para este estudo pode ser descrita de acordo com o esquema abaixo:

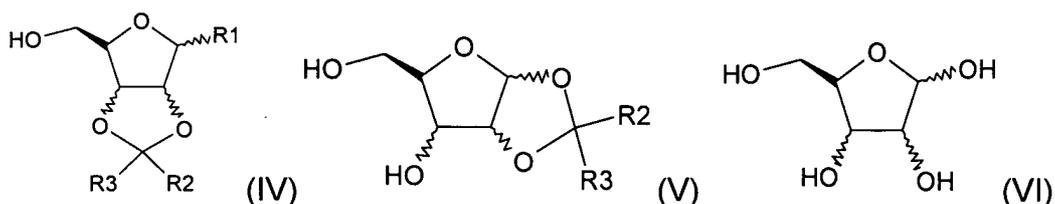


Assim como observado por Sharpless, a velocidade e rendimentos reacionais

são muito superiores comparando com o método tradicional, com rendimentos maiores que 80% e 100% de regioseletividade.

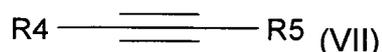
A síntese dos glicoconjugados é realizada através de um processo compreendendo as seguintes etapas:

- 5 a) formação de acetonídeos de fórmula geral (IV), (V) e/ou (VI):



onde:

- 10  $R_1$ ,  $R_2$  e  $R_3$  são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquenilas; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoxilas, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tioalcoxilas, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoxicarbonilas; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tioalcoxicarbonilas, anéis carbocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7; anéis heterocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é
- 15 escolhido entre 0 a 7 e onde o heteroátomo é escolhido do grupo que compreende N, S e/ou O; onde tais anéis podem ser opcionalmente substituídos; SO<sub>3</sub>X onde X é escolhido do grupo que compreende H, Na, Li, K, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil, aril, heterociclos, aminas; alquilaminas; alcoxilas; NO<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; CN
- 20 e mistura dos mesmos; derivados de ésteres carboxílicos CO<sub>2</sub>R onde R é escolhido do grupo que compreende H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil; anéis carbocíclicos e/ou heterocíclicos fundidos a anéis aromáticos e/ou triazólicos; iminas, hidrazonas, hidroxiaminas e mistura dos mesmos; bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos;
- 25 b) mesilação e/ou tosilação dos acetonídeos;  
 c) substituição nucleofílica com azida de sódio;  
 d) reação com alcinos de fórmula geral (VII) na presença de cobre.



onde R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquenilas; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoxilas, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tioalcoxilas, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoxicarbonilas; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tioalcoxicarbonilas, anéis carbocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7; anéis heterocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7 e onde o heteroátomo é escolhido do grupo que compreende N, S e/ou O; onde tais anéis podem ser opcionalmente substituídos; SO<sub>3</sub>X onde X é escolhido do grupo que compreende H, Na, Li, K, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil, aril, heterociclos, aminas; alquilaminas; alcoxilas; NO<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; CN e mistura dos mesmos; derivados de ésteres carboxílicos CO<sub>2</sub>R onde R é escolhido do grupo que compreende H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil; anéis carbocíclicos e/ou heterocíclicos fundidos a anéis aromáticos e/ou triazólicos; iminas, hidrazonas, hidroxiaminas e mistura dos mesmos; bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos;

e) opcionalmente compreender uma etapa de hidrólise dos acetonídeos.

Em conformidade com a rota sintética proposta neste trabalho, inicialmente foram sintetizado todos os intermediários necessários à obtenção dos azido carboidratos. Para tal, inicialmente, preparou-se os acetonídeos dos carboidratos. A etapa seguinte foi realizada visando à obtenção de um reagente que apresentasse um melhor grupo abandonador no carbono C<sub>5</sub>, alvo das reações subseqüentes, obtendo-se o derivado tosilado ou mesilado.

O intermediários tosilados ou mesilados foram utilizados na etapa seguinte de substituição nucleofílica com azida de sódio, sob refluxo à 120<sup>o</sup>C em DMF por 12 horas. Após retirada do DMF, dissolução do resíduo com clorofórmio, lavagem com água, secagem e evaporação do solvente obteve-se os produtos na forma de um líquido amarelo com rendimento na faixa de 90-95% sem necessidade de prévia purificação para a realização dos triazóis desejados.

