



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

(21) **PI0616653-9 A2**

(22) Data de Depósito: 05/10/2006  
(43) Data da Publicação: 28/06/2011  
(RPI 2112)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 471/04 2006.01  
A61K 31/437 2006.01  
A61P 25/28 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO**

(30) Prioridade Unionista: 06/10/2005 US 60/724156

(73) Titular(es): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): LEIFENG CHENG

(74) Procurador(es): MOMSEN LEONARDOS & CIA

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006003695 de 05/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/039740 de 12/04/2007

(57) Resumo: COMPOSTO E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO. A presente invenção refere-se a compostos de 4,5,6,7-tetrahidropirroló[3,2-c]piridin-4-ona e 4,5-diidropirroló[3,2-c]piridin-4-ona de fórmula (I) e a processos para preparar tais compostos, seu uso no tratamento da obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, a métodos para seu uso terapêutico e a composições farmacêuticas contendo-os.

“COMPOSTO E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO”

### CAMPO DA INVENÇÃO

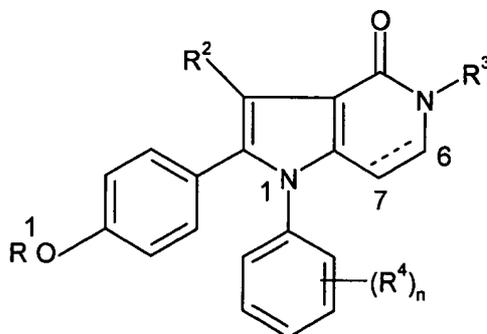
5 A presente invenção refere-se a certos compostos de 4,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona e 4,5-diidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona de fórmula (I), a processos para preparar tais compostos, seu uso no tratamento da obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, a métodos para seu uso terapêutico e a composições farmacêuticas contendo-os.

### 10 FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Sabe-se que certos moduladores de CB<sub>1</sub> (conhecidos como antagonistas ou agonistas inversos) são utilizáveis no tratamento da obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos (WO 01/70700 e EP 656354). O WO 03/027114 descreve o uso de derivados de 1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridina e 1,5,6,7-tetrahidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona, para o tratamento da obesidade. Entretanto, há necessidade de moduladores CB<sub>1</sub> com melhoradas propriedades fisicoquímicas e/ou propriedades DMPK e/ou propriedades farmacodinâmicas.

### DESCRICAÇÃO DA INVENÇÃO

20 A presente invenção fornece um composto de fórmula I



I

em que

$R^1$  representa um grupo  $C_{3-7}$  alquila substituída por um ou mais fluoro ou  $R^1$  representa um grupo  $C_{1-7}$  alquilsulfonila substituída por um ou mais fluoro;

$R^2$  representa ciano, ou um grupo  $C_1-C_4$  alquila opcionalmente substituída por hidróxi ou por um grupo  $NR^aR^b$  em que  $R^a$  e  $R^b$  representam independentemente H ou um grupo  $C_1-C_3$  alquila;  $R^3$  representa piperidin-1-ila ou cicloexila cada uma das quais sendo opcionalmente substituída por um ou mais grupos seleccionados de hidróxi, fluoro ou um grupo  $NR^cR^d$  em que  $R^c$  e  $R^d$  representam independentemente H ou um grupo  $C_1-C_3$  alquila; e

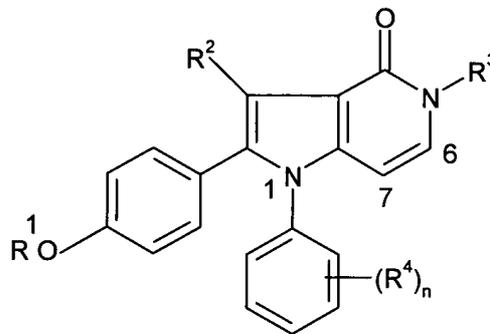
10 ---- é uma ligação adicional opcional entre as posições 6 e 7;

$R^4$  representa cloro, fluoro, ciano ou metila;

$n$  é 1, 2 ou 3 e cada  $R^4$  é independentemente seleccionado quando  $n > 1$ ;

e sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

15 Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula IA



IA

em que

$R^1$  representa um grupo  $C_{3-7}$  alquila, substituído por um ou mais de fluoro ou  $R^1$  representa um grupo  $C_{1-7}$  alquilsulfonila, substituído por um ou mais fluoro;

$R^2$  representa ciano, ou um grupo  $C_1-C_4$  alquila, opcionalmente substituído por hidróxi ou por um grupo  $NR^aR^b$  em que  $R^a$  e  $R^b$  representam

independentemente H ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila;

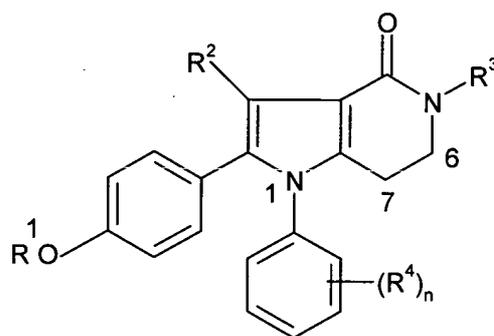
R<sup>3</sup> representa piperidin-1-ila ou cicloexila cada uma das quais sendo opcionalmente substituída por um ou mais grupos seleccionados de hidróxi, fluoro ou um grupo NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> em que R<sup>c</sup> e R<sup>d</sup> representam independentemente H ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila; e

R<sup>4</sup> representa cloro, fluoro, ciano ou metila;

n é 1, 2 ou 3 e cada R<sup>4</sup> é independentemente seleccionado quando n > 1;

e sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula IB



IB

em que

R<sup>1</sup> representa um grupo C<sub>3-7</sub> alquila substituído por um ou mais fluoro ou R<sup>1</sup> representa um grupo C<sub>1-7</sub> alquilsulfonila substituído por um ou mais fluoro;

R<sup>2</sup> representa ciano, ou um grupo C<sub>1-4</sub> alquila opcionalmente substituído por hidróxi ou por um grupo NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> em que R<sup>a</sup> e R<sup>b</sup> representam independentemente H ou um grupo C<sub>1-3</sub> alquila;

R<sup>3</sup> representa piperidin-1-ila ou cicloexila cada uma das quais sendo opcionalmente substituída por um ou mais grupos seleccionados de hidróxi, fluoro ou um grupo NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> em que R<sup>c</sup> e R<sup>d</sup> representam independentemente H ou um grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila; e

$R^4$  representa cloro, fluoro, ciano ou metila;

$n$  é 1, 2 ou 3 e cada  $R^4$  é independentemente selecionado quando  $n > 1$ ;

e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

5 Outros valores de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$  dos compostos de fórmula I, fórmula IA e IB seguem agora. Deve ser entendido que tais valores podem ser usados quando apropriado com qualquer uma das definições, reivindicações ou formas de realização definidas aqui antes ou a seguir.

Adequadamente,  $R^1$  representa um grupo  $C_{1-7}$  alquilsulfonila, 10 substituído por um ou mais de fluoro, por exemplo, 4,4,4-trifluorobutil-1-sulfonila, 4-fluorobutil-1-sulfonila, 3,3,3-trifluoropropil-1-sulfonila, ou 3-fluoropropil-1-sulfonila. Adequadamente,  $R^1$  representa um grupo  $C_{3-7}$  alquila substituído por um ou mais fluoro, por exemplo, 4,4,4 -trifluorobutila, 4 -fluorobutila, 3,3,3-trifluoropropila ou 3-fluoropropila. Mais particularmente, 15  $R^1$  representa um grupo  $C_3-C_5$  alquilsulfonila, terminalmente substituído por um ou mais fluoro.

Adequadamente,  $R^2$  representa ciano ou um grupo  $C_1-C_4$  alquila, opcionalmente substituído por hidróxi, por exemplo, metila, etila ou hidroximetila ou um grupo  $C_1-C_4$  alquila opcionalmente substituído por um 20 grupo  $NR^aR^b$  em que  $R^a$  e  $R^b$  representam independentemente H ou um grupo  $C_1-C_3$  alquila, por exemplo, aminometila, metilaminometila ou dimetilaminometila. Particularmente,  $R^2$  representa metila ou hidroximetila. Mais particularmente,  $R^2$  representa metila.

Adequadamente,  $R^3$  representa piperidin-1-ila ou cicloexila, 25 cada uma das quais sendo opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados de hidróxi, fluoro ou um grupo  $NR^cR^d$  em que  $R^c$  e  $R^d$  representam independentemente H ou um grupo  $C_1-C_3$  alquila, por exemplo, 4-hidroxipiperidin-1-ila, 2-hidroxicicloexila, 3-hidróxi cicloexila, 4-hidroxicicloexila, 2-aminocicloexila, 3-aminocicloexila, 2-

dimetilaminocicloexila, 3-dimetilaminocicloexila ou 4,4-difluorocicloexila. Particularmente, R<sup>3</sup> representa piperidin-1-ila.

Adequadamente, R<sup>4</sup> representa cloro, fluoro, ciano ou metila e n é 1, 2 ou 3, por exemplo, 2,4-dicloro, 2-cloro, 2-metila, 2-ciano, 3-ciano, 4-ciano, 3-fluoro-5-ciano ou 2-metil-4-cloro. Particularmente, R<sup>4</sup> representa 2-cloro quando n for 1 ou R<sup>4</sup> representa 2,4-dicloro ou 2-cloro-4-fluoro quando n for 2. Mais particularmente, R<sup>4</sup> representa 2-cloro quando n for 1 ou R<sup>4</sup> representa 2,4-dicloro quando n for 2.

Adequadamente, n é 1, 2 ou 3. Particularmente, n é 2 ou 3.

10 "Sal farmacêuticamente aceitável", onde tais sais forem possíveis, inclui tanto ácido farmacêuticamente aceitável como sais de adição de base. Um sal farmacêuticamente aceitável de um composto de fórmula I é, por exemplo, um sal de adição de ácido de um composto de fórmula I, que seja suficientemente básico, por exemplo, um sal de adição de ácido com um  
15 ácido inorgânico ou orgânico, por exemplo, um sal cloridreto, um sal hidrossulfato, um sal sulfato, um sal metanossulfonato, um sal fenilsulfato ou um sal 1,5-naftaleno-dissulfonato ou, por exemplo, um sal de um composto de fórmula I, que seja suficientemente ácido com uma base.

Por todo o relatório e as reivindicações anexas, uma dada  
20 fórmula ou nome químico abrangerá todos os isômeros estéreos e ópticos e seus racematos, bem como misturas em diferentes proporções dos enantiômeros separados, em que tais isômeros e enantiômeros existam, bem como sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo e seus solvatos, tais como, por exemplo, hidratos. Os isômeros podem ser separados utilizando-se  
25 técnicas convencionais, p. ex., cromatografia ou cristalização fracional. Os enantiômeros podem ser isolados por separação do racemato, por exemplo, por cristalização fracional, resolução ou HPLC. Os diastereômeros podem ser isolados por separação de misturas isoméricas, por exemplo, por cristalização fracional, HPLC ou cromatografia por vaporização instantânea.

Alternativamente, os estereoisômeros podem ser produzidos por síntese quiral de materiais de partida quirais, sob condições que não provoquem racemização ou epimerização, ou por derivação, com um reagente quiral. Todos os tautômeros, onde possíveis, são incluídos dentro do escopo da invenção. Todos os tautômeros, onde possível, são incluídos dentro do escopo da invenção. A presente invenção também abrange compostos contendo um ou mais isótopos, por exemplo,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{11}\text{C}$  ou  $^{19}\text{F}$  e seu uso como compostos isotopicamente rotulados para estudos farmacológicos e metabólicos.

