

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

(21) **PI0618573-8 A2**

(22) Data de Depósito: 14/11/2006
(43) Data da Publicação: 06/09/2011
(RPI 2122)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/10
A61K 31/4545
A61P 9/00
A61P 29/00
A61P 3/10

(54) **Título:** COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO MODULADORES DE LXR

(30) **Prioridade Unionista:** 14/11/2005 US 60/737,340

(73) **Titular(es):** Irm LLC, Novartis AG

(72) **Inventor(es):** David A. Ellis, Donatella Chianelli, Enrique Saez, Hans-Jorg Roth, Juliet Nabakka, Sylvie Chamoin, Valentina Molteni, Xiaolin Li

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006044318 de 14/11/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/092065 de 16/08/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO MODULADORES DE LXR. A presente invenção refere-se a compostos, composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e métodos de uso de tais compostos para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios associados à atividade de receptores hepáticos X (LXRs).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO MODULADORES DE LXR**".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

O presente pedido reivindica o benefício de prioridade ao Pedido Provisório de Patente U.S. Número 60/737.340, depositado em 14 de Novembro de 2005. A descrição completa do presente pedido é incorporada aqui por referência em sua totalidade e para todas as finalidades.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

CAMPO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção refere-se a compostos, composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e métodos de uso de tais compostos para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios associados à atividade de receptores hepáticos X (LXRs).

ANTECEDENTES

15 Receptores hepáticos X (LXRs), LXR α e LXR β são receptores nucleares que regulam o metabolismo de vários lipídios importantes, incluindo colesterol e ácido biliar. Enquanto que o LXR β é expresso abundantemente no corpo, LXR α é expresso no fígado e, até um grau menor, nos rins, intestino delgado, tecido adiposo, baço e glândulas adrenais.

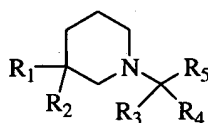
20 LXRs se ligam ao promotor de transportador-1 de cassete de ligação a ATP (ABCA1) e aumentam a expressão do gene para produzir a proteína ABCA1. ABCA1 é uma proteína de transporte membrana-ligada que está envolvida na regulação de efluxo de colesterol de células extra-hepáticas sobre partículas de lipoproteína de alta densidade nascentes (HDL). Mutações no gene de ABCA1 resultam em baixos níveis de HDL e um
25 risco aumentado associado de doenças cardiovasculares, tais como aterosclerose, enfarte do miocárdio e derrame isquêmico. Foi mostrado que agonistas de LXR α e β aumentam a expressão do gene de ABCA1 e, desse modo, aumentam o HDL colesterol e, como uma consequência, diminuem a
30 absorção líquida de colesterol e o risco de doença cardiovascular. Agonistas de LXR também super-regulam a expressão de macrófago de apolipoproteína E (apoE) e ABCG1, ambos os quais contribuem para o efluxo de coleste-

rol celular. Estimulando o efluxo de colesterol de macrófago através de super-regulação de expressão de ABCA1, ABCG1 e/ou apoE, bem como aumentando a expressão de outros genes alvo, incluindo a proteína de transferência de éster de colesterol e lipase de lipoproteína, agonistas de LXR influenciam as lipoproteínas no plasma.

Os novos compostos da presente invenção modulam a atividade de LXRs e, portanto, espera-se que sejam úteis no tratamento de doenças LXR-associadas, tais como doenças cardiovasculares, inflamação e distúrbios do metabolismo de glicose, tais como resistência à insulina e obesidade.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um aspecto, a presente invenção proporciona compostos de Fórmula I:



na qual:

R_1 e R_2 são independentemente selecionados de hidrogênio, C_{6-10} arila, C_{5-10} heteroarila, C_{3-12} cicloalquila e C_{3-8} heterocicloalquila; contanto que R_1 e R_2 não sejam ambos hidrogênio; em que cada arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila de R_1 ou R_2 pode ser opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de ciano, nitro, halo, hidróxi, alquila, alcóxi, halo-alquila, halo-alcóxi, $-C(O)R_{6a}$, $C(O)OR_{6a}$, $C(O)NR_{6a}R_{6b}$, $NR_{6a}R_{6b}C(O)R_{6a}$ e $NR_{6a}R_{6b}$; em que 6a e 6b são independentemente selecionados de hidrogênio e C_{1-4} alquila;

R_3 e R_4 são independentemente selecionados de hidrogênio e C_{1-4} alquila;

R_5 é selecionado de C_{6-10} arila, C_{5-10} heteroarila, C_{3-12} cicloalquila e C_{3-8} heterocicloalquila; em que cada arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila de R_5 é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de ciano, nitro, halo, hidróxi, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquila halo-substituída, ciano- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi halo-substituído, $-C(O)R_{7a}$, $-C(O)OR_{7a}$, $-C(O)NR_{7a}R_{7b}$, $-NR_{7a}R_{7b}C(O)R_{7a}$, $-NR_{7a}R_{7b}$,

$\text{NR}_{7a}\text{C(O)}\text{NR}_{7a}\text{R}_{7b}$, $\text{S(O)}_{0-2}\text{R}_{7a}$, $-\text{S(O)}_{0-2}\text{NR}_{7a}\text{R}_{7b}$ e $-\text{NR}_{7a}\text{S(O)}_{0-2}\text{R}_{7b}$; em que 7a é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila, ciano- C_{1-6} alquila, hidróxi-substituída- C_{1-6} alquila, $-\text{XOR}_{10}$, $-\text{XNR}_{10}\text{C(O)}\text{OR}_{11}$, C_{6-12} aril- C_{0-4} alquila e C_{5-10} heteroaril- C_{0-4} alquila; em que X é selecionado de uma ligação e C_{1-4} alquilenos; R_{10} é selecionado de hidrogênio e C_{1-6} alquila; e R_{7b} é selecionado de hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{6-12} aril- C_{0-4} alquila e C_{5-10} heteroaril- C_{0-4} alquila;

ou R_{7a} e R_{7b} , junto com o átomo de nitrogênio ao qual R_{7a} e R_{7b} estão presos, formam C_{3-8} heterocicloalquila ou C_{5-10} heteroarila;

em que qualquer heteroarila ou heterocicloalquila de R_{7a} , R_{7b} ou a combinação de R_{7a} e R_{7b} é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila halo-substituída, C_{1-6} alcóxi halo-substituído, $-\text{XC(O)}\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{XC(O)}\text{OR}_{11}$, $-\text{XOR}_{10}$, $-\text{XR}_{11}$, $-\text{XNR}_{10}\text{C(O)}\text{OR}_{11}$, $-\text{XC(O)}\text{R}_{12}$ e $-\text{XR}_{12}$; em que X é selecionado de uma ligação e C_{1-4} alquilenos; R_{10} é selecionado de hidrogênio e C_{1-6} alquila; R_{11} é selecionado de hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{6-12} aril- C_{0-4} alquila e C_{5-10} heteroaril- C_{0-4} alquila; e R_{12} é selecionado de C_{6-12} aril- C_{0-4} alquila e C_{5-10} heteroaril- C_{0-4} alquila;

em que qualquer arila ou heteroarila de R_{12} ou qualquer substituinte heteroarila ou arila da combinação de R_{7a} e R_{7b} é opcional e independentemente substituído por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de halo, nitro, ciano, hidróxi, hidróxi-substituída- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alquila halo-substituída e C_{1-6} alcóxi halo-substituído;

e qualquer alquilenos de R_{7a} ou a combinação de R_{7a} e R_{7b} é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de hidróxi, halo e C_{1-6} alquila;

e os derivados de N-óxido, derivados de pró-fármaco, derivados protegidos, isômeros individuais e misturas de isômeros dos mesmos; e os sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, hidratos) de tais compostos.

Em um segundo aspecto, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica a qual contém um composto de Fórmula I ou um derivado de N-óxido, isômeros individuais e misturas de isômeros dos mes-

mos; ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em mistura com um ou mais excipientes adequados.

Em um terceiro aspecto, a presente invenção proporciona um método de tratamento de uma doença em um animal na qual modulação de
 5 atividade de LXR pode prevenir, inibir ou aliviar a patologia e/ou a sintomatologia das doenças, método o qual compreende administração, ao animal, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula I ou um derivado de N-óxido, isômeros individuais e misturas de isômeros dos mesmos, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

10 Em um quarto aspecto, a presente invenção proporciona o uso de um composto de Fórmula I na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença em um animal na qual atividade de LXR contribui para a patologia e/ou sintomatologia da doença.

Em um quinto aspecto, a presente invenção proporciona um
 15 processo para o preparação de compostos de Fórmula I e dos derivados de N-óxido, derivados de pró-fármaco, conjugados, derivados protegidos, isômeros individuais e misturas de isômeros dos mesmos e dos sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

20 DEFINIÇÕES

"Alquila", como um grupo e como um elemento estrutural de outros grupos, por exemplo, alquila e alcóxi halo-substituídos, pode ser de cadeia reta ou ramificada. C₁₋₆alcóxi inclui, metóxi, etóxi e semelhantes. Alquila halo-substituída inclui trifluorometila, pentafluoroetila e semelhantes.

25 "Arla" significa um conjunto de anel aromático monocíclico ou bicíclico fundido contendo seis a dez átomos de carbono no anel. Por exemplo, arila pode ser fenila ou naftila, de preferência fenila. "Arleno" significa um radical divalente derivado de um grupo arila. "Heteroarila" é conforme definido para arila onde um ou mais dos elementos no anel são um heteroátomo.
 30 Por exemplo, heteroarila inclui piridila, indolila, indazolila, quinoxalinila, quinolinila, benzofuranila, benzopiranila, benzotiopiranila, benzo[1,3]dioxola, imidazolila, benzo-imidazolila, pirimidinila, furanila, oxazolila, isoxazolila, tria-

zolila, tetrazolila, pirazolila, tienila etc. "C₆₋₁₀arilC₀₋₄alquila" significa uma arila conforme descrito acima conectada via um agrupamento alquilenos. Por exemplo, C₆₋₁₀arilC₀₋₄alquila inclui fenetila, benzila etc.