Para obtenção dos derivados triazólicos, resumidamente, uma solução do derivado azido com o alcino teminal foi tratada com sulfato de cobre pentaidratado (5 mol%) e ascorbato de sódio (15 mol%), este último que foi adicionado lentamente. A mistura foi agitada durante um intervalo de tempo reacional que variou entre 4-6 hrs dependendo dos substratos iniciais. O produto desejado foi isolado por extração e purificado por cromatografia quando necessário.

Em especial, a razão acetonídeos:alcinos está entre 1:6 a 1:10 (mol/mol), preferencialmente 1:8.

10 A composição farmacêutica da presente invenção é uma composição que compreende:

- a) pelo menos um inibidor da  $\alpha$ -glicosidase;
- b) um veículo farmacêuticamente aceitável.

15 Especificamente o inibidor da  $\alpha$ -glicosidase é um inibidor escolhido do grupo que compreende os compostos descritos no item acima "Inibidores de  $\alpha$ -glicosidases".

20 O veículo farmacêuticamente aceitável é um veículo escolhido do grupo que compreende os veículos aceitáveis para composições orais, endovenosas, dentre outros possíveis e podem compreender excipientes como o amido, açúcar, talco, manteiga de cacau, glicerina, óleos vegetais, dentre outros possíveis bem como a mistura dos mesmos e soluções aquosas tais como água pra injeção, solução salina (NaCl 0,9%), solução de glicose 5%, solução glicofisiológica (glicose 5% e NaCl 0,9%) dentre outras possíveis bem como a mistura das mesmas.

25 A composição farmacêutica da presente invenção apresenta atividade inibitória contra as enzimas  $\alpha$ -glicosidases sendo indicada à inibição da atividade antiviral de vírus tais como o vírus da dengue, o vírus HIV, dentre outros possíveis, inibição da atividade antiproliferativa de células neoplásicas, atividade antimicrobiana, atividade redutora da glicemia, atividade antiobesidade, imunoestimulantes, antiagregantes plaquetários e

30

antidiabéticos, doenças associadas à intolerância à glicose, Doença de Pompe dentre outras.

### **Exemplo 1. Síntese dos Inibidores**

5 A uma solução contendo 7 mmols de alcinos terminais, 0,83 mmols de derivados azido carboidratos em diclorometano (0,7 mL) e água (0,7 mL) foram adicionados 9,3 mg (0,04 mmols) de sulfato de cobre pentahidratado e 22 mg (0,11 mols) de ascorbato de sódio. A solução resultante foi deixada sob agitação por um período de 4 – 6 horas à temperatura ambiente. Após este tempo, a mistura foi diluída com 5 mL de diclorometano e 5 mL de água. As 10 fases orgânicas foram separadas, secas com sulfato de sódio e concentradas à pressão reduzida. Os derivados 1,2,3-triazólicos foram obtidos como sólidos variando sua coloração de amarelo claro à branco com rendimentos variando de 75 – 98%.

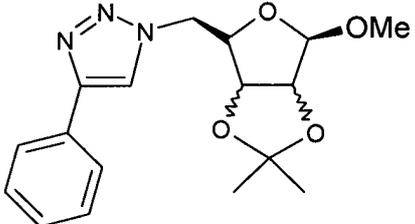
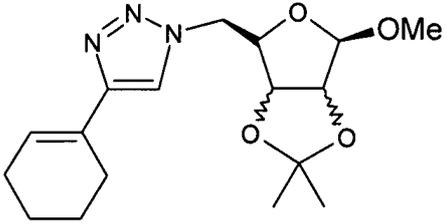
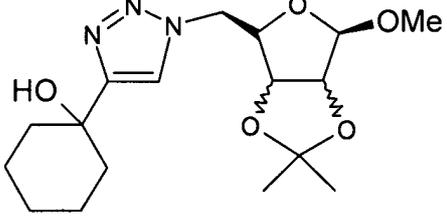
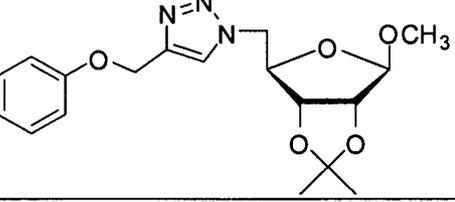
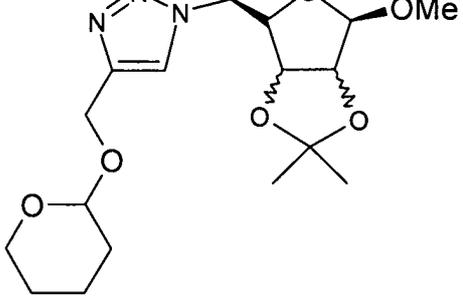
### **Exemplo2. Ensaios inibidores das enzimas $\alpha$ -glicosidases**