A presente invenção também abrange pró-drogas de um composto de fórmula I, que são compostos que são convertidos em um composto de fórmula I in vivo.

As seguintes definições aplicar-se-ão por todo o relatório e as reivindicações anexas.

A menos que de outro modo citado ou indicado, o termo "alquila" indica um grupo alquila reto ou ramificado. Exemplos de dita alquila incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, iso-butila, sec-butila ou t-butila. Grupos alquila preferidos são metila, etila, propila, isopropila, butila e butila terciária.

A menos que de outro modo citado ou indicado, o termo "halogênio" significará flúor, cloro, bromo ou iodo.

Compostos específicos da invenção incluem um ou mais do seguinte:

4-[1-(2-clorofenil)-3-metil-4-oxo-5-piperidin-1-il-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirroló[3,2-c]piridino-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico

4-[1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-4-oxo-5-piperidin-1-il-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirroló[3,2-c]piridino-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

4-[1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-5-piperidin-1-il-

4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

1-(2-clorofenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-2-[4-(4,4,4-trifluorobutóxi)fenil]-1,5,6,7-tetraidropirrolo[3,2-c]piridino-4-ona;

5 4-[1-(2-clorofenil)-5-(2-hidroxicicloexil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

4-[1-(2,4-diclorofenil)-5-(2-hidroxicicloexil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

10 4-[1-(2-clorofenil)-5-(3-hidroxicicloexil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

15 4-[1-(2-clorofenil)-5-cicloexil-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo [3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

4-[1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-4-oxo-5-piperidin-1-il-4,5-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

20 4-[1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2-hidróxi-cicloexil)-3-metil-4-oxo-4,5-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]-fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

4-[1-(2-cloro-fenil)-5-cicloexil-3-hidroximetil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

25 4-[1-(2-clorofenil)-5-cicloexil-3-hidroximetil-4-oxo-4,5-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

4-[1-(2-clorofenil)-5-(2-hidroxicicloexil)-3-hidroximetil-4-

oxo-4,5-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

4-(3-metil-4-oxo-5-piperidin-1-il-1-o-tolil-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo [3,2-c]piridin-2-il)fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico; e

1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-2-[4-(4,4,4-trifluoro-butóxi)fenil]-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona;

bem como sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

#### Métodos de preparação

10 Compostos de fórmula I em que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , n e  $R^4$  são como anteriormente definidos podem ser preparados reagindo-se um composto de fórmula II

Copiar fórmula na pág. 6

15 em que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e n são como anteriormente definidos com um composto de fórmula III

$R^1X$  III

20 em que  $R^1$  é como anteriormente definido e X representa um grupo de partida, por exemplo, cloro, bromo ou iodo, em um solvente inerte, por exemplo, diclorometano ou acetona, na presença de uma base, por exemplo, trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina ou carbonato de potássio, em uma temperatura na faixa de  $-25^{\circ}\text{C}$  to  $150^{\circ}\text{C}$ . Os compostos de fórmula II podem ser preparados como resumido nas Vias Sintéticas Gerais 1 e 2. Certos compostos de fórmula II acredita-se serem novos e são aqui reivindicados como parte da presente invenção.

25 Preparações farmacêuticas

Os compostos da presente invenção normalmente serão administrados via oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutânea ou de outras maneiras injetáveis, bucal, retal, vaginal, transdérmica, e/ou nasal e/ou via inalação, na forma de preparações farmacêuticas compreendendo o

ingrediente ativo ou um sal de adição farmacologicamente aceitável, em uma forma de dosagem farmacologicamente aceitável. Dependendo do distúrbio e paciente a serem tratados e da via de administração, as composições podem ser administradas em doses variáveis.

5 Adequadamente, as doses diárias dos compostos da presente invenção no tratamento terapêutico de humanos são de cerca de 0,001 – 10 mg/kg de peso corporal, preferivelmente 0,01 – 1 mg/kg de peso corporal. As formulações orais são preferidas, particularmente tabletes ou cápsulas, que podem ser formuladas por métodos conhecidos daqueles hábeis na arte, para  
10 prover doses do composto ativo na faixa de 0.5 mg a 500 mg, por exemplo, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg e 250 mg.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é também provida uma formulação farmacêutica incluindo qualquer um dos compostos da presente invenção, ou seu sal farmacologicamente aceitável, em mistura  
15 com adjuvantes, diluentes e ou carreadores farmacologicamente aceitáveis.

#### Propriedades farmacológicas

Os compostos de fórmula (I) são utilizáveis para o tratamento da obesidade ou excesso de peso (p. ex., promoção de perda de peso e manutenção da perda de peso), prevenção de ganho de peso (p. ex., induzido  
20 por medicamento ou subsequente à cessação de fumar), para modulação do apetite e/ou saciedade, distúrbios de comer (p. ex., apetite insaciável, anorexia, bulimia e compulsiva), ânsias (por drogas, tabaco, álcool, quaisquer macronutrientes apetitosos ou itens de alimentos não-essenciais), para o tratamento de distúrbios psiquiátricos, tais como distúrbios psicóticos e/ou do  
25 humor, esquizofrenia e distúrbio esquizo-afetivos, distúrbios bipolares, ansiedade, distúrbios ansio-depressivos. depressão, mania, distúrbios obsessivos compulsivos, distúrbios do controle do impulso (p.ex., síndrome de Gilles de la Tourette), distúrbios da atenção como ADD/ADHD, estresse e distúrbios neurológicos, tais como demência, e disfunção cognitiva e/ou

memória (p. ex., amnésia, mal de Alzheimer, demência de Pick, demência do envelhecimento, demência vascular, deterioração cognitiva suave, declínio cognitivo relacionado com a idade, e demência suave do envelhecimento), distúrbios neurológicos e/ou neurodegenerativos (p. ex., Esclerose Múltipla, 5 síndrome de Raynaud, mal de Parkinson, coreia de Huntington e mal de Alzheimer), distúrbios relacionados com a desmielinização, distúrbios neuroinflamatórios (p. ex., síndrome de Guillain-Barré).

Os compostos são também potencialmente úteis para a prevenção ou tratamento de distúrbios e comportamentos da dependência e de 10 vício (p. ex., álcool e/ou abuso de droga, vício de jogar patológico, cleptomania), distúrbios de retirada de droga (p. ex., retirada de álcool com ou sem perturbações perceptuais; delírio de retirada de álcool; retirada de anfetamina; retirada de cocaína; retirada de nicotina; retirada de opióide; retirada de sedativo, hipnótico ou ansiolítico, com ou sem perturbações 15 perceptuais; delírio de retirada de sedativo, hipnótico ou ansiolítico; e sintomas de retirada devidos a outras substâncias), humor induzido por álcool e/ou droga, distúrbios da ansiedade e/ou sono, com início durante a retirada, e recaída de álcool e/ou droga.

Os compostos são também potencialmente úteis para a 20 prevenção ou tratamento de disfunções neurológicas, tais como distonias, discinesias, acatisia, tremor e espasticidade, tratamento de lesão do cordão espinhal, neuropatia, enxaqueca, distúrbios da vigília, distúrbios do sono (p. ex., arquitetura do sono perturbado, apnéia do sono, apnéia do sono obstrutiva, síndrome da apnéia do sono), distúrbios da dor, trauma craniano.

Os compostos são também potencialmente úteis para o 25 tratamento de distúrbios imunes, cardiovasculares (p. ex., aterosclerose, arterioesclerose, angina do peito, ritmos cardíacos anormais e arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, doença da artéria coronária, doença cardíaca, hipertensão, prevenção e tratamento da hipertrofia ventricular

esquerda, infartação miocárdica, ataque isquêmico transitório, doença vascular periférica, inflamação sistêmica da vasculatura, choque séptico, acidente vascular cerebral, apoplexia cerebral, infartação cerebral, isquemia cerebral, trombose cerebral, embolismo cerebral, hemorragia cerebral, 5 distúrbios metabólicos (p. ex., condições apresentando atividade metabólica reduzida ou uma diminuição da gasto de energia em repouso como uma porcentagem da massa livre de gordura total, diabetes melito, dislipidemia, fígado gorduroso, gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperuricacidemia, tolerância à glicose deteriorada, 10 glicose em jejum deteriorada, resistência à insulina, síndrome da resistência à insulina, síndrome metabólica, síndrome X, síndrome da obesidade-hipoventilação (síndrome de Pickwickian), diabetes tipo I, diabetes tipo II, níveis de colesterol HDL baixos e/ou LDL elevados, baixos níveis de adiponectina), distúrbios reprodutivos e endócrinos (p. ex., tratamento do 15 hipogonadismo em homens, tratamento da infertilidade ou como contraceptivo, anormalidades/emeniopatia menstruais, doença ovariana policística, disfunção sexual e reprodutiva em mulheres e homens (disfunção erétil), indivíduos deficientes-GH, hirsutismo em mulheres, baixa estatura variante normal) e doenças relacionadas com os sistemas respiratório (p. ex., 20 asma e doença pulmonar obstrutiva crônica) e gastrointestinal (p. ex., disfunção da motilidade gastrointestinal ou propulsão intestinal, diarreia, êmese, náusea, doença da vesícula biliar, coletitíase, refluxo gastro-esofágico relacionado com a obesidade, úlceras).

Os compostos são também potencialmente úteis como agentes 25 no tratamento de distúrbios dermatológicos, cânceres (p. ex., cólon, reto, próstata, mama, ovário, endométrio, cerviz, vesícula biliar, duto biliar), craniofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner, síndrome de Frohlich, glaucoma, doenças infecciosas, distúrbios do trato urinário e distúrbios inflamatórios (p. ex., artrite deformante, inflamação, seqüelas

inflamatórias de encefalite viral, osteoartrite) e distúrbios ortopédicos. Os compostos são também potencialmente úteis como agentes no tratamento da acalasia (esofágica).

5 Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula I como anteriormente definido, para uso como um medicamento.

10 Em um outro aspecto, a presente invenção provê o uso de um composto de fórmula I, na preparação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia da obesidade ou peso excessivo (p. ex., promoção de perda de peso e manutenção da perda de peso), prevenção de ganho de peso (p. ex.,  
15 induzida por medicação ou subsequente à cessação de fumar), para modulação do apetite e/ou saciedade, distúrbios de comer (p. ex., apetite insaciável, anorexia, bulimia e compulsivo), desejos (por drogas, tabaco, álcool, quaisquer macronutrientes apetitosos ou itens de alimentos não essenciais), para o tratamento de distúrbios psiquiátricos, tais como distúrbios  
20 psicóticos e/ou humor, esquizofrenia e distúrbio esquizo-afetivo, distúrbios bipolares, distúrbios do controle do impulso (p. ex., síndrome Gilles de la Tourette), distúrbios da atenção como ADD/ADHD, estresse e distúrbios neurológicos, tais como demência e disfunção cognitiva e/ou de memória (p. ex., amnésia, mal de Alzheimer, demência de Pick, demência do  
25 envelhecimento, demência vascular, deterioração cognitiva suave, declínio cognitivo relacionado com a idade e demência suave do envelhecimento), distúrbios neurológicos e/ou neurodegenerativos (p. ex., Esclerose Múltipla, síndrome de Raynaud, mal de Parkinson, coreia de Huntington e mal de Alzheimer), distúrbios relacionados com desmielinização, distúrbios neuroinflamatórios (p. ex., síndrome Guillain-Barré).