"Cicloalquila" significa um conjunto de anel monocíclico, bicíclico fundido ou policíclico ligado em ponte, saturado ou parcialmente insaturado contendo o número indicado de átomos no anel. Por exemplo, C₃₋₁₀cicloalquila inclui ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, etc. "Heterocicloalquila" significa cicloalquila, conforme definido no presente pedido, contanto que um ou mais dos carbonos indicados no anel, sejam substituídos por uma porção selecionada de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- ou -S(O)₂-, em que R é hidrogênio, C₁₋₄alquila ou um grupo de proteção de nitrogênio. Por exemplo, C₃₋₈heterocicloalquila, conforme usado no presente pedido para descrever compostos da invenção, inclui morfolino, pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ila, etc.

"Halogênio" (ou halo) representa, de preferência, cloro ou flúor, mas pode também ser bromo ou iodo.

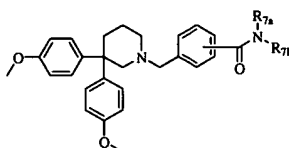
O termo "modular", com relação a um receptor de LXR, se refere à regulação do receptor LXR e suas atividades biológicas associadas à via de LXR (por exemplo, regulação de transcrição de um gene alvo). Modulação do receptor LXR pode ser super-regulação (isto é, agonização, ativação ou estimulação) ou sub-regulação (isto é, antagonização, inibição ou supressão). O modo de ação de um modulador de LXR pode ser direto, por exemplo, através de ligação ao receptor LXR como um ligante. A modulação também pode ser indireta, por exemplo, através de ligação a e/ou modificação de outra molécula a qual, de outro modo, se liga a e ativa o receptor LXR ou através de estimulação da geração de um ligante LXR endógeno. Assim, modulação de LXR inclui uma alteração nas bioatividades de um ligante agonista de LXR (isto é, sua atividade na ligação a e/ou ativação de um receptor LXR) ou uma alteração no nível celular do ligante.

"Tratar", "tratando" e "tratamento" se referem a um método de alívio ou eliminação de uma doença e/ou seus sintomas pertinentes.

DESCRIÇÃO DAS MODALIDADES PREFERIDAS

A presente invenção proporciona compostos, composições e métodos para o tratamento de doenças na qual modulação de atividade de LXR pode prevenir, inibir ou aliviar a patologia e/ou sintomatologia das doenças, método o qual compreende administração, ao animal, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I.

Em uma modalidade, com relação aos compostos de Fórmula I, são compostos de Fórmula Ia:



na qual R_{7a} é selecionado de C_{1-6} alquila, ciano- C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila hidróxi-substituída, $-XOR_{10}$, $-XNR_{10}C(O)OR_{11}$, C_{6-12} aril- C_{0-4} alquila e C_{5-10} heteroaril- C_{0-4} alquila; em que X é selecionado de uma ligação e C_{1-4} alquileno; R_{10} é selecionado de hidrogênio e C_{1-6} alquila; e R_{11} é selecionado de hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{6-12} aril- C_{0-4} alquila e C_{5-10} heteroaril- C_{0-4} alquila;

R_{7b} é selecionado de hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila ciano-substituída, C_{2-6} alquenila e C_{1-6} alquila hidróxi-substituída;

ou R_{7a} e R_{7b} , junto com o átomo de nitrogênio ao qual R_{7a} e R_{7b} estão presos, formam C_{3-8} heterocicloalquila ou C_{5-10} heteroarila;

em que qualquer heteroarila ou heterocicloalquila de R_{7a} ou a combinação de R_{7a} e R_{7b} é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de C_{1-6} alquila, C_{1-6} alquila halo-substituída, C_{1-6} alcóxi halo-substituído, $-XC(O)NR_{10}R_{11}$, $-XC(O)OR_{11}$, $-XOR_{10}$, $-XR_{11}$, $-XNR_{10}C(O)OR_{11}$, $-XC(O)R_{12}$ e $-XR_{12}$; em que X é selecionado de uma ligação e C_{1-4} alquileno; R_{10} é selecionado de hidrogênio e C_{1-6} alquila; R_{11} é selecionado de hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{6-12} aril- C_{0-4} alquila e C_{5-10} heteroaril- C_{0-4} alquila; e R_{12} é selecionado de C_{6-12} aril- C_{0-4} alquila e C_{5-10} heteroaril- C_{0-4} alquila;

em que qualquer arila ou heteroarila de R_{12} ou qualquer substituinte heteroarila ou arila da combinação de R_{7a} e R_{7b} é opcional e independentemente substituído por 1 a 3 radicais independentemente selecionados

de halo, nitro, ciano, hidróxi, C₁₋₆alquila hidróxi-substituída, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆alquila halo-substituída e C₁₋₆alcóxi halo-substituído;

e qualquer alquilenos de R_{7a} ou a combinação de R_{7a} e R_{7b} é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de hidróxi, halo e C₁₋₆alquila.

Em outra modalidade, R_{7a} é selecionado de hidrogênio, metila, fenetila, benzila, fenila, fenil-propila, piridinil-metila, piridinil-etila, ciano-etila, ciano-metila, pirrolidinila, metóxi-etila, t-butóxi-carbonil-amino-etila e hidróxi-etila; em que qualquer arila ou heteroarila de R_{7a} é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de metila e metóxi e qualquer alquilenos é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de hidróxi, metila e nitro.

Em outra modalidade, R_{7b} é selecionado de hidrogênio, metila, ciano-etila, etila, propila, propenila e hidróxi-etila.

Em outra modalidade, R_{7a} e R_{7b}, junto com o átomo de nitrogênio ao qual R_{7a} e R_{7b} são presos, formam um grupo selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, oxo-piperidinila, 2,5-dihidro-pirrol-1-ila, 3,6-dihidro-2H-piridin-1-ila, azepan-1-ila, 2,3-dihidro-indol-1-ila, 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ila, tiazolidin-3-ila e [1,4]diazepan-1-ila; em que qualquer heterocicloalquila ou heteroarila da combinação de R_{7a} e R_{7b} é opcionalmente substituída por 1 to 2 radicais independentemente selecionados de metila, metóxi, nitro, carbóxi, hidróxi, hidróxi-metila, isopropil-amino-carbonil-metila, metóxi-carbonila, amino-carbonila, etóxi-carbonila, t-butóxi-carbonil-amino, metóxi-metila, metóxi-etila, fenila, 1-fenetila, benzila, dietil-amino-carbonila, furanil-carbonila, trifluorometila, tetrahidro-furan-2-carbonila; e qualquer substituinte fenila ou benzila da combinação de R_{7a} e R_{7b} é ainda opcionalmente substituído por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de cloro, metila, trifluorometila e metóxi.

Compostos preferidos de Fórmula I são detalhados nos Exemplos e Tabelas, *infra*.

FARMACOLOGIA E UTILIDADE

Os compostos da invenção modulam a atividade de LXR_s e,

como tal, são úteis para o tratamento de doenças ou distúrbios nos quais LXR_s contribuem para a patologia e/ou sintomatologia da doença. A presente invenção ainda proporciona compostos da invenção para uso na preparação de medicamentos para o tratamento de doenças ou distúrbios nos quais LXR_s contribuem para a patologia e/ou sintomatologia da doença. Doenças ou condições mediadas por LXR incluem inflamação, doença cardiovascular, incluindo aterosclerose, arteriosclerose, hipercolesterolemia, hiperlipidemia e distúrbios da homeostase de glicose, incluindo resistência à insulina, diabetes do tipo II e obesidade.

10 O metabolismo de lipoproteína é um processo dinâmico compreendido da produção de partículas ricas em triglicerídeo e colesterol a partir do fígado como lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), modificação dessas partículas de lipoproteína dentro do plasma (VLDL para lipoproteína de densidade intermediária (IDL) para lipoproteína de baixa densidade (LDL)) e a eliminação das partículas do plasma, novamente pelo fígado. Esse processo proporciona o transporte de triglicerídeos e colesterol livre para as células do corpo. Transporte reverso de colesterol é o mecanismo proposto pelo qual colesterol em excesso é retornado para o fígado a partir de tecido extra-hepático.

20 O processo é realizado através do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL). Uma combinação de produção de lipoproteína (VLDL, HDL) do fígado, modificação de partículas (todas) dentro do plasma e subsequente eliminação de volta ao fígado, soma para a concentração de colesterol em estado uniforme no plasma. Os compostos da presente invenção aumentam o transporte reverso de colesterol através de aumento do efluxo de colesterol das artérias. A presente invenção inclui o uso de compostos da presente invenção para a preparação de um medicamento para aumento do transporte reverso de colesterol. Adicionalmente, a presente invenção proporciona compostos para inibição da absorção de colesterol e o uso de compostos da presente invenção para a preparação de um medicamento para inibição da absorção líquida de colesterol.

Os compostos da presente invenção também podem ser úteis

para a prevenção ou tratamento de inflamação e doenças neurodegenerativas ou distúrbios neurológicos. Conseqüentemente, a presente invenção também proporciona um método para prevenção ou tratamento de inflamação e um método para prevenção ou tratamento de doenças neurodegenerativas ou distúrbios neurológicos, particularmente doenças ou distúrbios neurodegenerativos caracterizados por degeneração neuronal, lesão neuronal ou plasticidade deficiente ou inflamação no CNS. Doenças ou condições particulares que são caracterizadas por degeneração neuronal, inflamação, anormalidades de colesterol e lipídio no cérebro e, assim, se beneficiam do crescimento e/ou reparo de neurônios incluem derrame, mal de Alzheimer, demências fronto-temporais (tauopatias), neuropatia periférica, mal de Parkinson, demência com corpos de Lewy, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica e esclerose múltipla e doença de Niemann-Pick. Doenças ou condições que são caracterizadas por degeneração neuronal e/ou plasticidade deficiente incluem distúrbios psiquiátricos, tais como esquizofrenia e depressão. Doenças ou condições particulares que são caracterizadas por lesão neuronal incluem aquelas condições associadas à lesão no cérebro e/ou coluna espinhal, incluindo trauma. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser usados para tratar ou prevenir várias doenças com um componente inflamatório, tais como artrite reumatóide, osteoartrite, psoríase, asma etc.