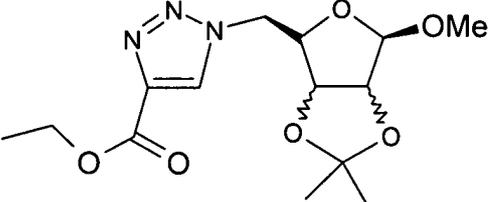
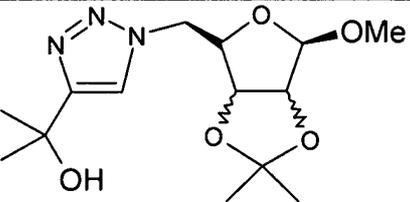
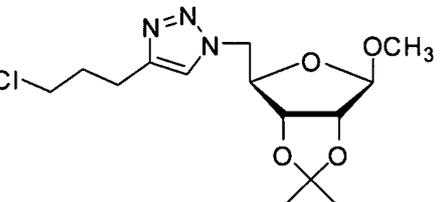
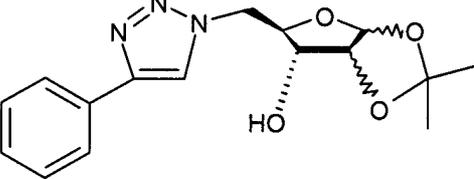
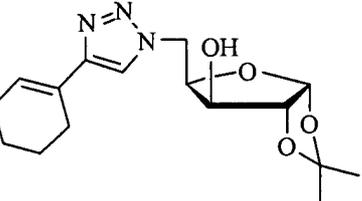
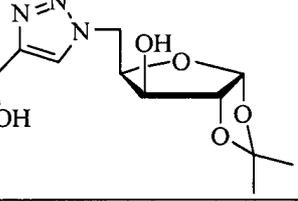
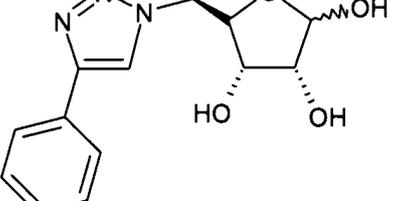
15 Alguns exemplos de substâncias testadas das classes I a III estão mostrados na Tabela 1, onde se podem observar os efeitos inibitórios (Inibição (%)) dos glico-triazóis pleiteados na presente invenção, frente a enzima  $\alpha$ -glicosidase obtida a partir de leveduras comparando com a atividade da acarbose.

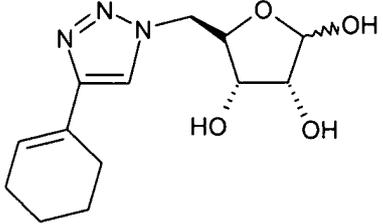
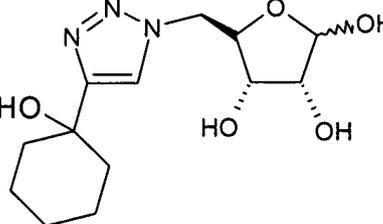
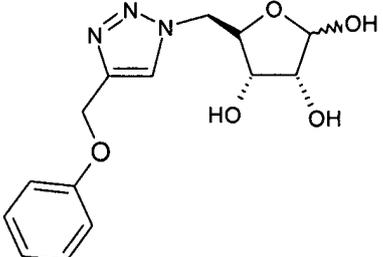
#### **20 2.1. Detalhes do Procedimento Experimental dos Testes Bioquímicos**

Brevemente, uma solução contendo a enzima  $\alpha$ -glucosidase foi incubada com soluções das substâncias dissolvidas em DMSO em diferentes concentrações. Após isso foi adicionado um reativo (qual reativo?), que sofre 25 degradação pela enzima e ao se degradar gera um composto colorido o qual pode ser dosado por espectrofotometria. A intensidade da cor formada é proporcional à atividade da  $\alpha$ -glucosidase na solução. A inibição da cor, comparada com a de um controle contendo o diluente utilizado (DMSO) é proporcional à inibição da enzima. Desta forma, foi calculada a porcentagem de inibição da enzima na concentração de 0,5 mmol/L dos glico-triazóis I a III. O 30 resultado deste ensaio está mostrado na Tabela 1.