Em um outro aspecto, a presente invenção provê o uso de um composto de fórmula I na preparação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia da dependência e distúrbios e comportamentos de vício (p. ex., abuso de álcool e/ou medicamento, vício de jogar patológico, cleptomania),

distúrbios de retirada de medicamento (p. ex., retirada de álcool com ou sem perturbações perceptuais; delírio de retirada de álcool; retirada de anfetamina; retirada de cocaína; retirada de nicotina; retirada de opióide; retirada de sedativo, hipnótico ou ansiolítico, com ou sem perturbações perceptuais; delírio por retirada de hipnótico ou ansiolítico; e sintomas da retirada devidos a outras substâncias), humor induzido por álcool e/ou droga, distúrbio da ansiedade e/ou do sono com início durante a retirada, recaída de álcool e/ou droga.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto de fórmula I na preparação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de disfunções neurológicas, tais como distonias, discinesias, acatisia, tremor e espasticidade, tratamento de lesão do cordão espinhal, neuropatia, enxaqueca, distúrbio da vigília, distúrbios do sono (p. ex., arquitetura do sono perturbada, apnéia do sono, apnéia do sono obstrutiva, síndrome da apnéia do sono), distúrbios de dor, trauma craniano.

Em um outro aspecto, a presente invenção provê o uso de um composto de fórmula I na preparação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de distúrbios cardiovasculares imunes (p. ex., aterosclerose, arteriosclerose, angina do peito, ritmos cardíacos anormais e arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, doença da artéria coronária, doença do coração, hipertensão, prevenção e tratamento de hipertrofia ventricular esquerda, infartação miocárdica, ataque isquêmico transitório, doença vascular periférica, inflamação sistêmica da vasculatura, choque séptico, acidente vascular cerebral, apoplexia cerebral, infartação cerebral, isquemia cerebral, trombose cerebral, embolismo cerebral, hemorragia cerebral, distúrbios metabólicos (p. ex., condições apresentando reduzida atividade metabólica ou uma diminuição do gasto de energia em repouso, como uma percentagem da massa livre de gordura total, diabetes melito, dislipidemia, fígado gorduroso, gota, hipercolesterolemia, hiperlipidemia,

hipertrigliceridemia, hiperuricacidemia, tolerância à glicose prejudicada, glicose em jejum prejudicada, resistência à insulina, síndrome da resistência à insulina, síndrome metabólica, síndrome X, síndrome da obesidade-hipoventilação (síndrome de Pickwickian), diabetes tipo I, diabetes tipo II, 5 níveis de colesterol HDL baixos e/ou LDL elevados, níveis de adiponectina baixos), distúrbios reprodutivos e endócrino (p. ex., tratamento de hipogonadismo em homens, tratamento da infertilidade ou como contraceptivo, anormalidades/emeniopatia menstruais, doença ovariana policística, disfunção sexual e reprodutivo em mulheres e homens (disfunção 10 erétil), indivíduos deficientes-GH, hirsutismo em mulheres, baixa estatura variante normal) e doenças relacionadas com os sistemas respiratório (p. ex., asma e doença pulmonar obstrutiva crônica) e gastrointestinal (p. ex., disfunção da motilidade gastrointestinal ou propulsão intestinal, diarreia, êmese, náusea, doença vesícula biliar, coleticíase, refluxo gastro-esofágico 15 relacionado com a obesidade, úlceras).

Em um outro aspecto, a presente invenção provê o uso de um composto de fórmula I, na preparação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de distúrbios dermatológicos, cânceres (p. ex., cólon, reto, próstata, mama, ovário, endométrio, cerviz, vesícula biliar, duto biliar), 20 craniofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner, síndrome de Frohlich, glaucoma, doenças infecciosas, distúrbios do trato urinário e distúrbios inflamatórios (p. ex., artrite deformante, inflamação, seqüelas inflamatórias de encefalite viral, osteoartrite) e distúrbios ortopédicos.

Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece um 25 método compreendendo administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de fórmula I a um paciente em necessidade dele, para a profilaxia ou tratamento da obesidade ou excesso de peso (p. ex., promoção de perda de peso e manutenção da perda de peso), prevenção de ganho de peso (p. ex., induzido por medicamento ou subsequente à cessação de fumar),

para modulação do apetite e/ou saciedade, distúrbios de comer (p. ex., apetite insaciável, anorexia, bulimia e compulsiva), ânsias (por drogas, tabaco, álcool, quaisquer macronutrientes apetitosos ou itens de alimentos não-essenciais), para o tratamento de distúrbios psiquiátricos, tais como distúrbios psicóticos e/ou do humor, esquizofrenia e distúrbio esquizo-afetivos, distúrbios bipolares, ansiedade, distúrbios ansio-depressivos. depressão, mania, distúrbios obsessivos compulsivos, distúrbios do controle do impulso (p.ex., síndrome de Gilles de la Tourette), distúrbios da atenção como ADD/ADHD, estresse e distúrbios neurológicos, tais como demência, e disfunção cognitiva e/ou memória (p. ex., amnésia, mal de Alzheimer, demência de Pick, demência do envelhecimento, demência vascular, deterioração cognitiva suave, declínio cognitivo relacionado com a idade, e demência suave do envelhecimento), distúrbios neurológicos e/ou neurodegenerativos (p. ex., Esclerose Múltipla, síndrome de Raynaud, mal de Parkinson, coréia de Huntington e mal de Alzheimer), distúrbios relacionados com a desmielinização, distúrbios neuroinflamatórios (p. ex., síndrome de Guillain-Barré).

Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece um método compreendendo administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de fórmula I a um paciente em necessidade dele, para a profilaxia ou tratamento da dependência e distúrbios e comportamentos de vício (p. ex., abuso de álcool e/ou droga, vício de jogar patológico, cleptomania), distúrbios de retirada de droga (p. ex., retirada de álcool com ou sem perturbações perceptuais; delírio de retirada de álcool; retirada de anfetamina; retirada de cocaína; retirada de nicotina; retirada de opióide; retirada de sedativo, hipnótico ou ansiolítico, com ou sem perturbações perceptuais; delírio por retirada de hipnótico ou ansiolítico; e sintomas da retirada devidos a outras substâncias), humor induzido por álcool e/ou droga, distúrbio da ansiedade e/ou do sono com início durante a retirada, recaída de

álcool e/ou droga.

5 Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece um método compreendendo administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de fórmula I a um paciente em necessidade dele, para a profilaxia ou tratamento de disfunções neurológicas, tais como distonias, discinesias, acatisia, tremor e espasticidade, tratamento de lesão do cordão espinhal, neuropatia, enxaqueca, distúrbios da vigiância, distúrbios do sono (p. ex., arquitetura do sono perturbado, apnéia do sono, apnéia do sono obstrutiva, síndrome da apnéia do sono), distúrbios da dor, trauma craniano.

10 Em ainda outra forma de realização, a presente invenção fornece um método compreendendo administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de fórmula I a um paciente em necessidade dele, para a profilaxia ou tratamento de distúrbios cardiovasculares imunes (p. ex., aterosclerose, arteriosclerose, angina do peito  
15 angina do peito, ritmos cardíacos anormais e arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, doença da artéria coronária, doença cardíaca, hipertensão, prevenção e tratamento da hipertrofia ventricular esquerda, infartação miocárdica, ataque isquêmico transitório, doença vascular periférica, inflamação sistêmica da vasculatura, choque séptico, acidente vascular  
20 cerebral, apoplexia cerebral, infartação cerebral, isquemia cerebral, trombose cerebral, embolismo cerebral, hemorragia cerebral, distúrbios metabólicos (p. ex., condições apresentando atividade metabólica reduzida ou uma diminuição da gasto de energia em repouso como uma percentagem da massa livre de gordura total, diabete melito, dislipidemia, fígado gorduroso, gota,  
25 hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperuricacidemia, tolerância à glicose deteriorada, glicose em jejum deteriorada, resistência à insulina, síndrome da resistência à insulina, síndrome metabólica, síndrome X, síndrome da obesidade-hipoventilação (síndrome de Pickwickian), diabetes tipo I, diabetes tipo II, níveis de colesterol HDL baixos e/ou LDL

elevados, baixos níveis de adiponectina), distúrbios reprodutivos e endócrinos (p. ex., tratamento do hipogonadismo em homens, tratamento da infertilidade ou como contraceptivo, anormalidades/emeniopatias menstruais, doença ovariana policística, disfunção sexual e reprodutiva em mulheres e homens (disfunção erétil), indivíduos deficientes-GH, hirsutismo em mulheres, baixa estatura variante normal) e doenças relacionadas com os sistemas respiratório (p. ex., asma e doença pulmonar obstrutiva crônica) e gastrointestinal (p. ex., disfunção da motilidade gastrointestinal ou propulsão intestinal, diarreia, êmese, náusea, doença da vesícula biliar, coleticíase, refluxo gastro-esofágico relacionado com a obesidade, úlceras).

Em ainda um outro aspecto, a presente invenção fornece um método compreendendo administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de fórmula I a um paciente em necessidade dele, para a profilaxia ou tratamento de distúrbios dermatológicos, cânceres (p. ex., cólon, reto, próstata, mama, ovário, endométrio, cerviz, vesícula biliar, duto biliar), craniofringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner, síndrome de Frohlich, glaucoma, doenças infecciosas, distúrbios do trato urinário e distúrbios inflamatórios (p. ex., artrite deformante, inflamação, seqüelas inflamatórias de encefalite viral, osteoartrite) e distúrbios ortopédicos.

Os compostos da presente invenção são particularmente adequados para o tratamento da obesidade ou peso excessivo (p. ex., promoção de perda de peso e manutenção da perda de peso), prevenção ou reversão de ganho de peso (p. ex., ricochete, induzida por medicação ou subsequente à cessação de fumar), para modulação do apetite e/ou saciedade, distúrbios de comer (p. ex., apetite insaciável, anorexia, bulimia e compulsivo), desejos (por drogas, tabaco, álcool, quaisquer macronutrientes epetitosos ou itens de alimentos não essenciais).

Os compostos de fórmula (I) são úteis para o tratamento da

obesidade, distúrbios psiquiátricos, tais como distúrbios psicóticos, esquizofrenia, distúrbios bipolares, ansiedade, distúrbios ansio-depressivos, depressão, distúrbios cognitivos, distúrbios da memória, distúrbios obsessivos-compulsivos, anorexia, bulimia, distúrbios da atenção como  
5 ADHD, epilepsia e condições relacionadas e distúrbios neurológicos, tais como demência, distúrbios neurológicos (p. ex., Esclerose Múltipla), síndrome de Raynaud, mal de Parkinson, coreia de Huntington e mal de Alzheimer. Os compostos são também potencialmente úteis para o tratamento de distúrbios imunes, cardiovasculares, reprodutivos e endócrinos, choque  
10 séptico e doenças relacionadas com os sistemas respiratórios e gastrintestinal (p. ex., diarreia). Os compostos são também potencialmente úteis como agentes no tratamento de indicações de abuso prolongado, vício e/ou recaída, p. ex., sintomas de retirada de droga de tratamento (nicotina, etanol, cocaína, opiatos etc.), dependência e/ou droga de tratamento (nicotina, etanol, cocaína,  
15 opiatos etc.). Os compostos podem também eliminar o aumento de peso que normalmente acompanha a cessação de fumar.

Em outro aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula I como anteriormente definido para uso como medicamento.