Agonistas de LXR melhoram a tolerância à glicose e intensificam a expressão de glut4 (Pedido de Patente Provisório 60/436,112, depositado em 23/12/2002; Pedido de Patente U.S. 10/745,334, depositado em 22/12/2003). Há uma regulação coordenada de genes envolvidos no metabolismo de glicose no fígado e tecido adiposo. No fígado, agonistas de LXR inibem a expressão de vários genes que são importantes para gliconeogênese hepática, por exemplo, expressão de PGC-1 α , carbóxi-quínase de fosfoenolpiruvato (PEPCK) e glicose-6-fosfato. Inibição desses genes de gliconeogênese é acompanhada por uma indução na expressão de glicoquinase, a qual promove a utilização de glicose hepática. Também, descobriu-se que os níveis de mRNA de glut4 eram super-regulados por agonistas de LXR em

tecido adiposo e que a captação de glicose em adipócitos 3T3-L1 foi intensificada *in vitro*.

De acordo com essas novas descobertas, a presente invenção proporciona métodos para intensificação de expressão de glut4 em células em um indivíduo através de administração de um composto da invenção ao indivíduo. A presente invenção também proporciona métodos para tratamento de diabetes mellitus e distúrbios relacionados, tais como obesidade ou hiperglicemia, através de administração, a um indivíduo, de uma quantidade eficaz de um composto da invenção para aliviar os sintomas da doença. Por exemplo, diabetes do tipo II é passível de tratamento com métodos da presente invenção. Através de intensificação da sensibilidade à insulina e captação de glicose pelas células, a administração com um composto da invenção também pode ser usada para tratar outras doenças caracterizadas por disfunção de insulina (por exemplo, resistência, inatividade ou deficiência) e/ou transporte insuficiente de glicose às células.

Compostos da presente invenção também regulam os níveis de expressão de uma série de genes que exercem papéis importantes na gliconeogênese hepática. Conseqüentemente, a presente invenção ainda proporciona métodos para redução de gliconeogênese em um indivíduo através de modulação da expressão de tais genes (por exemplo, PGC-1 e PEPCK).

No pâncreas, ativação de LXR estimula a secreção de insulina via modulação de glicose e metabolismo de lipídio em células β pancreáticas, sugerindo outro mecanismo para os efeitos antidiabéticos do LXR. Moduladores de LXR podem, assim, também ser usados para regular a tolerância à glicose através de intensificação da secreção de insulina do pâncreas.

De acordo com o precedente, a presente invenção ainda proporciona um método para prevenção ou tratamento de qualquer uma das doenças ou distúrbios descritos acima em um indivíduo que precisa de tal tratamento, método o qual compreende administração, ao referido indivíduo, de uma quantidade terapeuticamente eficaz (veja "*Administração e Composições Farmacêuticas*", *infra*) de um composto de Fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Para qualquer um dos usos acima, a

dosagem requerida variará, dependendo do modo de administração, da condição que está sendo tratada em particular e do efeito desejado.

ADMINISTRAÇÃO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

- Em geral, os compostos da invenção serão administrados em
- 5 quantidades terapêuticamente eficazes via qualquer um dos modos usuais e aceitáveis conhecidos na técnica, quer unicamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos. Uma quantidade terapêuticamente eficaz pode variar amplamente, dependendo da gravidade da doença, da idade e saúde relativa do indivíduo, da potência do composto usado e outros fatores.
- 10 Em geral, resultados satisfatórios são indicados como sendo obtidos sistemicamente em dosagens diárias de cerca de 0,03 a 2,5 mg/kg por peso corporal. Uma dosagem diária indicada em um mamífero maior, por exemplo, seres humanos, está na faixa de cerca de 0,5 mg a cerca de 100 mg, convenientemente administrada, por exemplo, em doses divididas de até quatro
- 15 vezes ao dia ou na forma retardada. Formas de dosagem unitária adequadas para administração oral compreendem aproximadamente 1 a 50 mg de ingrediente ativo.

- Compostos da invenção podem ser administrados como composições farmacêuticas através de qualquer via convencional, em particular
- 20 enteralmente, por exemplo, oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos ou cápsulas, ou parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções ou suspensões injetáveis, topicamente, por exemplo, na forma de loções, géis, pomadas ou cremes, ou em uma forma nasal ou supositório ou em formas inaladas. Composições farmacêuticas compreendendo um composto da presente invenção na forma livre ou em uma forma de sal farmacêuticamente
- 25 aceitável em associação com pelo menos um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável podem ser fabricados de uma maneira convencional através de métodos de mistura, granulação ou revestimento. Por exemplo, composições orais podem ser comprimidos ou cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente ativo junto com a) diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina; b) lubrificantes, por
- 30 exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seu sal de magnésio ou cálcio e/ou

polietileno glicol; para comprimidos também c) aglutinantes, por exemplo, aluminossilicato de magnésio, pasta de amido, gelatina, tragacanta, metilcelulose, carbóximetilcelulose de sódio e/ou polivinilpirrolidona; se desejado d) desintegrantes, por exemplo, amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio ou misturas efervescentes; e/ou e) absorventes, colorantes, flavorizantes e adoçantes. Composições injetáveis podem ser soluções ou suspensões isotônicas aquosas e supositórios podem ser preparados a partir de emulsões ou suspensões graxas. As composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, de estabilização, umidecimento ou emulsificação, promotores de solução, sais para regulação da pressão osmótica e/ou tampões. Além disso, eles também podem conter outras substâncias terapeuticamente valiosas. Formulações adequadas para aplicações transdérmicas incluem uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção com um veículo. Um veículo pode incluir solventes farmacologicamente aceitáveis absorvíveis para auxiliar na passagem através da pele do hospedeiro. Por exemplo, dispositivos transdérmicos estão na forma de uma bandagem compreendendo um elemento de suporte, um reservatório contendo o composto opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira para controle de taxa para distribuir o composto à pele do hospedeiro em uma taxa controlada e predeterminada durante um período prolongado de tempo e meios para prender o dispositivo à pele. Formulações transdérmicas de matriz também podem ser usadas. Formulações adequadas para aplicação tópica, por exemplo, à pele e aos olhos são, de preferência, soluções aquosas, pomadas, cremes ou géis bem conhecidos na técnica. Esses podem conter solubilizantes, estabilizantes, agentes para intensificação de tonicidade, tampões e conservantes.

Compostos da invenção podem ser administrados em quantidades terapeuticamente eficazes em combinação com um ou mais agentes terapêuticos (combinações farmacêuticas). Por exemplo, efeitos sinérgicos podem ocorrer com outras substâncias usadas no tratamento de doenças cardiovasculares, inflamatórias e/ou neurodegenerativas. Exemplos de tais compostos incluem fibratos, TZDs, metformina, etc. Onde os compostos

da invenção são administrados em conjunto com outras terapias, as dosagens dos compostos co-administrados, naturalmente, variarão, dependendo do tipo de co-fármaco empregado, do fármaco específico empregado, da condição que está sendo tratada e assim por diante.

5 A invenção também proporciona combinações farmacêuticas, por exemplo, um kit, compreendendo a) um primeiro agente o qual é um composto da invenção conforme descrito aqui, na forma livre ou em uma forma de sal farmaceuticamente aceitável e b) pelo menos um co-agente. O kit pode incluir instruções para sua administração.

10 Os termos "co-administração" ou "administração combinada" ou semelhante, conforme utilizado aqui, se destinam a abranger a administração dos agentes terapêuticos selecionados a um único paciente e se destinam a incluir regimes de tratamento nos quais os agentes não são necessariamente administrados através da mesma via de administração ou ao mesmo tempo.

15 O termo "combinação farmacêutica", conforme usado aqui, significa um produto que resulta da mistura ou combinação de mais de um ingrediente ativo e inclui combinações fixas e não fixas dos ingredientes ativos. O termo "combinação fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um composto de Fórmula I e um co-agente, são ambos administrados a um paciente simultaneamente na forma de uma única entidade ou dosagem. O termo "combinação não fixa" significa que os ingredientes ativos, por exemplo, um composto de Fórmula I e um co-agente, são ambos administrados a um paciente como entidades distintas, quer simultaneamente, concorrentemente ou seqüencialmente sem limites de tempo específicos, em que tal administração proporciona níveis terapeuticamente eficazes dos 2 compostos no corpo do paciente. O último também se aplica a uma terapia de coquetel, por exemplo, a administração de 3 ou mais ingredientes ativos.

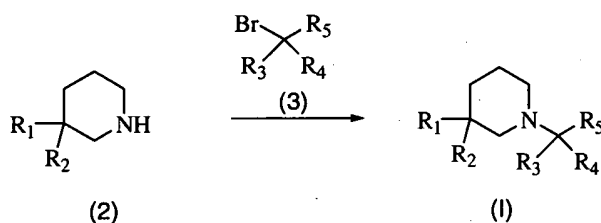
PROCESSOS PARA FABRICAÇÃO DE COMPOSTOS DA INVENÇÃO

30 A presente invenção também inclui processos para a preparação de compostos da invenção. Nas reações descritas, pode ser necessário proteger grupos funcionais reativos, por exemplo, grupos hidróxi, amino, imi-

no, tio ou carbóxi, onde esses são desejados no produto final, a fim de evitar sua participação indesejada nas reações. Grupos de proteção convencionais podem ser usados de acordo com a prática padrão, por exemplo, veja T.W. Greene e P. G. M. Wuts em "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

Compostos de Fórmula I podem ser preparados procedendo conforme no Esquema de Reação I a seguir:

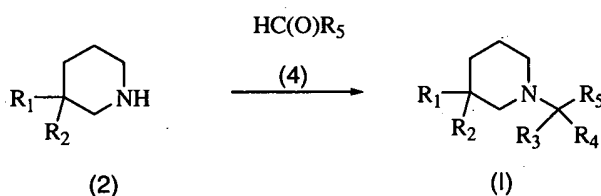
ESQUEMA DE REAÇÃO I



no qual R₁, R₂, R₃, R₄ e R₅ são conforme definido no Sumário da Invenção. Compostos de Fórmula I são preparados através de reação de um composto de Fórmula 2 com um composto de Fórmula 3 na presença de um solvente adequado (por exemplo, ACN e semelhantes) e uma base adequada (por exemplo, CsCO₃ e semelhantes). A reação é realizada na faixa de temperatura de cerca de 5 a cerca de 30°C e leva 20 horas para terminar.