Tabela 1: Efeito inibitório (%) dos glico-triazóis (0,5 mmol/L) frente à enzima  $\alpha$ -glicosidase obtida a partir de leveduras.

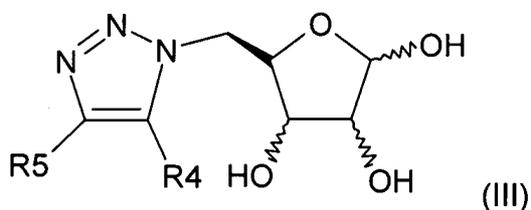
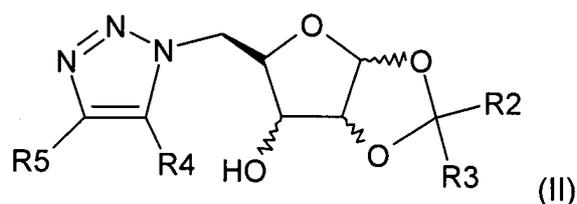
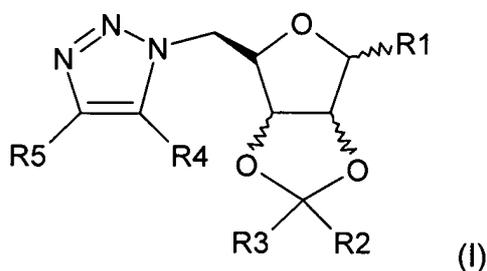
Glico-triazóis	% Inibição da dose 0,5 mmol/L
Acarbose (Padrão Bayer)	28,3
	94,4±7,5
	98,1±2,3
	98,5±0,3
	98,4±3,7
	79,5±2,5

 <chem>CCOC(=O)c1cn(CN2[C@@H](CO[C@@H]2OC)OC)nn1</chem>	98±1,3
 <chem>CC(C)(C)Oc1cn(CN2[C@@H](CO[C@@H]2OC)OC)nn1</chem>	95,2±3,4
 <chem>ClCCCC1=CN(CN2[C@@H](CO[C@@H]2OC)OC)N=N1</chem>	98,2±0,1
 <chem>OC1=CC=CC=C1c2cn(CN3[C@@H](CO[C@@H](C3OC)OC)O)nn2</chem>	88,4±9,2
 <chem>OC1CCCCC1c2cn(CN3[C@@H](CO[C@@H](C3OC)O)O)nn2</chem>	57,9±18,7
 <chem>OCOC1=CN(CN2[C@@H](CO[C@@H](C2OC)O)O)N=N1</chem>	20,38±2,7
 <chem>O[C@@H]1O[C@H](c2cn(CN3[C@@H](CO[C@@H](C3OC)O)O)nn2)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	99,6±1,4

 <p>Chemical structure of a nucleoside derivative. The structure consists of a ribose sugar ring with a wavy bond to a hydroxyl group at the 3' position and dashed bonds to hydroxyl groups at the 2' and 4' positions. A methylene group is attached to the 5' carbon of the ribose, which is further connected to the nitrogen atom of an imidazole ring. The imidazole ring has a double bond between the two nitrogens and a cyclohexene ring attached to the 2-position of the imidazole.</p>	95,2±5,5
 <p>Chemical structure of a nucleoside derivative. The structure consists of a ribose sugar ring with a wavy bond to a hydroxyl group at the 3' position and dashed bonds to hydroxyl groups at the 2' and 4' positions. A methylene group is attached to the 5' carbon of the ribose, which is further connected to the nitrogen atom of an imidazole ring. The imidazole ring has a double bond between the two nitrogens and a cyclohexane ring with a hydroxyl group attached to the 2-position of the imidazole.</p>	90,9±10,2
 <p>Chemical structure of a nucleoside derivative. The structure consists of a ribose sugar ring with a wavy bond to a hydroxyl group at the 3' position and dashed bonds to hydroxyl groups at the 2' and 4' positions. A methylene group is attached to the 5' carbon of the ribose, which is further connected to the nitrogen atom of an imidazole ring. The imidazole ring has a double bond between the two nitrogens and a benzene ring with a hydroxyl group attached to the 2-position of the imidazole.</p>	86,9±5,8