Em ainda outro aspecto, a presente invenção provê o uso de  
20 um composto de fórmula I, na preparação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia da obesidade, distúrbios psiquiátricos tais como distúrbios psicóticos, esquizofrenia, distúrbios bipolares, ansiedade, distúrbios ansio-depressivos, depressão, distúrbios cognitivos, distúrbios da memória, distúrbios obsessivos-compulsivos, //anorexia, bulimia, distúrbios da atenção  
25 como ADHD, epilepsia e condições relacionadas, distúrbios neurológicos tais como demência, distúrbios neurológicos (p. ex., Esclerose Múltipla), mal de Parkinson, coreia de Huntington e mal de Alzheimer, distúrbios imunes, cardiovasculares, reprodutivos e endócrinos, choque séptico, doenças relacionadas com os sistemas respiratório e gastrintestinal (p. ex., diarreia) e

indicações de abuso, vício e/ou recaída prolongados, p. ex., sintomas de dependência de drogas de tratamento (nicotina, etanol, cocaína, opiatos etc.) e/ou retirada de droga de tratamento (nicotina, etanol, cocaína, opiatos etc.).

5 Em ainda outro aspecto, a presente invenção fornece um método para tratar obesidade, distúrbios psiquiátricos, tais como distúrbios psicóticos tais como esquizofrenia e distúrbios bipolares, ansiedade, distúrbios ansio-depressivos, depressão, distúrbios cognitivos, distúrbios da memória, distúrbios obsessivos-compulsivos, anorexia, bulimia, distúrbios da atenção como ADHD, epilepsia e condições relacionadas, distúrbios 10 neurológicos tais como demência, distúrbios neurológicos (p. ex., Esclerose Múltipla), mal de Parkinson, coréia de Huntington e mal de Alzheimer, distúrbios imunes, cardiovasculares, reprodutivos e endócrinos, choque séptico, doenças relacionadas com os sistemas respiratório e gastrointestinal (p. ex., diarreia) e indicações de abuso, vício e/ou recaída prolongados, p. ex., 15 sintomas de dependência de drogas de tratamento (nicotina, etanol, cocaína, opiatos etc.) e/ou retirada de droga de tratamento (nicotina, etanol, cocaína, opiatos etc.), compreendendo administrar uma quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de fórmula I a um paciente em necessidade dele.

20 Os compostos da presente invenção são particularmente adequados para o tratamento da obesidade, p. ex., por redução do apetite e peso corporal, manutenção da redução do peso e prevenção de ricochete.

Os compostos da presente invenção podem também ser usados para evitar ou reverter o ganho de peso induzido por medicação, p. ex., ganho 25 de peso causado por tratamento(s) antipsicótico(s) (neurolépticos). Os compostos da presente invenção podem também ser usados para evitar ou reverter o ganho de peso associado com a cessação de fumar.

Os compostos da presente invenção são adequados para uso em tratar as indicações acima em populações de pacientes juvenis ou

adolescentes.

Os compostos da presente invenção podem também ser adequados para uso na regulação da massa óssea e perda óssea e, portanto, útil no tratamento da osteoporose e outras doenças ósseas.

5 Os compostos da presente invenção podem também ser usados no tratamento de doenças hepáticas, por exemplo, fibrose hepática, cirrose alcoólica do fígado, hepatite viral crônica, esteato alcoólico ou cancrepatite do fígado.

#### Terapia de Combinação

10 Os compostos da presente invenção podem ser combinados com outro ácido terapêutico que seja útil no tratamento da obesidade, tal como outras drogas anti-obesidade, que afetem o gasto de energia, glicólise, gliconeogênese, flicogenólise, lipólise, lipogênese, absorção de gordura, armazenamento de gordura, excreção de gordura, fome e/ou saciedade e/ou  
15 mecanismos da ansiedade, apetite/motivação, ingestão de alimentos, ou motilidade G-I.

Os compostos da presente invenção podem ainda ser combinados com outro agente terapêutico que seja útil no tratamento de distúrbios associados com a obesidade, tais como hipertensão,  
20 hiperlipidemias, dislipidemias, diabetes, apnéia do sono, asma, distúrbios cardíacos, aterosclerose, doenças macro e micro vasculares, esteatose do fígado, câncer, distúrbios das juntas e distúrbios da vesícula biliar. Por exemplo, um composto da presente invenção pode ser usado em combinação com um outro agente terapêutico que diminua a pressão sangüínea ou que  
25 diminua a relação de LDL:HDL ou um agente que cause uma diminuição nos níveis circulantes de LDL-colesterol. Em pacientes com diabete melito, os compostos da presente invenção podem também ser combinados com agentes terapêuticos usados para tratar complicações relacionadas com micro-angiopatias.

Os compostos da presente invenção podem ser usados lado a lado com outras terapias para o tratamento da obesidade e suas complicações associadas, síndrome metabólica e diabetes tipo 2, estes incluindo drogas de biguanida, insulina (análogos sintéticos da insulina) e anti-hiperglicêmicos orais (estes são divididos em reguladores prandiais da glicose e inibidores da alfa-glicosidase).

Em outro aspecto da invenção, o composto de fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável, pode ser administrado em associação com um agente de modulação PPAR. Os agentes de modulação PPAR incluem mas não são limitados a um agonista de PPAR alfa e/ou gama ou sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, solvatos, solvatos de tais sais ou pró-drogas. Os agonistas de PPAR alfa e/ou gama adequados, seus sais, solvatos de tais sais ou pró-drogas farmacologicamente aceitáveis são bem conhecidos na arte.

Além disso, a combinação da invenção pode ser usada em conjunto com uma sulfoniluréia. A presente invenção também inclui um composto da presente invenção, em combinação com um agente de diminuição do colesterol. Os agentes de diminuição do colesterol referidos neste pedido incluem mas não são limitados a inibidores da HMG-CoA redutase (3-hidróxi-3-metilglutaril coenzima A redutase). Adequadamente, o inibidor da HMG-CoA redutase é uma estatina.

No presente pedido, a expressão “agente de diminuição do colesterol” também inclui modificações químicas dos inibidores da HMG-CoA redutase, tais como ésteres, pró-drogas e metabólitos, quer ativos ou inativos.

A presente invenção também inclui um composto da presente invenção em combinação com um inibidor do sistema de transporte do ácido biliar ileal (inibidor IBAT). A presente invenção também inclui um composto da presente invenção em combinação com uma resina de ligação do ácido

biliar.

A presente invenção também inclui um composto da presente invenção em combinação com um agente seqüestrante do ácido biliar, por exemplo, colestipol ou colestiramina ou colestagel.

- 5 De acordo com um outro aspecto adicional da presente invenção, é provido um tratamento de combinação, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmacêuticamente aceitável, com a administração simultânea, seqüencial ou separada de um ou mais dos seguintes agentes selecionados de:
- 10 um inibidor de CETP (proteína de transferência de colesterol éster);
- um antagonista de absorção do colesterol;
- um inibidor da MTP (proteína de transferência microssomal);
- 15 um derivativo do ácido nicotínico, incluindo liberação lenta e produtos de combinação;
- um composto de fitosterol;
- probucol;
- um anti-coagulante;
- 20 um ácido graxo ômega-3;
- outro composto anti-obesidade, por exemplo, sibutramina, fentermina, orlistat, bupropion, efedrina, tiroxina;
- um composto hipertensivo, por exemplo, um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ACE), um antagonista do receptor da angiotensina II, um bloqueador adrenérgico, um bloqueador adrenérgico alfa,
- 25 um bloqueador adrenérgico beta, um bloqueador adrenérgico alfa/beta misto, um estimulante adrenérgico, bloqueador do canal de cálcio, um bloqueador AT-1, um salurético, um diurético ou um vasodilatador;
- um modulador do hormônio concentrador da melanina (MCH);

um modulador do receptor de NPY;  
um modulador do receptor da orexina;  
um modulador da proteína cinase dependente da fosfoinositida

(PDK); ou

5 moduladores dos receptores nucleares, por exemplo, LXR, FXR, RXR, GR,  $ERR\alpha$ ,  $\beta$ ,  $PPAR\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e ROR $\alpha$ ; ou

um agente modulador da transmissão da monoamina, por exemplo, um inibidor da reabsorção da serotonina seletivo (SSRI), um inibidor da reabsorção da noradrenalina (NARI), um inibidor da reabsorção da noradrenalina-serotonina (SNRI), um inibidor da monoamina oxidase (MAOI), um agente antidepressivo tricíclico (TCA), um antidepressivo serotonérgico noradrenérgico e específico (NaSSA);

um agente antipsicótico, por exemplo, olanzapina e clozapina;

um modulador do receptor da serotonina;

15 um modulador da leptina/receptor da leptina;

um modulador da grelina/receptor da grelina;

um inibidor de DPP-IV;

ou um sal, solvato, solvato de tal sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo, opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmacologicamente aceitável, a um animal de sangue quente, tal como o homem, em necessidade de tal tratamento terapêutico.

De acordo com um outro aspecto adicional da presente invenção, é provido um tratamento de combinação, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou seu sal farmacologicamente aceitável, opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmacologicamente aceitável, com a administração simultânea, seqüencial ou separada de dietas de muito baixas calorias (VLCD) ou dietas de baixas calorias (LCD).

Portanto, em um aspecto adicional da invenção, é fornecido

um método para o tratamento da obesidade e suas complicações associadas em um animal de sangue quente, tal como o homem, em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar a dito animal uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável em administração simultânea, seqüencial ou separada com uma quantidade eficaz de um composto de uma das outras classes de compostos descritas nesta seção de combinação, ou um seu sal, solvato, solvato de tal sal ou uma pró-droga farmacologicamente aceitável.

Portanto, em um aspecto adicional da invenção, é fornecido um método para tratar condições hiperlipidêmicas em um animal de sangue quente, tal como o homem, em necessidade de tal tratamento, que compreende administrar a dito animal uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável., em administração simultânea, seqüencial ou separada, com uma quantidade eficaz de um composto de uma das outras classes de compostos descritas nesta seção de combinação ou um sal, solvato, solvato de tal sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável. e um composto de uma das outras classes de compostos descritas nesta seção de combinação ou um sal, solvato, solvato de tal sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo, em associação com um diluente ou carreador farmacologicamente aceitável.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é provido um kit compreendendo um composto de fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável e um composto de uma das outras classes de compostos descritas nesta seção de combinação ou um sal, solvato, solvato de tal sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo .

De acordo com mais um aspecto da presente invenção, é

fornecido um kit compreendendo:

a) um composto de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em uma primeira forma de dosagem unitária;

5 b) um composto de uma das outras classes de compostos descritas nesta seção de combinação ou um sal, solvato, solvato de tal sal ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo; em uma segunda forma de dosagem unitária; e

c) dispositivo recipiente para conter ditas primeira e segundas formas de dosagem.

10 De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é provido um kit compreendendo:

a) um composto de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, junto com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável, em uma primeira forma de dosagem unitária;

15 b) um composto de uma das outras classes de compostos descritas nesta seção de combinação ou um sal, solvato, solvato de tal sal ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, em uma segunda forma de dosagem unitária; e

20 c) dispositivo recipiente para conter ditas primeira e segunda formas de dosagem.

De acordo com outro aspecto da invenção, é provido o uso de um composto de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um dos outros compostos descritos nesta seção de combinação, ou um sal, solvato, solvato de tal sal ou pró-droga farmaceuticamente aceitável do mesmo, na manufatura de uma droga para uso no tratamento da obesidade e suas complicações associadas em um animal de sangue quente, tal como o homem.

De acordo com outro aspecto da invenção, é provido o uso de um composto de fórmula I ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um

dos outros compostos descritos nesta seção de combinação ou um sal, solvato, solvato de tal sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo, na manufatura de uma droga para uso no tratamento de condições de hiperlipidêmicas em um animal de sangue quente, tal como o homem.