Compostos de Fórmula I, na qual R₃ e R₄ são ambos hidrogênio, podem ser preparados procedendo conforme no Esquema de Reação II a seguir:

ESQUEMA DE REAÇÃO II



no qual R₁, R₂ e R₅ são conforme definido no Sumário da Invenção. Compostos de Fórmula I são preparados através de reação de um composto de Fórmula 2 com um composto de Fórmula 4 na presença de um solvente adequado (por exemplo, CH₂Cl₂ e semelhantes) e um agente de redução adequado (por exemplo, NABH(OAc)₃ e semelhantes). A reação é realizada na faixa de temperatura de cerca de 5 a cerca de 30°C e leva 20

horas para terminar.

PROCESSOS ADICIONAIS PARA FABRICAÇÃO DOS COMPOSTOS DA INVENÇÃO

Um composto da invenção pode ser preparado como um sal de
5 adição de ácido farmaceuticamente aceitável através de reação da forma de
base livre do composto com um ácido orgânico ou inorgânico farmaceutica-
mente aceitável. Alternativamente, um sal de adição de base farmaceutica-
mente aceitável de um composto da invenção pode ser preparado através
de reação da forma de ácido livre do composto com uma base orgânica ou
10 inorgânica farmaceuticamente aceitável. Alternativamente, as formas de sal
dos compostos da invenção podem ser preparadas usando sais dos materi-
ais de partida ou intermediários.

As formas de ácido livre ou base livre dos compostos da inven-
ção podem ser preparadas a partir do sal de adição de base ou sal de adi-
15 ção de ácido correspondente, respectivamente. Por exemplo, um composto
da invenção em uma forma de sal de adição de ácido pode ser convertido à
base livre correspondente através de tratamento com uma base adequada
(por exemplo, solução de hidróxido de amônio, hidróxido de sódio e seme-
lhantes). Um composto da invenção em uma forma de sal de adição de base
20 pode ser convertido ao ácido livre correspondente através de tratamento
com um ácido adequado (por exemplo, ácido clorídrico etc.).

Compostos da invenção na forma não oxidada podem ser pre-
parados a partir de N-óxidos de compostos da invenção através de trata-
mento com um agente de redução (por exemplo, enxofre, dióxido de enxofre,
25 trifenil fosfina, borohidreto de lítio, borohidreto de sódio, tricloreto, tribrometo
de fósforo ou semelhante) em um solvente orgânico inerte adequado (por
exemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano aquoso ou semelhante) a 0 a 80 °C.

Derivados de pró-fármaco dos compostos da invenção podem
ser preparados através de métodos conhecidos por aqueles habilitados na
30 técnica (por exemplo, para detalhes adicionais, veja Saulnier e outros,
(1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, página 1985).
Por exemplo, pró-fármacos apropriados podem ser preparados através de

reação de um composto não-derivado da invenção com um agente de carbamilação adequado (por exemplo, 1,1-acilóxiálquilcarbanocloridato, carbonato de para-nitrofenila ou semelhante).

Derivados protegidos dos compostos da invenção podem ser
5 feitos através de meios conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Uma descrição detalhada de técnicas aplicáveis à criação de grupos de proteção e sua remoção pode ser encontrada em T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª edição, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

Compostos da presente invenção podem ser convenientemente
10 preparados ou formados, durante o processo da invenção, como solvatos (por exemplo, hidratos). Hidratos de compostos da presente invenção podem ser, convenientemente, preparados através de recristalização a partir de uma mistura de solvente aquoso/orgânico usando solventes orgânicos tais como dioxina, tetrahidrofurano ou metanol.

15 Compostos da invenção podem ser preparados como seus estereoisômeros individuais através de reação de uma mistura racêmica do composto com um agente de decomposição opticamente ativo para formar um par de compostos diastereoisoméricos, separação dos diastereômeros e recuperação dos enantiômeros opticamente puros. Embora a decomposição
20 de enantiômeros possa ser realizada usando derivados diastereoméricos covalentes dos compostos da invenção, complexos dissociáveis são preferidos (por exemplo, sais diastereoméricos cristalinos). Diastereômeros têm propriedades físicas distintas (por exemplo, pontos de fusão, pontos de ebulição, solubilidades, reatividade etc.) e podem ser prontamente separados
25 tirando vantagem dessas dissimilaridades. Os diastereômeros podem ser separados através de cromatografia ou, de preferência, através de técnicas de separação/decomposição baseado nas diferenças de solubilidade. O enantiômero opticamente puro é, então, recuperado, junto com o agente de decomposição, através de qualquer meio prático que não resulte em racemização.
30 Decomposição da mistura racêmica pode ser realizada usando HPLC quiral. Uma descrição mais detalhada de técnicas aplicáveis à decomposição de estereoisômeros de compostos a partir de sua mistura racêmica pode

ser encontrada em Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

Em resumo, os compostos de Fórmula I podem ser feitos através de um processo o qual envolve:

- 5 (a) aquele do esquema de reação I ou II; e
- (b) opcionalmente, conversão de um composto da invenção em um sal farmaceuticamente aceitável;
- (c) opcionalmente, conversão de uma forma de sal de um composto da invenção a uma forma de não-sal;
- 10 (d) opcionalmente, conversão de uma forma não oxidada de um composto da invenção em um N-óxido farmaceuticamente aceitável;
- (e) opcionalmente, conversão de uma forma de N-óxido de um composto da invenção em sua forma não oxidada;
- (f) opcionalmente, conversão de um isômero individual de um
- 15 composto da invenção a partir de uma mistura de isômeros;
- (g) opcionalmente, conversão de um composto não-derivatizado da invenção em um derivado de pró-fármaco farmaceuticamente aceitável; e
- (h) opcionalmente, conversão de um derivado de pró-fármaco de um composto da invenção em sua forma não-derivatizada.

20 Na medida em que a produção dos materiais de partida não é particularmente descrita, os compostos são conhecidos ou podem ser preparados analogamente a métodos conhecidos na técnica ou conforme divulgado nos Exemplos aqui depois.

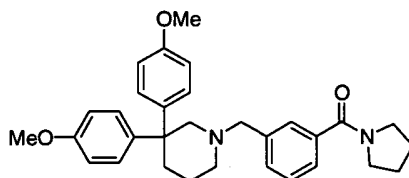
25 Aqueles versados na técnica apreciarão que as transformações acima são apenas representativas de métodos para preparação dos compostos da presente invenção e que outros métodos bem conhecidos podem ser similarmente usados.

EXEMPLOS

30 A presente invenção é ainda exemplificada, mas não limitada, através dos exemplos a seguir que ilustram o preparação de compostos de Fórmula I de acordo com a invenção.

EXEMPLO 1

{3-[3,3-BIS-(4-METÓXI-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-FENIL}-PIRROLIDIN-1-IL-METANONA



A uma suspensão de magnésio (325 mmoles) em THF (120 mL) a 25°C sob uma atmosfera de nitrogênio, é adicionada uma solução de 4-bromoanisola (296 mmoles) em THF (60 mL) durante 10 minutos. A mistura resultante é agitada a 50°C durante 4 horas e é deixada esfriar para 25°C. À mistura é adicionada uma solução de *N*-benzil-3-piperidona (159 mmoles) em THF (50 mL). A reação é agitada a 25°C durante 10 horas. A mistura de reação é vertida lentamente sobre água gelada (100 mL) e a camada aquosa é lavada com EtOAc (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas são secas (MgSO₄) e concentradas. O resíduo bruto é purificado através de cromatografia instantânea com hexanos/EtOAc (3:1) a fim de proporcionar 1-benzil-3-(4-metóxi-fenil)-piperidin-3-ol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,35–7,21 (m, 5H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,93 (br s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 2,91 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 2,73 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,29 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,09–1,82 (m, 2H), 1,81–1,61 (m, 3H), LCMS: (ES⁺) 298,2 (M+1).

Uma solução de 1-benzil-3-(4-metóxi-fenil)-piperidin-3-ol (6,66 mmoles) em CH₂Cl₂ (50 mL) é tratada com anisola (15,9 mmoles), seguido pela adição, aos poucos (altamente exotérmica), de AlCl₃ (15,9 mmoles). A mistura de reação é aquecida sob refluxo durante 2 horas. A mistura é deixada esfriar para a temperatura ambiente e é lentamente vertida em uma mistura de gelo triturado (10 mL) e NH₄OH aquoso a 30% (40 mL). A mistura é agitada vigorosamente durante 20 minutos e é, então, filtrada através de celite. A torta de celite é lavada com CH₂Cl₂ (50 mL). A camada orgânica é separada, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. O resíduo bruto é purificado através de cromatografia instantânea com Hex/EtOAc (1:1) para proporcionar 1-benzil-3,3-bis-(4-metóxi-fenil)-piperidina: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41–7,23 (m, 5H), 7,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 3,79 (s,

6H), 2,84 (br s, 2H), 2,49 (br s, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), LCMS: (ES⁺) 388,2 (M+1).

Uma solução de 1-benzil-3,3-bis-(4-metóxi-fenil)-piperidina (2,8 mmoles) em MeOH/EtOAc a 3:1 (40 mL) em uma garrafa de pressão de Parr é tratada com Pd/C. A mistura de reação é agitada a 274,80 Kpa (40 psi) de H₂ durante 12 horas. A reação é filtrada através de celite e lavada com EtOAc. O filtrado é concentrado para proporcionar 3,3-bis-(4-metóxi-fenil)-piperidina: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7,04 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 3,96 (s, 6H), 3,89 (br s, 2H), 3,43 (br s, 2H), 2,61 (br s, 2H), 2,03 (br s, 2H), LCMS: (ES⁺) 298,4 (M+1).

Uma solução de 3,3-bis-(4-metóxi-fenil)-piperidina (5,38 mmoles) em CH₂Cl₂ (15 mL) é tratada com 3-formilbenzoato de metila (6,46 mmoles) e NaBH(OAc)₃ (8,1 mmoles). A mistura de reação é agitada a 25°C durante 12 horas e diluída com H₂O (15 mL). A camada orgânica é seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. O resíduo bruto é purificado através de cromatografia instantânea em Hex/EtOAc (2:1) para proporcionar metil éster de ácido 3-[3,3-bis-(4-metóxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benzóico: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (br s, 1H), 7,88 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 6,7 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), 3,47 (s, 2H), 2,72 (br s, 2H), 2,40 (br s, 2H), 2,15 (br m, 2H), 1,55–1,42 (m, 2H), LCMS: (ES⁺) 446,2 (M+1).