**Reivindicações****INIBIDORES DA ALFA-GLICOSIDASES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS  
COMPREENDENDO OS MESMOS E PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO**

- 5 1. Inibidores das  $\alpha$ -glicosidases caracterizados por apresentar as fórmulas gerais (I), (II) e (III):



10

onde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquenilas; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoxilas, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tioalcoxilas, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoxicarbonilas; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tioalcoxicarbonilas, anéis carbocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>– como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7; anéis heterocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>– como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7 e onde o heteroátomo é escolhido do grupo que compreende N, S e/ou O; onde tais anéis podem ser opcionalmente substituídos; SO<sub>3</sub>X onde X é escolhido do grupo que compreende H, Na, Li, K,

15

20

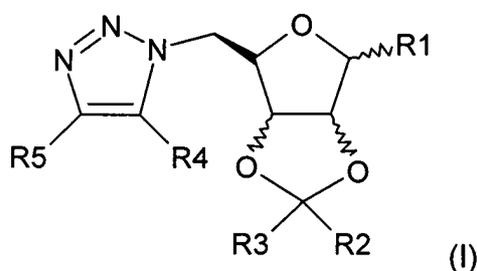
C1-C10 alquil, aril, heterociclos, amins; alquilaminas; alcoilas; NO<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; CN e mistura dos mesmos; derivados de ésteres carboxílicos CO<sub>2</sub>R onde R é escolhido do grupo que compreende H, C1-C10 alquil; anéis carbocíclicos e/ou heterocíclicos fundidos a anéis aromáticos e/ou triazólicos; iminas, hidrazonas, hidroxiaminas e mistura dos mesmos; bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos.

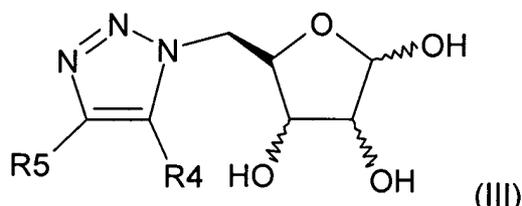
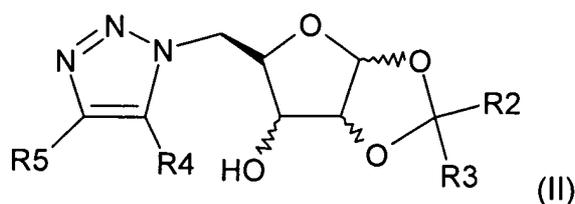
2. Inibidores, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelos compostos terem preferencialmente fórmula geral (I) onde R<sub>1</sub> é um grupo metoxi, R<sub>2</sub> é metil, R<sub>3</sub> é metil, R<sub>4</sub> é hidrogênio, R<sub>5</sub> é escolhido dentre fenil, 1-ciclohexenil, 1-hidroxi-ciclohexanil, fenoxi-metil, tetrahidropiran-2-iloximetil, carboxila esterificada, 2-propan-2-ol e/ou alquil cloro bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos.

3. Inibidores, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelos compostos terem preferencialmente fórmula geral (II) onde R<sub>2</sub> é metil, R<sub>3</sub> é metil, R<sub>4</sub> é hidrogênio, R<sub>5</sub> é fenil, 1-ciclohexenil e/ou metan-1-ol bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos.

4. Inibidores, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelos compostos terem preferencialmente fórmula geral (III) onde R<sub>4</sub> é hidrogênio e R<sub>5</sub> é escolhido dentre fenil, 1-ciclohexenil, 1-hidroxi-ciclohexanil e/ou fenóxi-metil bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos.