5 De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é provido um tratamento de combinação, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I ou um seu sal farmacologicamente aceitável, opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmacologicamente aceitável, com a administração simultânea,  
10 seqüencial ou separada de uma quantidade eficaz de um dos outros compostos descritos nesta seção de combinação ou um sal, solvato, solvato de tal sal ou pró-droga farmacologicamente aceitável do mesmo, opcionalmente junto com um diluente ou carreador farmacologicamente aceitável, a um animal de sangue quente, tal como o homem, em necessidade de tratamento terapêutico.

15 Além disso, um composto da presente invenção pode também ser combinado com agentes terapêuticos que são úteis no tratamento de distúrbios ou condições associados com obesidade (tais como diabetes tipo II, síndrome metabólica, dislipidemia, tolerância prejudicada a glicose, hipertensão, doença cardíaca coronária, esteatoepatite não-alcoólica,  
20 osteoartrite e alguns cânceres) e condições psiquiátricas e neurológicas.

Deve ser entendido que há definições medicamente aceitas de obesidade e excesso de peso. Um paciente pode ser identificado, por exemplo, medindo-se o índice de massa corporal (BMI), que é calculado dividindo-se o peso em quilogramas pela altura em metros quadrados e comparando-se o  
25 resultado com as definições.

Quando os compostos de fórmula I são úteis em provocar a cessação de fumar, evitar o ganho de peso resultante da cessação de fumar, tratar a retirada da nicotina e evitar a dependência da nicotina, eles podem também ser combinados com outros compostos sabidos terem um ou mais

destes efeitos, por exemplo, nicotina, um agonista ou um agonista parcial da nicotina, um inibidor da monoamina oxidase ou antidepressivos tais como bupropion, doxepina, nortriptilina ou um ansiolítico, tal como buspirona ou clonidina.

#### 5 Atividade Farmacológica

Os compostos da presente invenção são ativos contra o produto receptor do gene CB1. A afinidade dos compostos da presente invenção para os receptores de canabinóide central é demonstrável nos métodos descritos em Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34.605  
10 ou aqueles descritos em WO 01/70700 ou EP 656354. Alternativamente, o ensaio pode ser realizado como segue:

10 µg de membranas preparadas de células estavelmente transfectadas com o gene CB1 foram suspensos em 100 µl de 100 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, 50 mM HEPES (pH 7,4), 1 mM DTT, 0,1 %  
15 BSA e 100 µM GDP. A isto foi adicionada uma concentração EC<sub>80</sub> de agonista (CP55940), a concentração requerida do composto de teste e 0,1 µCi [<sup>35</sup>S]-GTPγS. A reação foi permitida prosseguir a 30°C por 45 min. As amostras foram então transferidas para filtros GF/B, empregando-se uma colheitadeira de células e lavadas com tampão de lavagem (50 mM Tris (pH  
20 7,4), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM NaCl). Os filtros foram então cobertos com cintilante e contados com a quantidade de [<sup>35</sup>S]-GTPγS retida pelo filtro.

A atividade é medida na ausência de todos os ligandos (atividade mínima) ou na presença de uma concentração EC<sub>80</sub> de CP55940 (atividade máxima). Estas atividades são estabelecidas como 0 % e 100 % de  
25 atividade respectivamente. Em várias concentrações o novo ligando, a atividade é calculada como uma percentagem da atividade máxima e plotada. Os dados são ajustados utilizando-se a equação  $y = A + ((B-A)/1+((C/x) UD))$  e o valor IC<sub>50</sub> determinado como a concentração requerida para fornecer inibição semi-máxima de ligação de GTPγS sob as condições usadas.

Os compostos da presente invenção são ativos no receptor CB1 ( $IC_{50} < 1$  micromolar). Os compostos mais preferidos têm  $IC_{50} < 200$  nanomolar. Por exemplo, Exemplo 1 tem uma  $IC_{50}$  de 0,98 nM.

Os compostos da presente invenção acredita-se serem antagonistas ou agonistas inversos de CB1 seletivos. A potência, perfil de seletividade e propensão de efeito colateral podem limitar a utilidade clínica dos compostos até agora conhecidos com alegadas propriedades antagonísticas/agonísticas inversas de CB1. A este respeito, a avaliação pré-clínica dos compostos da presente invenção em modelos de função gastrointestinal e/ou cardiovascular indica que eles oferecem vantagens significativas em comparação com os agentes antagonistas/agonistas inversos de CB1 de referência representativos.

Os compostos da presente invenção podem fornecer benefícios adicionais em termos de potência, perfil de seletividade, biodisponibilidade, meia-vida de plasma, permeabilidade cerebral sangüínea, ligação de proteína (por exemplo, fração livre mais elevada de droga) ou solubilidade de plasma, em comparação com os agentes antagonistas/agonistas inversos de CB1 de referência representativos.

Os compostos da presente invenção têm melhorada solubilidade em solventes orgânicos, em comparação com os compostos da arte anterior. Por exemplo, o Exemplo 19 do WO 03/027114 (2-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-5-(1-piperidinil)-1, 5, 6, 7-tetraidro-4H-pirrólo-[3,2-c]piridin-4-ona) foi constatado ser insolúvel em dimetil sulfóxido, enquanto que os compostos da presente invenção eram todos solúveis em dimetil sulfóxido. Seria de se esperar que este aumento de solubilidade em solventes orgânicos resultasse em melhorias da biodisponibilidade e facilidade de manufatura e formulação.

A utilidade dos compostos da presente invenção no tratamento da obesidade e condições relacionadas é demonstrada por uma diminuição do

peso corporal em camundongos obesos induzidos por dieta de restaurante. Os camundongos C57B1/6J fêmeos receberam ad libitum acesso a dieta de restaurante de densa caloria (chocolate macio/pastelaria tipo chocolate, queijo gorduroso e nugá) e comida de lab padrão por 8 – 10 semanas. Os compostos a serem testados foram então administrados sistemicamente (iv, ip, sc ou po) uma vez diariamente por um mínimo de 5 dias e os pesos corporais dos camundongos monitorados em uma base diária. Avaliação simultânea de adiposidade foi realizada por meio de formação de imagem DEXA em linha de referência e terminação do estudo. A amostragem sangüínea foi também realizada para ensaiar mudanças de marcadores de plasma relacionados com a obesidade. Os compostos da presente invenção mostram redução de peso superior, em comparação com os compostos da arte anterior.

### Exemplos

#### **Abreviações**

15	DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
	DME	dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
	EtOAc	acetato de etila
	NBS	N-bromossuccinimida
20	MeOH	metanol
	p-TSA	ácido toluenossulfônico
	ta	temperatura ambiente
	TBAF	fluoreto de tetrabutylamônio
	TEA	triethylamina
25	THF	tetrahydrofurano
	t	triplete
	s	singleto
	d	duplete
	q	quarteto

	quint	quinteto
	m	multipleteo
	br	amplo
	bs	singleto amplo
5	dm	dupleteo de multipleteo
	bt	tripleto amplo
	dd	dupleteo de dupleteo

#### Procedimentos Experimentais Gerais

Os espectros de massa foram registrados em um espectrômetro de massa quadripolar simples Micromass ZQ ou um quadripolar simples Micromass LCZ, ambos equipados com uma interface de eletropulverização assistida pneumáticamente (LC-MS). As medições  $^1\text{H}$ -RMN foram realizadas em um Varian Mercury 300 ou um Varian Inova 500, operando em frequências  $^1\text{H}$  de 300 e 500 MHz, respectivamente. As mudanças químicas são dadas em ppm com  $\text{CDCl}_3$  como padrão interno.  $\text{CDCl}_3$  é usado como o solvente para RMN, a menos que de outro modo citado. A purificação foi realizada em uma HPLC semipreparativa (Cromatografia Líquida de Elevado Desempenho), com um coletor de fração acionado por massa, espectrômetro de massa quadripolar simples Shimadzu QP 8000, equipado com coluna C8 19 x 100 mm. A fase móvel usada era, se nada mais fosse citado, acetonitrila e tampão (0,1 M acetato de amônio : acetonitrila 95:5).

#### Exemplo 1

4-[1-(2-clorofenil)-3-metil-4-oxo-5-piperidin-1-il-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirroló[3,2-c]piridino-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-Trifluoropropano-1-sulfônico

**Etapa 1** – metil éster do ácido 3-(Piperidin-1-ilamino)propionico

Em uma solução de 1-aminopiperidina (100 g, 1,00 mol) em metanol seco a  $0^\circ\text{C}$ , metil acrilato (99,0 ml, 1,10 mol) foi adicionado em

gotas. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Após evaporação do solvente, heptano foi adicionado ao resíduo e o sólido branco (impureza) removido por filtragem. O filtrado foi concentrado à secura para propiciar 80,0 g (43 %) do composto do título como um óleo amarelo.

**Etapa 2** – Etil éster do ácido N-(2-Metoxicarboniletil)-N-piperidin-1-il-maloâmico

Em uma solução de metil éster do ácido 3-(piperidin-1-ilamino)propiónico (80,0 g, 0,43 mol) em diclorometano foi adicionada trietilamina (71,0 ml, 0,50 mol) seguido pela lenta adição de cloreto de etil malonila (60,0 ml, 0,47 mol) a 0 °C. A lama resultante foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas. Água foi adicionada e as fases separadas. A fase orgânica foi secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada. Cromatografia por vaporização instantânea (tolueno: EtOAc 9:1 – 1 : 1) forneceu 81,0 g (63 %) do produto como um óleo usado sem mais purificação.

**Etapa 3** - Etil éster do ácido 2,4-Dioxo-[1,1']bipiperidinil-3-carboxílico

Em uma solução de etil éster do ácido N-(2-metoxicarboniletil)-N-piperidin-1-il-maloâmico (60,0 g, 0,20 mol) em uma mistura de THF (1100 ml) e DMF (490 ml) foi adicionado carbonato de céσιο (195 g, 0,60 mol). A mistura resultante foi submetida a ebulição sob refluxo (80°C) por 48 horas. A mistura de reação esfriada foi filtrada e o filtrado evaporado. O sólido filtrado combinado e o resíduo filtrado foram purificados por cromatografia por vaporização instantânea (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH 70 : 30) para fornecer 15,0 g (28 %) do composto do título como um óleo amarelo pálido.

**Etapa 4** - [1,1']Bipiperidinil-2,4-diona

O óleo da **Etapa 3** foi dissolvido em 10 % ácido acético (250 ml) e a solução submetida a ebulição sob refluxo por uma hora. A mistura de reação esfriada foi evaporada e o resíduo purificado por cromatografia por

vaporização instantânea ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : acetona 9 : 1 - 1 : 1) para fornecer 4,00 g (36 %) do composto do título como um semi-sólido.

**Etapa 5** - 1-(2-Clorofenilamino)-propan-2-ona

Uma mistura de 2-cloroanilina (13,2 ml, 0,125 mol),  
5 iodoacetona (26,6 g, 0,145 mol) e carbonato de potássio (18,1 g, 0,13 mol) em DMF (200 ml) foi aquecida sob nitrogênio a 100°C durante a noite. Após esfriar à ta, água foi adicionada e a mistura extraída com éter (x3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrados e concentrados. Cromatografia por vaporização instantânea (Heptano : EtOAc  
10 80 : 20) propiciou 16,0 g (70 %) do composto do título como um líquido marrom.