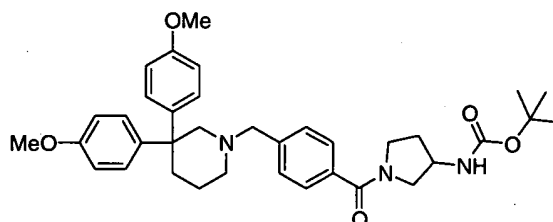
Uma solução de metil éster de ácido 3-[3,3-bis-(4-metóxi-fenil)-piperidin-ilmetil]-benzóico (5,36 mmoles) em 20 mL de THF/MeOH/H₂O a 3:2:1 é tratada com LiOH a 3N (16,1 mmoles). A mistura de reação é agitada durante 5 horas e extraída com CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos são concentrados para proporcionar 3-[3,3-bis-(4-metóxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benzoato de lítio. LCMS: (ES⁺) 432,2 (M+1).

Uma solução de 3-[3,3-bis-(4-metóxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benzoato de lítio (0,174 mmol) em DMSO (2 mL) é tratada sequencialmente com pirrolidina (0,174 mmol), DIEA (0,174 mmol) e HATU (0,174 mmol). A mistura de reação é agitada a 25°C durante 12 horas, filtrada e purificada através de LC/MS preparativa (MeCN/H₂O a 20–100%) para proporcionar 3-

[3,3-bis-(4-metóxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-fenil}-pirrolidin-1-metanona: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (s, 1H), 7,62–7,45 (m, 3H), 6,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8$ Hz, 4H), 6,73 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,54 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 12,8$, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,65–3,49 (m, 3H), 3,42 (br m, 2H), 3,32 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,02 (br m, 1H), 2,65 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,21–1,84 (m, 7H), LCMS: (ES^+) 485,2 (M+1).

EXEMPLO 2

10 TERC-BUTIL ÉSTER DE ÁCIDO (1-{4-[3,3-BIS-(4-METÓXI-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-BENZOIL}-PIRROLIDIN-3-IL)-CARBÂMICO



Uma solução de 3,3-bis-(4-metóxi-fenil)-piperidina (22,9 mmoles) em CH_2Cl_2 (50 mL) é tratada com 4-formilbenzoato de metila (27,5 mmoles) e $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (34,3 mmoles). A mistura de reação é agitada a 25 °C durante 12 horas e diluída com H_2O (50 mL). A camada orgânica é seca (MgSO_4), filtrada e concentrada. O resíduo bruto é purificado através de cromatografia instantânea em Hex/EtOAc (2:1) para proporcionar metil éster de ácido 4-[3,3-bis-(4-metóxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benzóico: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,05 (d, $J = 8$ Hz, 4H), 6,71 (d, $J = 8$ Hz, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,70 (s, 6H), 3,48 (s, 2H), 2,74 (br s, 2H), 2,39 (br s, 2H), 2,19–2,11 (m, 2H), 1,55–1,47 (m, 2H), LCMS: (ES^+) 446,2 (M+1).

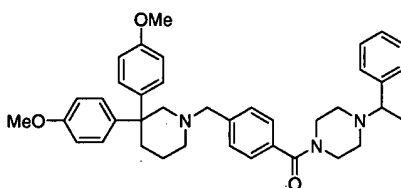
Uma solução de metil éster de ácido 4-[3,3-bis-(4-metóxi-fenil)-piperidinil-metil]-benzóico (22,9 mmol) em 50 mL de THF/MeOH/ H_2O a 3:2:1 é tratada com LiOH a 3N (229 mmol). A mistura de reação é agitada durante 5 horas e extraída com CH_2Cl_2 . Os extratos orgânicos são concentrados para proporcionar 4-[3,3-bis-(4-metóxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benzoato de lítio. LCMS: (ES^+) 432,2 (M+1).

Uma solução de 4-[3,3-bis-(4-metóxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-

benzoato de lítio (0,696 mmol) em DMSO (7 mL) é tratada sequencialmente com 3-(*terc*-butóxi-carbonil-amino)pirrolidina (0,766 mmol), DIEA (0,835 mmol) e HATU (0,766 mmol). A mistura de reação é agitada a 25 °C durante 12 horas, filtrada e purificada através de LC/MS preparativa (MeCN gradiente de 20–100%) para proporcionar *terc*-butil éster de ácido (1-{4-[3,3-bis-(4-metóxi-fenil)-piperidin-1-ilmetil]-benzoil}-pirrolidin-3-il)-carbâmico: ¹H RMN (400 Hz, DMSO, 330K) δ 7,54-7,44 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 4,1-3,9 (m, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,63 (bs, 1H), 3,58 (bs, 2H), 3,53 (bs, 1H), 3,32 (bs, 1H), 2,88 (bs, 2H), 2,42 (bs 2H), 2,21 (bs, 2H), 2,08 (bs, 1H), 2,0 (s, 1H), 1,85 (bs, 1H), 1,38 (bs, 2H), 1,28 (bs, 9H), LCMS: (ES⁺) 600,7 (M+1).

EXEMPLO 3

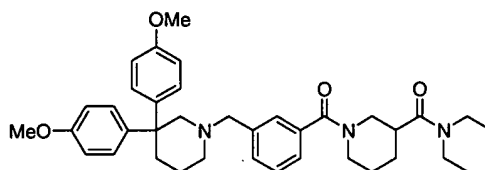
{4-[3,3-BIS-(4-METÓXI-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-FENIL}-{4-(1-FENIL-ETIL)-PIPERAZIN-1-IL}-METANONA



O composto do título é sintetizado conforme descrito no Exemplo 2: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,58-7,56 (m, 3H), 7,53 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,5-7,48 (m, 2H), 7,14-6,9 (br m, 8H), 4,5-4,4 (br m, 3H), 4,3-4,1 (bs, 2H), 3,8-3,7 (br m, 10H), 3,27 – 3,25 (bs, 2H), 3,0-2,77 (bs, 4H), 2,5-2,0 (bs, 3H), 1,9 (d, *J* = 7,2 Hz, 4H), LCMS: (ES⁺) 604,3 (M+1).

EXEMPLO 4

DIETILAMIDA DE ÁCIDO 1-{3-[3,3-BIS-(4-METÓXI-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-BENZOIL}-PIPERIDINA-3-CARBOXÍLICO

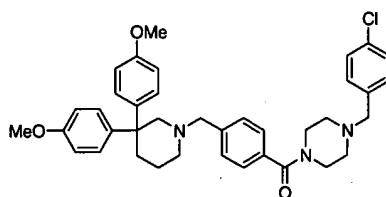


O composto do título foi sintetizado conforme descrito no Exemplo 1. ¹H RMN (400 Hz, CDCl₃) δ 7,59–7,41 (m, 4H), 7,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 3,86 (s, 6H), 3,83–3,65 (m, 2H), 3,64–3,35 (m, 4H),

3,25–2,94 (m, 4H), 2,85–2,51 (m, 4H), 2,39–2,22 (m, 2H), 2,05–1,91 (m, 4H), 1,79–1,62 (m, 2H), 1,39–1,29 (m, 2H), 1,28–1,15 (m, 2H), 1,12–0,99 (m, 2H).
LCMS: (ES⁺) 598,3 (M+1).

EXEMPLO 5

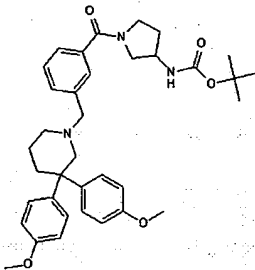
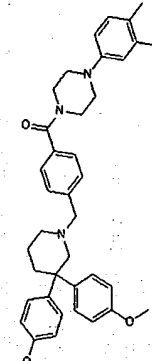
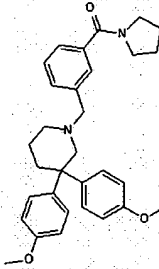
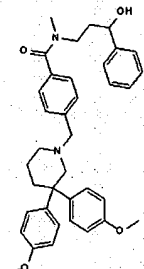
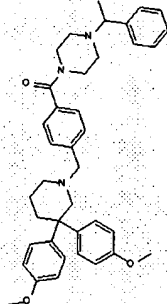
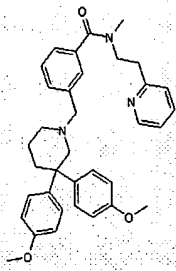
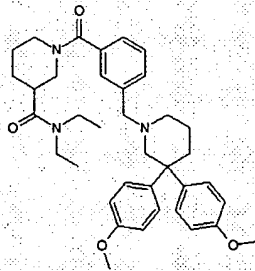
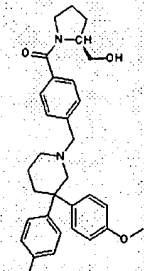
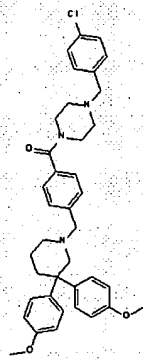
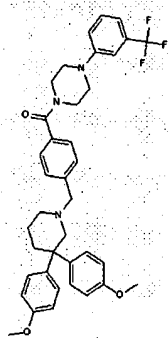
5 {4-[3,3-BIS-(4-METÓXI-FENIL)-PIPERIDIN-1-ILMETIL]-FENIL}-[4-(4-CLORO-BENZIL)-PIPERAZIN-1-IL]-METANONA

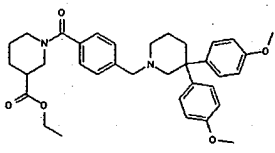
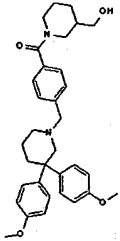
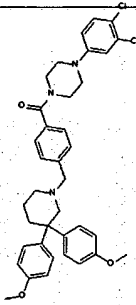
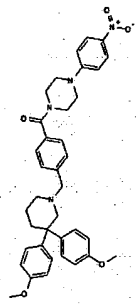
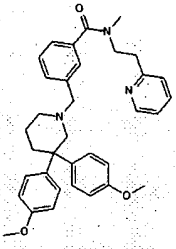
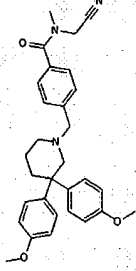
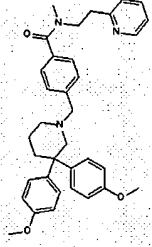
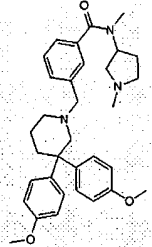
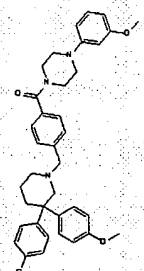
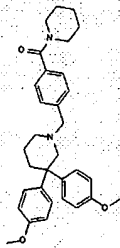