5 Processo de produção de inibidores de  $\alpha$ -glicosidases de fórmula geral (I), (II) e/ou (III):

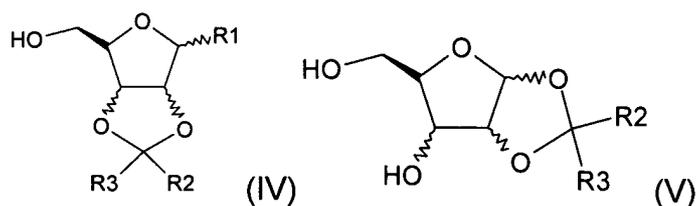




onde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são, independentemente, escolhidos do grupo que  
 5 compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquenilas; C<sub>1</sub>-  
 C<sub>10</sub>-alcoxilas, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tioalcoxilas, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoxicarbonilas; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>  
 tioalcoxicarbonilas, anéis carbocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7; anéis heterocíclicos  
 com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é  
 10 escolhido entre 0 a 7 e onde o heteroátomo é escolhido do grupo que  
 compreende N, S e/ou O; onde tais anéis podem ser opcionalmente  
 substituídos; SO<sub>3</sub>X onde X é escolhido do grupo que compreende H, Na, Li, K,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil, aril, heterociclos, aminas; alquilaminas; alcoxilas; NO<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; CN  
 e mistura dos mesmos; derivados de ésteres carboxílicos CO<sub>2</sub>R onde R é  
 15 escolhido do grupo que compreende H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil; anéis carbocíclicos e/ou  
 heterocíclicos fundidos a anéis aromáticos e/ou triazólicos; iminas, hidrazonas,  
 hidroxiaminas e mistura dos mesmos; bem como seus sais, suas formas  
 estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos.

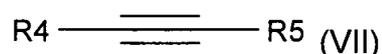
caracterizado por compreender as etapas de:

20 a) formação de acetonídeos de fórmula geral (IV) e/ou (V):



onde:

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquenilas; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoxilas, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tioalcoxilas, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoxicarbonilas; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tioalcoxicarbonilas, anéis carbocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7; anéis heterocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7 e onde o heteroátomo é escolhido do grupo que compreende N, S e/ou O; onde tais anéis podem ser opcionalmente substituídos; SO<sub>3</sub>X onde X é escolhido do grupo que compreende H, Na, Li, K, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil, aril, heterociclos, aminas; alquilaminas; alcoxilas; NO<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; CN e mistura dos mesmos; derivados de ésteres carboxílicos CO<sub>2</sub>R onde R é escolhido do grupo que compreende H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil; anéis carbocíclicos e/ou heterocíclicos fundidos a anéis aromáticos e/ou triazólicos; iminas, hidrazonas, hidroxiaminas e mistura dos mesmos; bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos;
- b) mesilação e/ou tosilação dos acetonídeos;
- c) substituição nucleofílica com azida de sódio;
- d) reação com alcinos de fórmula geral (VII) na presença de cobre.



- onde R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquenilas; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoxilas, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tioalcoxilas, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoxicarbonilas; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tioalcoxicarbonilas, anéis carbocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7; anéis heterocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7 e onde o heteroátomo é escolhido do grupo que compreende N, S e/ou O; onde tais anéis podem ser opcionalmente substituídos; SO<sub>3</sub>X onde X é

escolhido do grupo que compreende H, Na, Li, K, C1-C10 alquil, aril, heterociclos, aminas; alquilaminas; alcoilas; NO<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; CN e mistura dos mesmos; derivados de ésteres carboxílicos CO<sub>2</sub>R onde R é escolhido do grupo que compreende H, C1-C10 alquil; anéis carbocíclicos e/ou heterocíclicos fundidos a anéis aromáticos e/ou triazólicos; iminas, hidrazonas, hidroxiaminas e mistura dos mesmos; bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos;

e) opcionalmente compreender uma etapa de hidrólise dos acetonídeos.

6. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pela proporção molar acetonídeos:alcinos ser entre 1:6 e 1:10.

7. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pela proporção molar acetonídeos:alcinos ser 1:8.

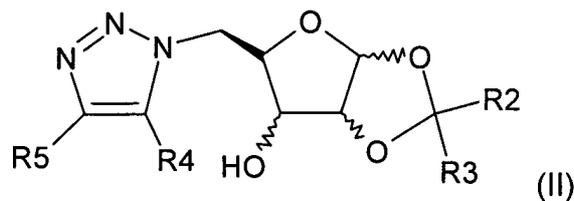
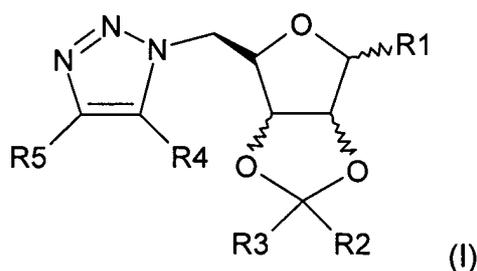
8. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo cobre utilizado ser sulfato de cobre.