**Etapa 6** - 1-(2-Clorofenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-1,5,6,7-tetraidropirrolo[3,2-c]piridino-4-ona

Em uma solução de [1,1']bipiperidinil-2,4-diona, da **Etapa 4**,  
15 (2,49 g, 12,7 mmol) em tolueno seco (240 ml) em temperatura ambiente foram adicionados 1-(2-clorofenilamino)propan-2-ona (2,33 mg, 12,7 mmol) da **Etapa 5** seguido por uma quantidade catalítica de p-TSA. A mistura de reação foi submetida a ebulição sob refluxo com um coletor Dean-Stark, e 90 ml de tolueno foram coletados no coletor. Em seguida 1 equivalente molar de  
20 p-TSA foi adicionado e a mistura de reação foi submetida a ebulição sob refluxo durante a noite. Após esfriar à temperatura ambiente, a mistura de reação foi evaporada e purificada por cromatografia por vaporização instantânea (heptano : gradiente EtOAc) para fornecer 0,93 g (21 %) do composto do título.

25 **Etapa 7** - 2-Bromo-1-(2-clorofenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-1,5,6,7-tetraidropirrolo[3,2-c]piridino-4-ona

Em uma solução de 1-(2-clorofenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridino-4-ona (0,93 g, 2,70 mmol) em DMF (30 ml) foi adicionado NBS (0,50, 2,84 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi

agitada nesta temperatura por uma hora, e em seguida foi adicionada água. A mistura foi extraída com éter (x3). Os extratos de éter combinados foram secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrados e concentrados para fornecer 0,92 g (84 %) do composto do título após cromatografia por vaporização instantânea (heptano : gradiente EtOAc).

**Etapa 8** - 1-(2-Clorofenil)-2-(4-hidróxifenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-1,5,6,7-tetraidro-pirroló[3,2-c]piridino-4-ona

2-Bromo-1-(2-clorofenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-1,5,6,7-tetraidro-pirroló[3,2-c]piridino-4-ona (0,92 g, 2,25 mmol), ácido 4-hidroxifenilborônico (0,35 g, 2,50 mmol) e tetracis(trifenilfosfino) paládio(0) (350 mg) foram dissolvidos em DME (46 ml) e 1 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (12 ml). A solução resultante foi desgaseificada e aquecida a 60°C sob nitrogênio durante a noite. Água e EtOAc foram adicionados após esfriar e a fase aquosa extraída com EtOAc (x3). Os extratos orgânicos combinados foram secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrados e concentrados para fornecer um produto bruto que foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea (heptano : gradiente EtOAc) para propiciar 0,54 g (55 %) do produto como um sólido amarelo pálido.

**Etapa 9** - 4-[1-(2-clorofenil)-3-metil-4-oxo-5-piperidin-1-il-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirroló[3,2-c]piridino-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-Trifluoropropano-1-sulfônico

Em uma solução de 1-(2-clorofenil)-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-1,5,6,7-tetraidropirroló[3,2-c]piridino-4-ona (0,54 g, 1,24 mmol) em diclorometano (30 ml) a 0°C foi adicionada trietilamina (0,20 ml, 1,50 mmol) seguido por cloreto de 3,3,3-trifluoropropano sulfonila (295 mg, 1,50 mmol). A mistura de reação foi subsequente agitada em temperatura ambiente por 2,5 horas. Concentração e purificação por cromatografia por vaporização instantânea (heptano : gradiente EtOAc) propiciaram 65 mg (9 %) do composto do título como um sólido incolor.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,57-7,08 (8H, m), 3,78-3,71 (2H, m), 3,50-3,44 (2H, m), 3,40-3,00 (2H, amplos), 2,85-2,65 (4H, m), 2,41 (3H, s), 1,80-1,50 (6H, m), 1,40-1,20 (2H, m). MS: 596 (M+H). HPLC: 93 %

### Exemplo 2

5 4-[1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-4-oxo-5-piperidin-1-il-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirroló[3,2-c]piridino-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-Trifluoropropano-1-sulfônico

#### Etapa 1 - 1-(2,4-Diclorofenilamino)propan-2-ona

10 Uma mistura de 2,4-dicloroanilina (20,2 g, 0,125 mol), iodoacetona (26,6 g, 0,145 mol) e carbonato de potássio (18,1 g, 0,13 mol) em DMF (200 ml) foi aquecida sob nitrogênio a  $100^\circ\text{C}$  durante a noite. Após esfriar à ta, água foi adicionada e a mistura extraída com éter (x3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, secados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrados e concentrados. **Cromatografia por vaporização instantânea** (Heptano : EtOAc 90 : 10 - 80 : 20) propiciou 13,6 g (50 %) do composto do título como um sólido marrom.

**Etapa 2 - 1-(2,4-Diclorofenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-1,5,6,7-tetraidro-pirroló[3,2-c]piridino-4-ona**

20 Em uma solução de [1,1']bipiperidinil-2,4-diona (520 mg, 2,65 mmol) do **Exemplo 1 Etapa 4** em tolueno seco (25 ml) em temperatura ambiente foram adicionados 1-(2,4-diclorofenilamino)-propan-2-ona (576 mg, 2,64 mmol) da **Etapa 1 acima** seguido por uma quantidade catalítica de p-TSA. A mistura de reação foi submetida a ebulição sob refluxo com um coletor Dean-Stark, e 10 ml de tolueno foram coletados no coletor. Um  
25 equivalente molar de p-TSA (250 mg) foi adicionado e a mistura de reação foi submetida a ebulição sob refluxo por 5,5 horas. Após esfriar à temperatura ambiente, a mistura de reação foi evaporada e purificada por cromatografia por vaporização instantânea (heptano : gradiente EtOAc) para fornecer 250 mg (25 %) do composto do título como um sólido marrom. Um experimento

paralelo com 1,51 g 1-(2,4-diclorofenilamino)propan-2-ona propiciou 0,68 g (26 %) do produto.

**Etapa 3** - 2-Bromo-1-(2,4-Diclorofenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridino-4-ona

5 Em uma solução de 1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-1,5,6,7-tetraidropirrolo[3,2-c]piridino-4-ona (0,93 g, 2,46 mmol) em DMF (25 ml) foi adicionado NBS (0,48, 2,71 mmol) a 0°C. A mistura de reação foi agitada nesta temperatura por uma hora e então água foi adicionada. A mistura foi extraída com éter (x3). Os extratos de éter combinados foram  
10 secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados para fornecer 0,45 g (40 %) do composto do título após cromatografia por vaporização instantânea (heptano : gradiente EtOAc).

**Etapa 4** - 1-(2,4-Diclorofenil)-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridino-4-ona

15 2-Bromo-1-(2,4-Diclorofenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-1,5,6,7-tetraidropirrolo[3,2-c]piridino-4-ona (450 mg, 0,98 mmol), ácido 4-hidroxifenilborônico (150 mg, 1,09 mmol) e tetracis(trifenilfosfino) paládio(0) (150 mg) foram dissolvidos em DME (20 ml) e 1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 ml)). A solução resultante foi desgaseificada e aquecida a 60°C sob nitrogênio  
20 durante a noite. Água e EtOAc foram adicionados após esfriar e a fase aquosa extraída com EtOAc (x3). Os extratos orgânicos combinados foram secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados para fornecer um produto bruto, que foi purificado por cromatografia por vaporização instantânea (heptano : gradiente EtOAc) para propiciar 0,40 g (87 %) do produto como um sólido amarelo  
25 pálido.

**Etapa 5** - 4-[1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-4-oxo-5-piperidin-1-il-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico

Em uma solução de 1-(2,4-diclorofenil)-2-(4-hidroxifenil)-3-

metil-5-piperidin-1-il-1,5,6,7-tetraidropirrolo[3,2-c]piridino-4-ona (0,40 g, 0,85 mmol) em diclorometano (20 ml) a 0°C foi adicionada trietilamina (0,14 ml, 1,02 mmol), seguido por cloreto de 3,3,3-trifluoropropanossulfonila (0,20 g, 1,02 mmol). A mistura de reação foi subsequente agitada em temperatura ambiente por duas horas. Concentração e purificação por cromatografia por vaporização instantânea (heptano : gradiente EtOAc) propiciaram 200 mg (37 %) do composto do título como um sólido incolor.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,51 (1H, m), 7,34-7,02 (6H, m), 3,75 (2H, m), 3,53-3,44 (3H, m), 3,40-3,00 (2H, amplo s), 2,87-2,60 (5 H, m), 2,41 (3H, s), 1,80-1,50 (6H, m), 1,40-1,20 (2H, m). MS: 630 (M+H). HPLC: 95 %

### Exemplo 3

4-[1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-5-piperidin-1-il-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-Trifluoropropano-1-sulfônico

**Etapa 1** - 4-(2-Cloro-4-fluorofenilamino)-5,6,3',4',5',6'-hexaídros-2'H-[1,1']bipiridinil-2-ona

[1,1']-Bipiperidinil-2,4-diona (2,00 g, 10,19 mmol) foi dissolvida em tolueno (8 ml) e 2-cloro-4-fluorofenilamina (1,78 g, 12,23 mmol) foi adicionada. Mais tolueno (5 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi submetida a ebulição sob refluxo a 110 ° C por 17 h então permitida esfriar. Quando a mistura de reação alcançou a ta, o produto precipitou-se e foi coletado por filtragem para produzir um sólido bege (1,80 g, 55 %).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41-7,32 (1H, m), 7,18-7,09 (1H, m), 7,00-6,90 (1H, m), 5,51 (1H, s), 5,11 (1H, s), 3,54 (2H, t), 3,38-2,67 (4H, br), 2,57 (2H, t), 1,74-1,50 (4H, m), 1,43-1,30 (2H, m).

**Etapa 2** 3-{2-[4-(terc-Butildimetilsilanilóxi)fenil]-1-metil-2-oxo-etil}-4-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-5,6,3',4',5,6'-hexaídros-2'H-[1,1']bipiridinil-2-ona

NaH (0,15 g, 6,25 mmol) foi colocado em um frasco

sobnitrogênio e THF seco (5 ml) foi adicionado. A mistura foi esfriada a 0 °C com um banho de gelo e 4-(2-cloro-4-fluoro-fenilamino)-5,6,3',4',5',6'-hexaídros-2'H-[1,1']bipiridinil-2-ona (0,70 g, 2,16 mmol) suspenso em THF seco (8 ml) foi adicionado em gotas. Após 1h 40 min iodeto de tetrabutílamônio (0,085 g, 0,23 mmol) foi adicionado seguido por adição em gotas de 2-bromo-1-[4-(terc-butildimetilsilanilóxi) fenil]propan-1-ona (1,122 g, 3,27 mmol) dissolvida em THF seco (2 ml). O banho de gelo foi removido após a última adição. A reação foi continuada em ta por 4 h, após o que a reação foi extinta pela adição de tampão de fosfato pH 7,0. O THF foi evaporado. DCM / água foram adicionados e as fases separadas. DCM foi evaporado da camada orgânica secada para produzir o produto bruto como um sólido laranja (brutos 1,135 g).

**Etapa 3 - 2-[4-(terc-Butildimetilsilanilóxi)fenil]-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona**

3-{2-[4-(terc-butildimetilsilanilóxi)fenil]-1-metil-2-oxo-etil}-4-(2-cloro-4-fluorofenilamino)-5,6,3',4',5',6'-hexaídros-2'H-[1,1']bipiridinil-2-ona (1,135 g, 1,94 mmol) foi suspensa em tolueno (5 ml) e ácido tolueno-4-sulfônico (0,037 g, 0,19 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida em um forno de microondas a 100 °C por 30 min. Água / tolueno foram adicionados a mistura de reação e as fases separadas. A fase orgânica foi lavada com água, secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada para produzir o produto bruto (brutos 0,929 g).