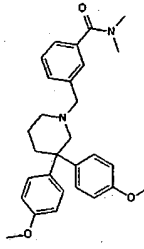
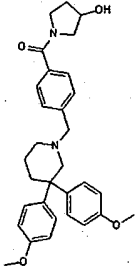
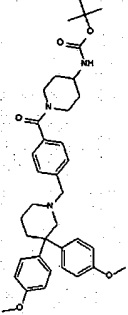
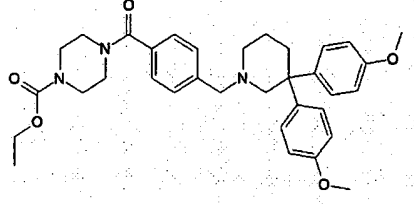
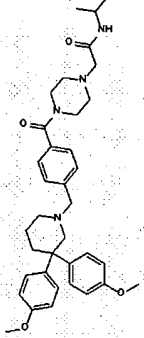
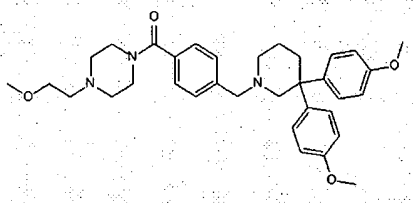
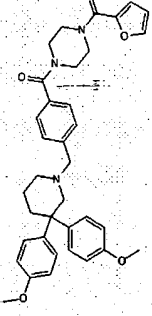
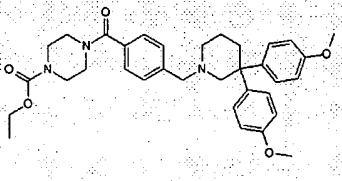
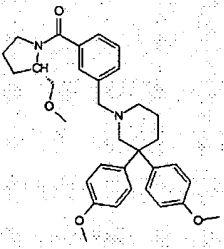
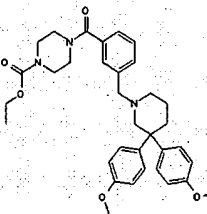
O composto do título foi sintetizado conforme descrito no Exemplo 2: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,42-7,36 (m, 4H), 7,15-6,85 (br m, 8H), 4,4 (bs, 1H), 4,39 (s, 2H),
10 3,76 (br m, 8H), 3,4– 2,9 (br m, 4H), 2,9-2,5 (br m, 2H), 2,3-1,7 (br m, 3H),
LCMS: (ES⁺) 624,2 (M+1).

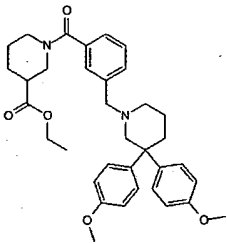
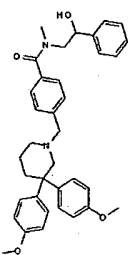
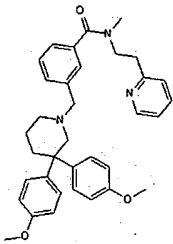
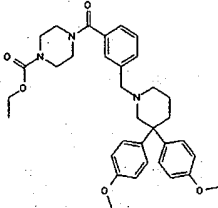
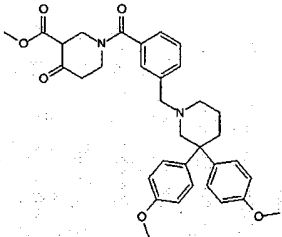
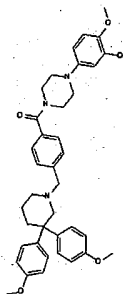
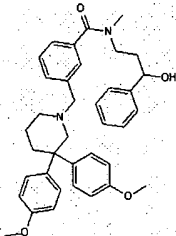
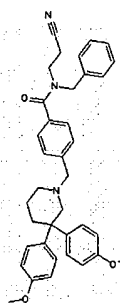
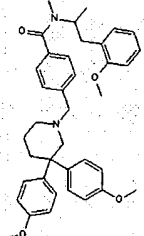
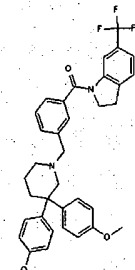
Repetindo os procedimentos descritos nos exemplos acima, usando materiais de partida apropriados, os seguintes compostos de Fórmula I, conforme identificado na Tabela 1, são obtidos.

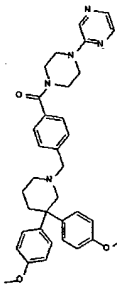
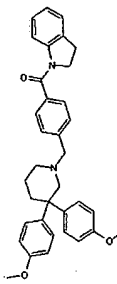
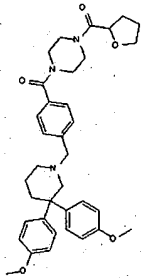
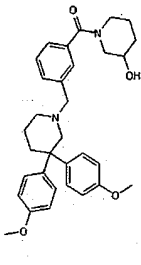
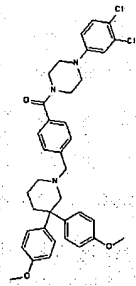
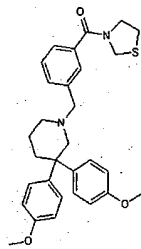
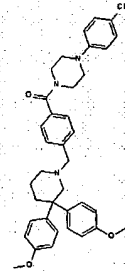
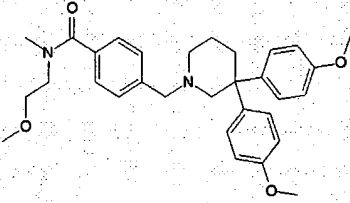
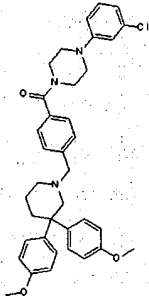
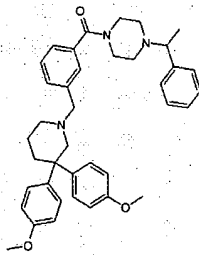
TABELA 1

Example	Compound	MS [M+1] ⁺	Example	Compound
1		600.3	6	
2		486.2	7	
3		604.3	8	
4		598.3	9	
5		624.2	10	

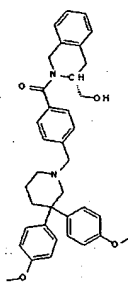
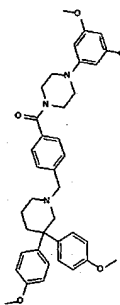
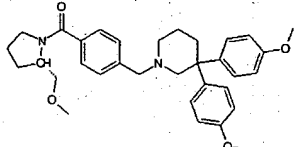
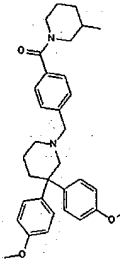
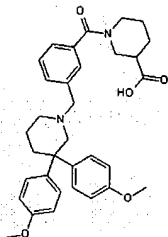
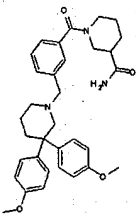
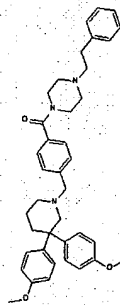
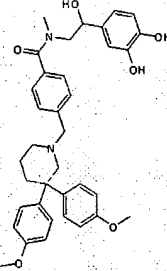
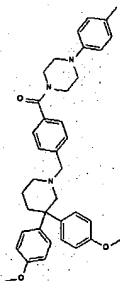
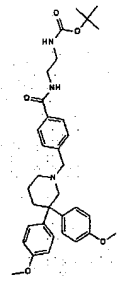
Example	Compound	MS [M+1] ⁺	Example	Compound	MS [M+1] ⁺
11		571.2	16		529.3
12		644.2	17		621.3
13		560.2	18		484.1
14		560.2	19		528.3
15		606.3	20		499.2

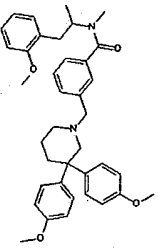
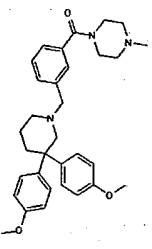
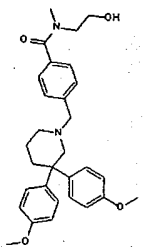
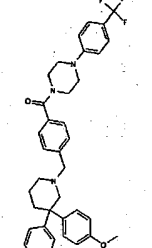
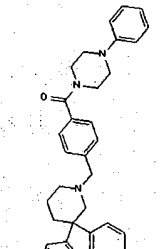
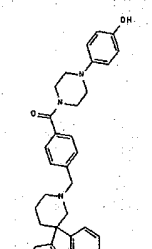
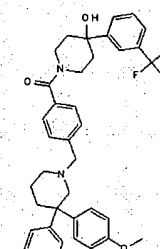
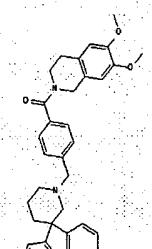
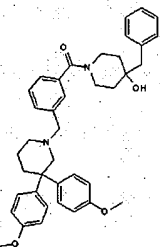
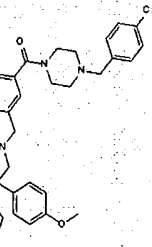
Example	Compound	MS [M+1] ⁺	Example	Compound	MS [M+1] ⁺
21		499.2	26		501.2
22		614.3	27		572.1
23		599.2	28		569.3
24		594.2	29		572.3
25		529.2	30		