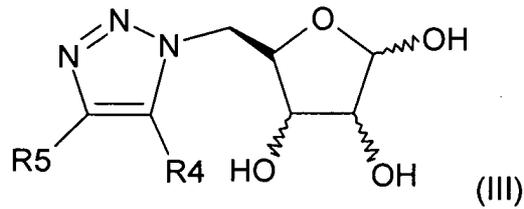
9. Processo de produção, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pela reação entre os acetonídeos e os alcinos ser à temperatura ambiente durante 4 a 6 horas.

10. Composição farmacêutica caracterizada por compreender:

a. pelo menos um composto de fórmula geral (I), (II) ou (III):

20





onde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  e  $R_5$  são, independentemente, escolhidos do grupo que compreende H, OH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> alquenilas; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoxilas, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tioalcoxilas, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alcoxicarbonilas; C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> tialcoxicarbonilas, anéis carbocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>– como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7; anéis heterocíclicos com 3 a 7 membros compreendendo –(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>– como espaçadores onde n é escolhido entre 0 a 7 e onde o heteroátomo é escolhido do grupo que compreende N, S e/ou O; onde tais anéis podem ser opcionalmente substituídos; SO<sub>3</sub>X onde X é escolhido do grupo que compreende H, Na, Li, K, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil, aril, heterociclos, aminas; alquilaminas; alcoxilas; NO<sub>2</sub>; NH<sub>2</sub>; CN e mistura dos mesmos; derivados de ésteres carboxílicos CO<sub>2</sub>R onde R é escolhido do grupo que compreende H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquil; anéis carbocíclicos e/ou heterocíclicos fundidos a anéis aromáticos e/ou triazólicos; iminas, hidrazonas, hidroxiaminas e mistura dos mesmos; bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos.

b. um veículo farmacêuticamente aceitável

11. Composição, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo inibidor da  $\alpha$ -glicosidade ser preferencialmente um composto de fórmula geral (I) onde onde  $R_1$  é um grupo metoxi,  $R_2$  é metil,  $R_3$  é metil,  $R_4$  é hidrogênio,  $R_5$  é escolhido dentre fenil, 1-ciclohexenil, 1-hidroxi-ciclohexanil, fenoxi-metil, tetrahidropirran-2-iloximetil, carboxila esterificada, 2-propan-2-ol e/ou alquil cloro bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos.

12. Composição, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo inibidor das  $\alpha$ -glicosidades ser preferencialmente um composto de fórmula geral (II) onde  $R_2$  é metil,  $R_3$  é metil,  $R_4$  é hidrogênio,  $R_5$  é fenil, 1-ciclohexenil e/ou metan-1-ol bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos.

13. Composição, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo inibidor das  $\alpha$ -glicosidades serem preferencialmente compostos de fórmula geral (III) onde R4 é hidrogênio e R5 é escolhido dentre fenil, 1-ciclohexenil, 1-hidroxi-ciclohexanil e/ou fenóxi-metil bem como seus sais, suas formas estereoisoméricas, solvatos e/ou hidratos.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada por ser utilizada em humanos e/ou animais.

ResumoINIBIDORES DA ALFA-GLICOSIDADES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS  
COMPREENDENDO OS MESMOS E PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO

A presente invenção situa-se no campo dos compostos triazólicos inibidores de  $\alpha$ -glicosidades. Especificamente, os compostos triazólicos da presente invenção são compostos do grupo dos  $\alpha$ -D-ribo,  $\alpha$ -D-xilo e  $\alpha$ -D-arabno-triazólicos que apresentam atividade inibitória das enzimas  $\alpha$ -glicosidases, e a composições farmacêuticas com atividades antiviral, antiproliferativa, antimicrobiana, antiobesidade, imunoestimulantes, antiagregantes plaquetários e/ou antidiabéticos.

A presente invenção também é relacionada a processos para o preparo destes compostos.