**Etapa 4 - 1-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-(4-hidróxi-fenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-1,5,6,7[tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona**

2-[4-(terc-Butildimetilsilanilóxi)fenil]-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-1,5,6,7-tetraidropirrolo[3,2-c] piridin-4-ona (0,929 g, 1,63 mmol) foi suspensa em THF (10 ml) e TBAF (1M em THF, 1,64 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em ta por 1 h,

após o que o solvente foi evaporado e acetato de etila / água adicionados. As fases foram separadas e a fase orgânica secada e evaporada. O produto bruto foi recristalizado de acetato de etila / tolueno para produzir o produto como um sólido laranja (0,223 g, 23 % através de 3 **Etapas**).

5 **Etapa 5** - 4-[1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-5-piperidin-1-il-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenila éster do ácido 3,3,3-Trifluoropropano-1-sulfônico

1-(2-Cloro-4-fluorofenil)-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-1,5,6,7-tetraidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona (0,223 g, 0,49 mmol) foi co-concentrado com piridina duas vezes e colocado sob nitrogênio. Piridina (2,5 ml) foi adicionada e a mistura de reação esfriada a 0°C com um banho de gelo, seguido por adição de cloreto de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonila (0,153 g, 0,78 mmol). A mistura de reação foi esfriada a 0°C com um banho de gelo, seguido por adição de cloreto de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonila (0,153 g, 0,78 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0°C por 3 h adicionando-se mais cloreto de 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonila (0,171 g, 0,87 mmol) após 1 h 10 min. O banho de gelo foi removido e a mistura de reação evaporada. O produto bruto foi purificado por HPLC para produzir o produto como um sólido bege após secagem por congelamento (0,19 g, 63 %). HRMS Calc. para  $[C_{28}H_{28}ClF_4N_3O_4+H]^+$ : 614,150. Encontrado: 614,150.

$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,33-7,25 (2H, m), 7,20-7,10 (4H, m), 7,08-7,01 (1H, m), 3,67-3,54 (4H, m), 3,10-2,67 (6H, m), 2,59 (2H, t), 2,22 (3H, s), 1,83-1,49 (4H, m), 1,49-1,19 (2H, m).

25 **Exemplo 4** - 1-(2-Clorofenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-2-[4-(4,4,4-trifluorobutóxi)fenil]-1,5,6,7-tetraidropirrolo[3,2-c]piridino-4-ona

Carbonato de potássio (0,19 g, 1,38 mmol) foi adicionado em uma solução de 1-(2-clorofenil)-2-(4-hidroxifenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-1,5,6,7-tetraidropirrolo[3,2-c]piridino-4-ona do **Ex. 1, Etapa 8** (0,50 g, 1,15 mmol) em DMF (30 ml) seguido por 1-iodo-4,4,4-trifluorobutano (328 mg,

1,38 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80°C durante a noite. TLC mostrou muito pouca conversão ao material de partida; 656 mg (2 eqv.) 1-iodo-4,4,4-trifluorobutano e 380 mg (2 eqv.) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foram adicionados e aquecimento continuado por uma hora. Após esfriar à ta, água foi adicionada e o produto extraído com EtOAc (x3). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (x2), secados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrados e concentrados. Cromatografia por vaporização instantânea (gradiente heptano : EtOAc) propiciou 250 mg (40 %) do composto do título como um sólido incolor.

10 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,47 (1H, m), 7,34-7,18 (2H, m), 7,11-7,05 (3H, m), 6,74 3,75 (2H, m), 3,97 (2H, t), 3,73-3,70 (2H, amplo t), 3,40-2,80 (4H, amplo m), 2,74-2,61 (2H, m), 2,39-2,24 (5H, s e m), 2,07-2,00 (2H, m), 1,69-1,61 (4H, m), 1,48-1,46 (2H, m). MS: 568 (M+Na). HPLC: 97,5 %

15 Os seguintes compostos são preparados de uma maneira similar àquelas descritas acima:

**Exemplo 5:** 3,3,3 - 4-[1-(2-clorofenil)-5-(2-hidróxi-cicloexil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido trifluoropropano-1-sulfônico

20 **Exemplo 6:** 4-[1-(2,4-diclorofenil)-5-(2-hidroxicicloexil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-Trifluoropropano-1-sulfônico

**Exemplo 7:** 4-[1-(2-clorofenil)-5-(3-hidróxi-cicloexil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-Trifluoropropano-1-sulfônico

25 **Exemplo 8:** 4-[1-(2-cloro-fenil)-5-cicloexil-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico

**Exemplo 9:** 4-[1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-4-oxo-5-piperidin-1-il-4,5-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-

trifluoropropano-1-sulfônico

**Exemplo 10:** 4-[1-(2,4-diclorofenil)-5-(2-hidroxicicloexil)-3-metil-4-oxo-4,5-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico

5 **Exemplo 11:** 4-[1-(2-clorofenil)-5-cicloexil-3-hidroximetil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-Trifluoropropano-1-sulfônico

**Exemplo 12:** 4-[1-(2-clorofenil)-5-cicloexil-3-hidroximetil-4-oxo-4,5-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-Trifluoropropano-1-sulfônico

10

**Exemplo 13:** 4-[1-(2-clorofenil)-5-(2-hidróxi-cicloexil)-3-hidroximetil-4-oxo-4,5-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-Trifluoropropano-1-sulfônico

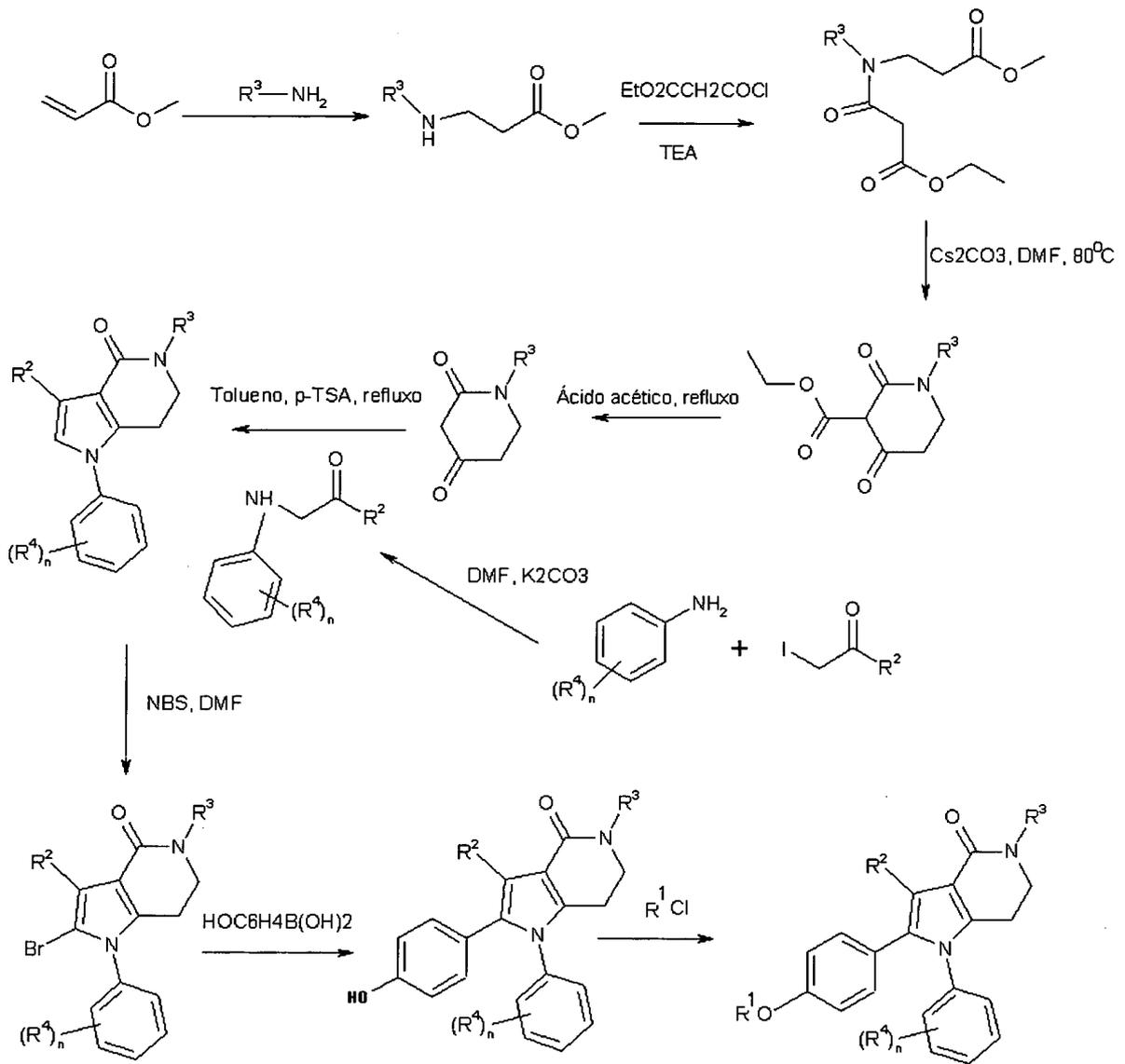
**Exemplo 14:** 4-(3-metil-4-oxo-5-piperidin-1-il-1-o-tolil-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il)pienila éster do ácido 3,3,3-Trifluoropropano-1-sulfônico

15

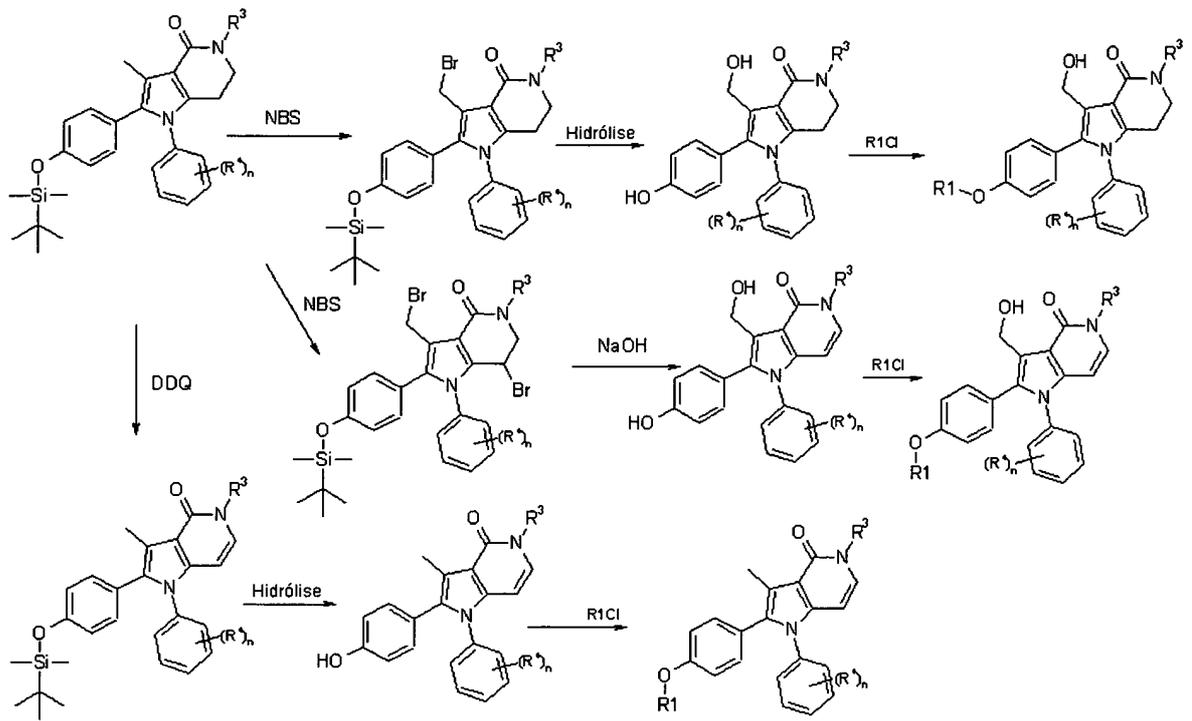
**Exemplo 15:** 1-(2,4-Dicloroplienil)-3-metil-5-piperidin-1-il-2-[4-(4,4,4-trifluoro-butóxi)-fenil]-1,5,6,7-tetraidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona.