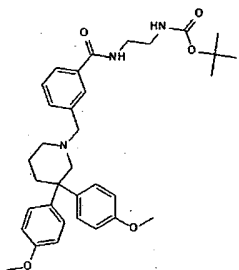
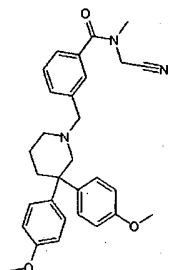
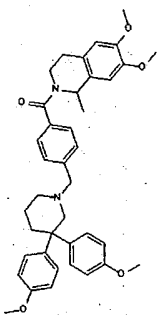
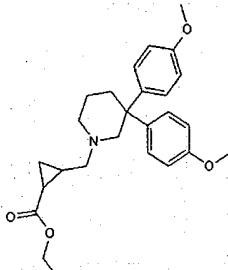
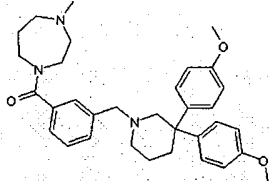
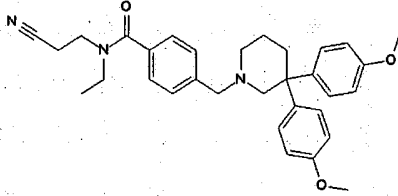
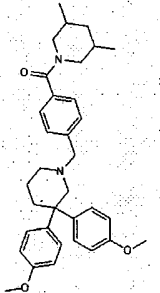
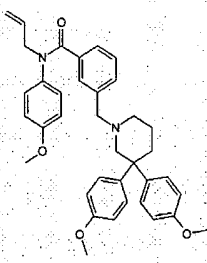
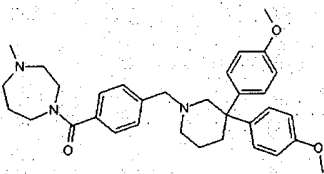
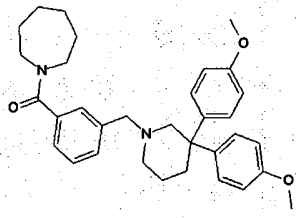
Example	Compound	MS [M+1] ⁺	Example	Compound	MS [M+1] ⁺
31		571.2	36		565.3
32		560.2	37		572.2
33		571.2	38		636.3
34		579.2	39		574.2
35		594.2	40		601.2

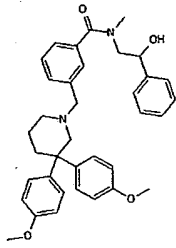
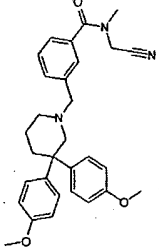
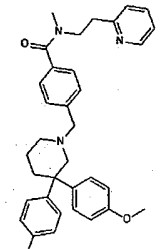
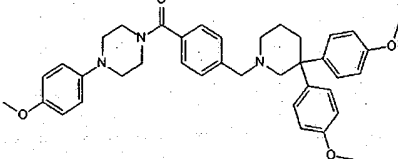
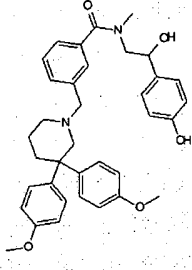
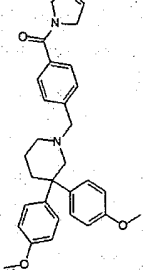
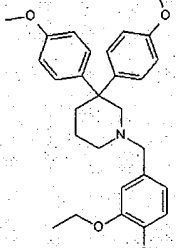
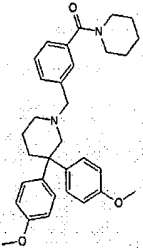
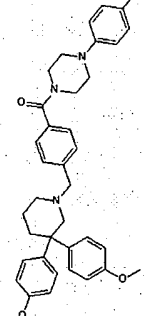
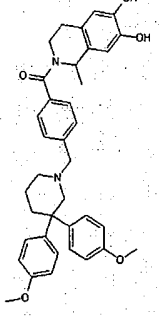
Example	Compound	MS [M+1] ⁺	Example	Compound	MS [M+1] ⁺
41		578.2	46		533.2
42		598.3	47		515.1
43		644.2	48		503.1
44		610.2	49		503.1
45		610.2	50		604.3

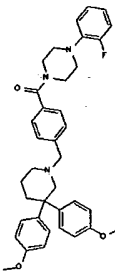
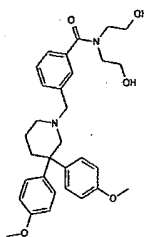
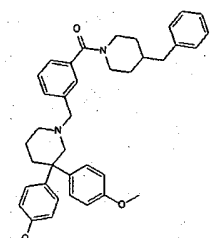
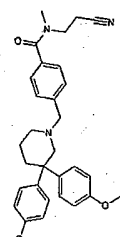
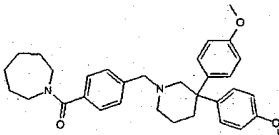
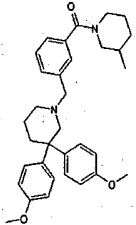
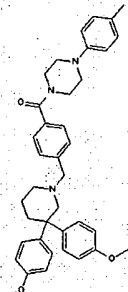
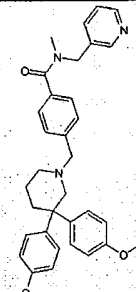
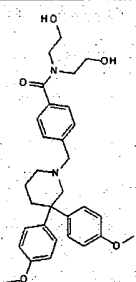
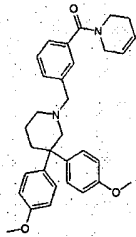
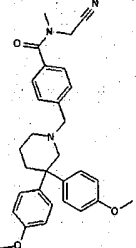
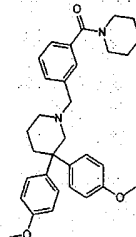
Example	Compound	MS [M+1] ⁺	Example	Compound	MS [M+1] ⁺
51	 A biphenyl system where one phenyl ring has a methoxy group at the para position and is connected at the ortho position to a piperidine ring. This piperidine ring is also connected to another phenyl ring which has an amide group (-C(=O)N-CH ₂ -Ph) attached.	589.3	56	 Similar to compound 51, but the amide nitrogen is substituted with a 1-hydroxypropan-2-yl group.	579.2
52	 A biphenyl system where one phenyl ring has a methoxy group at the para position and is connected at the ortho position to a piperidine ring. This piperidine ring is also connected to another phenyl ring which has an amide group (-C(=O)N-CH ₂ -Ph) attached.	573.3	57	 A biphenyl system where one phenyl ring has a methoxy group at the para position and is connected at the ortho position to a piperidine ring. This piperidine ring is also connected to another phenyl ring which has an amide group (-C(=O)N-CH ₂ -Ph) attached.	514.3
53	 A biphenyl system where one phenyl ring has a methoxy group at the para position and is connected at the ortho position to a piperidine ring. This piperidine ring is also connected to another phenyl ring which has an amide group (-C(=O)N-CH ₂ -Ph) attached.	610.2	58	 A biphenyl system where one phenyl ring has a methoxy group at the para position and is connected at the ortho position to a piperidine ring. This piperidine ring is also connected to another phenyl ring which has an amide group (-C(=O)N-CH ₂ -Ph) attached.	608.3
54	 A biphenyl system where one phenyl ring has a methoxy group at the para position and is connected at the ortho position to a piperidine ring. This piperidine ring is also connected to another phenyl ring which has an amide group (-C(=O)N-CH ₂ -Ph) attached.	496.2	59	 A biphenyl system where one phenyl ring has a methoxy group at the para position and is connected at the ortho position to a piperidine ring. This piperidine ring is also connected to another phenyl ring which has an amide group (-C(=O)N-CH ₂ -Ph) attached.	644.2
55	 A biphenyl system where one phenyl ring has a methoxy group at the para position and is connected at the ortho position to a piperidine ring. This piperidine ring is also connected to another phenyl ring which has an amide group (-C(=O)N-CH ₂ -Ph) attached.	590.3	60	 A biphenyl system where one phenyl ring has a methoxy group at the para position and is connected at the ortho position to a piperidine ring. This piperidine ring is also connected to another phenyl ring which has an amide group (-C(=O)N-CH ₂ -Ph) attached.	513.2

Example	Compound	MS [M+1] ⁺	Example	Compound	MS [M+1] ⁺
61		577.2	66		636.3
62		529.2	67		513.2
63		543.2	68		542.2
64		604.3	69		597.3
65		590.3	70		574.2

Exemple	Compound	MS [M+1] ⁺	Exemple	Compound	MS [M+1] ⁺
71		593.3	76		514.3
72		499.2	77		644.3
73		576.3	78		592.3
74		659.2	79		607.2
75		605.3	80		624.3

Example	Compound	MS [M+1] ⁺	Example	Compound	MS [M+1] ⁺
81		574.2	86		484.2
82		621.2	87		424.2
83		528.2	88		512.3
84		527.3	89		577.2
85		528.3	90		513.2

Example	Compound	MS [M+1] ⁺	Example	Compound	MS [M+1] ⁺
91		565.2	96		484.2
92		590.2	97		606.3
93		581.2	98		483.2
94		448.2	99		499.3
95		594.2	100		593.3

Example	Compound	MS [M+1] ⁺	Example	Compound	MS [M+1] ⁺
101		584.2	107		519.2
102		569.3	108		498.2
103		513.2	109		513.2
104		590.3	110		536.2
105		519.2	111		497.2
106		484.1	112		499.2

ENSAIO 1 – ENSAIO TRANSCRICIONAL

Ensaaios de transfecção são usados para avaliar a capacidade de compostos da invenção para modular a atividade transcricional dos LXRs. Resumidamente, vetores de expressão para proteínas quiméricas contendo o domínio de ligação a DNA do levedo GAL4 fundido ao domínio de ligação a ligante (LBD) de LXR α ou LXR β são introduzidos via transfecção transitória em células de mamífero, junto com um plasmídeo repórter onde o gene de luciferase está sob o controle de um sítio de ligação GAL4. Quando de exposição a um modulador de LXR, a atividade transcricional de LXR varia e essa pode ser monitorada através de alterações nos níveis de luciferase. Se as células transfectadas são expostas a um agonista de LXR, a atividade transcricional LXR-dependente aumenta e os níveis de luciferase se elevam.