20 Será observado por aqueles hábeis na arte que os composto da presente invenção podem ser chamados como 1, 5, 6, 7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridinas ou podem ser chamados como 4, 5, 6, 7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridinas.

## Via Sintética Geral 1

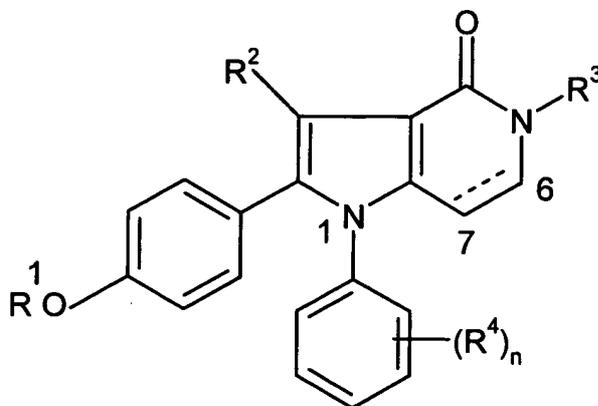


## Via Sintética Geral 2



REIVINDICAÇÕES

1. Composto e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo, caracterizado pelo fato de ser da fórmula (I):



I

em que

5  $R^1$  representa um grupo  $C_{3-7}$  alquila substituído por um ou mais fluoro ou  $R^1$  representa um grupo  $C_{1-7}$  alquilsulfonila, substituído por um ou mais fluoro;

10  $R^2$  representa ciano, ou um grupo  $C_{1-4}$  alquila opcionalmente substituído por hidróxi ou por um grupo  $NR^aR^b$  em que  $R^a$  e  $R^b$  representam independentemente H ou um grupo  $C_1-C_3$  alquila;

$R^3$  representa piperidin-1-ila ou cicloexila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados de hidróxi, fluoro ou um grupo  $NR^cR^d$  em que  $R^c$  e  $R^d$  representam independentemente H ou um grupo  $C_1-C_3$  alquila; e

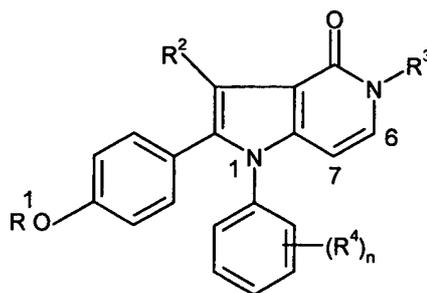
15 ----- é uma ligação adicional opcional entre as posições 6 e 7;

$R^4$  representa cloro, fluoro, ciano ou metila;

$n$  é 1, 2 ou 3 e cada  $R^4$  é independentemente selecionado quando  $n > 1$ .

20 2. Composto e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula IA:

2



IA

em que

$R^1$  representa um grupo  $C_{3-7}$  alquila substituído por um ou mais fluoro ou  $R^1$  representa um grupo  $C_{1-7}$  alquilsulfonila, substituído por um ou mais fluoro;

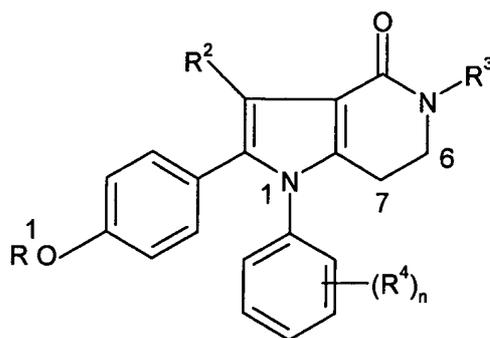
5  $R^2$  representa ciano, ou um grupo  $C_1-C_4$  alquila, opcionalmente substituído por hidróxi ou por um grupo  $NR^aR^b$  em que  $R^a$  e  $R^b$  representam independentemente H ou um grupo  $C_1-C_3$  alquila;

10  $R^3$  representa piperidin-1-ila ou cicloexila cada uma das quais sendo opcionalmente substituída por um ou mais grupos selecionados de hidróxi, fluoro ou um grupo  $NR^cR^d$  em que  $R^c$  e  $R^d$  representam independentemente H ou um grupo  $C_1-C_3$  alquila; e

$R^4$  representa cloro, fluoro, ciano ou metila; e

$n$  é 1, 2 ou 3 e cada  $R^4$  é independentemente selecionado, quando  $n > 1$ .

15 3. Composto e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula IB:



IB

em que

$R^1$  representa um grupo  $C_3-C_7$  alquila substituído por um ou mais fluoro ou  $R^1$  representa um grupo  $C_{1-7}$  alquilsulfonila, substituído por um ou mais fluoro;

5  $R^2$  representa ciano ou um grupo  $C_1-C_4$  alquila, opcionalmente substituído por hidróxi ou por um grupo  $NR^aR^b$ , em que  $R^a$  e  $R^b$  representam, independentemente, H ou um grupo  $C_1-C_3$  alquila;

$R^3$  representa piperidin-1-ila ou cicloexila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos selecionados de hidróxi, fluoro ou um grupo  $NR^cR^d$ , em que  $R^c$  e  $R^d$  representam independentemente H ou um grupo  $C_1-C_3$  alquila; e

$R^4$  representa cloro, fluoro, ciano ou metila; e

n é 1, 2 ou 3 e cada  $R^4$  é independentemente selecionado quando  $> 1$ .

15 4. Composto de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de  $R^1$  representar um grupo  $C_{1-7}$  alquilsulfonila, substituído por um ou mais fluoro.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de  $R^1$  representar um grupo  $C_3-C_7$  alquila, substituído por um ou mais fluoro.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de  $R^1$  representar um grupo  $C_3-C_5$  alquilsulfonila, terminalmente substituído por um ou mais fluoro.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de  $R^2$  representar metila ou hidroximetila.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de  $R^2$  representar metila.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de R<sup>3</sup> representar piperidin-1-ila.

10. Composto e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de R<sup>4</sup> representar 2-cloro, quando n for 1 ou R<sup>4</sup> representar 2,4-dicloro ou 2-cloro-4-fluoro quando n for 2.

11. Composto, caracterizado pelo fato de ser selecionado de um ou mais dos seguintes:

10 4-[1-(2-clorofenil)-3-metil-4-oxo-5-piperidin-1-il-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

4-[1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-4-oxo-5-piperidin-1-il-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

15 4-[1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-5-piperidin-1-il-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

1-(2-clorofenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-2-[4-(4,4,4-trifluorobutóxi)fenil]-1,5,6,7-tetraidropirrolo[3,2-c]piridino-4-ona;

20 4-[1-(2-clorofenil)-5-(2-hidroxicicloexil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

25 4-[1-(2,4-diclorofenil)-5-(2-hidroxicicloexil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

4-[1-(2-clorofenil)-5-(3-hidroxicicloexil)-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridino-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

4-[1-(2-clorofenil)-5-cicloexil-3-metil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-

1H-pirrolo [3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

4-[1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-4-oxo-5-piperidin-1-il-4,5-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

4-[1-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2-hidróxi-cicloexil)-3-metil-4-oxo-4,5-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]-fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

4-[1-(2-cloro-fenil)-5-cicloexil-3-hidroximetil-4-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

4-[1-(2-clorofenil)-5-cicloexil-3-hidroximetil-4-oxo-4,5-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

4-[1-(2-clorofenil)-5-(2-hidroxicicloexil)-3-hidroximetil-4-oxo-4,5-diidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-il]fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico;

4-(3-metil-4-oxo-5-piperidin-1-il-1-o-tolil-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirrolo [3,2-c]piridin-2-il)fenil éster do ácido 3,3,3-trifluoropropano-1-sulfônico; e

1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-5-piperidin-1-il-2-[4-(4,4,4-trifluoro-butóxi)fenil]-1,5,6,7-tetraidro-pirrolo[3,2-c]piridin-4-ona.

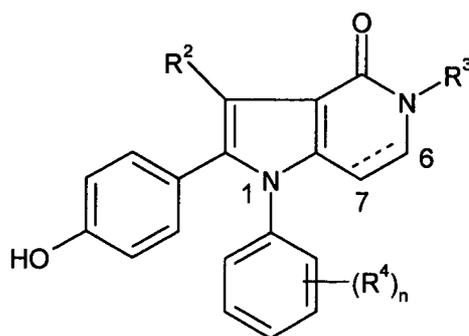
12. Composto de fórmula I de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

13. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto de fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11 e um adjuvante, diluente, carreador farmacêuticamente aceitável.

14. Uso de um composto de fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento ou profilaxia da obesidade, distúrbios psiquiátricos, tais como distúrbios psicóticos, esquizofrenia e distúrbios bipolares, ansiedade, distúrbios ansio-depressivos, distúrbios cognitivos, distúrbios da memória, distúrbios obsessivos-compulsivos, anorexia, bulimia, distúrbios da atenção, epilepsia e condições relacionadas e distúrbios neurológicos, tais como demência, distúrbios neurológicos, mal de Parkinson, coréia de Huntington e mal de Alzheimer, distúrbios imunes, cardiovasculares, reprodutivos e endócrinos, choque séptico, doenças relacionadas com os sistemas respiratório e gastrointestinal e abuso prolongado, indicações de vício e/ou recaída.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de ser para uso no tratamento da obesidade.

16. Processo para a preparação de um composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender reagir o composto de fórmula II



II

em que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $n$  são como anteriormente definidos na reivindicação 1, com um composto de fórmula III

$R^1X$

III

20 em que  $R^1$  é como anteriormente definido na reivindicação 1 e X representa um grupo de partida em um solvente inerte, na presença de uma

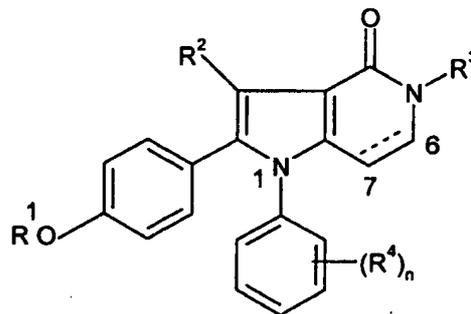
base, em uma temperatura na faixa de  $-25^{\circ}\text{C}$  a  $150^{\circ}\text{C}$ .

17. Composto, caracterizado pelo fato de ser de fórmula II como definido na reivindicação 16.

RESUMO

“COMPOSTO E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS DO MESMO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO”

5 A presente invenção refere-se a compostos de 4,5,6,7-tetraidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona e 4,5-diidropirrolo[3,2-c]piridin-4-ona de fórmula (I)



I

10 e a processos para preparar tais compostos, seu uso no tratamento da obesidade, distúrbios psiquiátricos e neurológicos, a métodos para seu uso terapêutico e a composições farmacêuticas contendo-os.