Células de rim embrionárias humanas 293T (8×10^6) são cultivadas em um frasco de 175 cm² 2 dias antes do início do experimento em FBS a 10%, Penicilina/Estreptomicina/ Fungizoma a 1%, Meio DMEM. A mistura de transfecção para proteínas quiméricas é preparada usando o plasmídeo de expressão de LBD GAL4-LXR (4 μ g), o plasmídeo repórter de UAS-luciferase (5 μ g), Eugene (proporção de 3:1; 27 μ L) e meio isento de soro (210 μ L). A mistura de transfecção é incubada durante 20 minutos em temperatura ambiente. As células são coletadas através de lavagem com PBS (30 mL) e, então, dissociadas usando tripsina (0,05%; 3 mL). A tripsina é inativada através da adição de meio ensaio (DMEM, soro bovino fetal lipoproteína-deficiente (5%), estatina (por exemplo, lovastatina a 7,5 μ M) e ácido mevalônico (100 μ M)) (10 mL). As células são contadas usando uma diluição a 1:10 e a concentração de células ajustada para 160.000 células/mL. As células são misturadas com a mistura de transfecção (10 mL de células por 250 μ L de mistura de transfecção) e são ainda incubadas durante 30 minutos em temperatura ambiente com mistura periódica através de inversão. As células (50 μ L/cavidade) são, então, colocadas em lamina TC-tratadas, brancas, com fundo sólido com 384 cavidades. As células são ainda incubadas a 37 °C, 5,0% de CO₂ durante 24 horas. Uma série de diluições de 12 pontos (diluições seriais meio-log) são preparadas para cada composto de

teste em DMSO com uma concentração inicial de composto de 1 μ M. Composto de teste (500 nl) é adicionado a cada cavidade de células na lâmina de ensaio e as células são incubadas a 37 °C, 5,0% de CO₂ durante 24 horas. O tampão de ensaio de lise/luciferase Bright-Glo® (25%; 25 μ l; Promega), é
 5 adicionado a cada cavidade. Após uma outra incubação durante 5 minutos em temperatura ambiente, a atividade de luciferase é medida.

Os valores de luminescência bruta são normalizados dividindo-se os mesmos pelo valor do controle de DMSO presente em cada lâmina. Os dados normalizados são visualizados usando XLfit3 e curvas de dose-resposta são adaptadas usando um modelo logístico com 4 parâmetros ou
 10 uma equação de dose-resposta com um único local sigmoidal (equação 205 no XLfit3.05). A EC50 é definida como a concentração na qual o composto estimula uma resposta que é metade entre os valores máximo e mínimo. A eficácia relativa (ou eficácia percentual) é calculada através de comparação
 15 da resposta estimulada pelo composto com o valor máximo obtido para o modulador de LXR, ácido (3-{3-[(2-cloro-3-trifluorometil-benzil)-(2,2-difenil-etil)-amino]-propóxi}-fenil)-acético.

ENSAIO 2 - MÉTODO PARA AVALIAÇÃO DE EXPRESSÃO DE GENE EN- DÓGENO INDUZIDA POR MODULADOR DE LXR

20 EXPRESSÃO DE GENE ABCA1

Células THP1 humanas são crescidas em meio de propagação (FBS definido a 10%, L-glutamina a 2 mM, HEPES a 10 mM, piruvato de sódio a 1,0 mM, 4,5 g/L de glicose, 1,5 g/L de bicarbonato, 2-mercaptoetanol a 0,05 mM em RPMI 1640). No dia 1, 0,5 **mL** de células em uma concentração
 25 de 250.000 células/mL em meio de propagação mais 40 ng/mL de PMA são colocados em lâmina por cavidade sobre um disco de 48 cavidades. A lâmina é incubada durante 24 horas a 37 graus Celsius. No dia 2, meio é substituído por 0,5 mL de meio de ensaio fresco (mesmo que o meio de propagação, mas com FBS a 2% deficiente de lipoproteína como o suplemento de
 30 soro) e compostos são adicionados horas depois (1 ou 10 μ M em DMSO). A lâmina é, então, incubada a 37 graus durante 24 horas. No dia 3, as células são coletadas e RNA é isolado usando o kit RNeasy (Qiagen) com opção de

DNaseI. RNA é eluído em 100 µl de água, quantificado (absorbância de UV a 260 nm) e armazenado a -80 graus até uso.

Expressão do gene ABCA1 é medida usando PCR quantitativa TaqMan usando os seguintes conjuntos de iniciadores/sonda para ABCA1 humano, dianteiro 5'TGTCCAGTCCAGTAATGGTTCTGT3', reverso 5'AAGCGAGATATGGTCCGGATT3', sonda 5'FAM **ACACCTGGAGAGA-AGCTTTCAACGAGACTAACCT**TAMRA3' e 36B4 humano, dianteiro 5'CCACGCTGCTGAACATGC3', reverso 5'TCGAACACCTGCTGGATGAC3', sonda 5'VIC AACATCTCCCCCTTCTCCTTTGGGCT TAMRA3'. As reações de transcrição reversa e PCR são realizadas em seqüência na mesma mistura usando reagente Superscript Platinum III Q-PCR (Invitrogen). As misturas de reação (Superscript RT/ Taq platina – 0,4 µl, 2x Mistura de Reação – 10 µl, iniciadores para 36B4 – 0,4 µl de estoque a 10 µM, iniciadores para ABCA1 – 1,8 µl de estoque a 10 µM, sonda-FAM para ABCA1 – 0,04 µl de estoque a 100 µM, sonda-VIC para 36B4 – 0,04 µl de estoque a 50 µM, RNA (50 ng/µl) – 2 µl, 50x corante ROX – 0,4 µl, MgSO₄ – 0,4 µl de estoque a 50 mM, água – 4,52 µl) são colocados em uma lâmina com 384 cavidades e passadas sobre uma máquina ABI HT7900 usando condições padrões. Expressão do gene ABCA1 é avaliada em referência a uma curva de RNA diluído e normalizada para os níveis de RNA de 36B4 presentes na amostra. A indução induzida pelo composto é calculada em referência ao DMSO. A eficiência relativa (ou eficácia percentual) é calculada através de comparação da resposta estimulada pelo composto com o valor máximo obtido para o modulador LXR conhecido, ácido (3-{3-[(2-cloro-3-trifluorometil-benzil)-(2,2-difenil-etil)-amino]-propóxi}-fenil)-acético.

EXPRESSÃO DE GENE FAS

Células HepG2 humanas são crescidas em meio de propagação (FBS a 10%, L-glutamina a 2 mM, 1,5 g/L de bicarbonato, aminoácidos não essenciais a 0,1 mM, piruvato de sódio a 1,0 mM em DMEM). No dia 1, 0,5 mL de células em meio de propagação em uma concentração de 150.000 células/mL são colocadas em lâmina por cavidade sobre uma lâmina com 48 cavidades. A lâmina é, então, incubada a 37 graus durante 24 horas. No dia

2, o meio é trocado para 0,5 mL de meio de ensaio (mesmo que o meio de propagação, mas com FBS a 2% deficiente de lipoproteína como o suplemento de soro) e compostos são adicionados 6 horas depois (1 ou 10 μ M em DMSO). A lâmina é, então, incubada a 37 graus durante 36-48 horas. As

5 células são coletadas e RNA é isolado usando o kit RNeasy (Qiagen) com opção de DNaseI. RNA é eluído em 100 μ L de água, quantificado (absorbância de UV a 260 nm) e armazenado a -80 graus até uso. Expressão do gene Fas é medida usando PCR quantitativa TaqMan usando os seguintes conjuntos de iniciadores/sonda para Fas humano, dianteiro

10 5'GCAAATTCGACCTTTCTCAGAAC3', reverso 5'GGACCCCGTGGAATGTCA3', sonda 5'FAM ACCCGCTCGGCATGGC-TATCTTC TAMRA3' e 36B4 humano, dianteiro 5'CCACGCTGCTGAACATGC3', reverso 5'TCGAACACCTGCTGGATGAC3', sonda 5'**VIC AACATCTCCCCCTTCTCCTTTGGGCTTAMRA3'**. As reações

15 de transcrição reversa e PCR são realizadas em sequência na mesma mistura de amostra usando o reagente Superscript Platinum III Q-PCR (Invitrogen). As misturas de reação (Superscript RT/ Taq platina – 0,4 μ L, 2x Mistura de Reação – 10 μ L, iniciadores para 36B4 – 1,2 μ L de estoque a 10 μ M, iniciadores para Fas – 1,2 μ L de estoque 10 μ M, sonda-FAM para Fas – 0,045 μ L

20 de estoque a 100 μ M, sonda-VIC para 36B4 – 0,08 μ L de estoque a 50 μ M, RNA (50 ng/ μ L) - 2 μ L, 50x corante ROX – 0,4 μ L, $MgSO_4$ – 1 μ L de estoque a 50 mM, água – 3,68 μ L) são colocados em uma lâmina com 384 cavidades e passados sobre uma máquina ABI HT7900 com condições padrões. Expressão do gene Fas é avaliada em referência a uma curva de RNA diluído e

25 normalizada para os níveis de RNA de 36B4 presentes na amostra. Indução induzida por composto é calculada em referência ao DMSO.

ENSAIO 3 – ENSAIO DE RECRUTAMENTO DE CO-ATIVADOR FRET

Um ensaio FRET é usado para avaliar a capacidade de um composto da invenção de se ligar diretamente ao domínio de ligação de ligante de LXR (LBD) e promove o recrutamento de proteínas que potencializam a atividade transcrricional de LXRs (por exemplo, co-ativadores). Esse

30 ensaio isento de célula usa uma proteína de fusão recombinante composta

do LBD de LXR e uma tag (por exemplo, GST, His, FLAG) que simplifica sua purificação e um peptídeo biotinilado sintético derivado do domínio de interação do receptor nuclear de uma proteína co-ativadora transcricional, tal como co-ativador 1 de receptor de esteróide (SRC-1). Em um formato, a proteína de fusão de LBD rotulada pode ser rotulada usando um anticorpo contra a tag de LBD acoplado a európio (por exemplo, anticorpo anti-GST EU-rotulado) e peptídeo co-ativador pode ser rotulado com aloficocianina (APC) acoplada à estreptavidina. Na presença de um agonista para LXR, o peptídeo co-ativador é recrutado ao LBD de LXR, mantendo as porções EU e APC em proximidade íntima. Quando de excitação do complexo com luz a 340 nm, absorve EU e transfere energia para a porção APC resultando em emissão a 665 nm. Se não há transferência de energia (indicando falta de proximidade de EU-APC), EU emite a 615 nm. Assim, a proporção da luz emitida a 665 a 615 nm proporciona uma indicação da resistência de recrutamento de peptídeo co-ativador e, assim, de ligação de agonista ao LBD de LXR.

Proteínas de fusão, aminoácidos 205-447 (Genbank NM_005693) para LXR α (NR1H3) e aminoácidos 203-461 (NM_007121 para β) para LXR β (NR1H3), foram clonadas em-rede nos sítios Sal1 e Not1 do pGEX4T-3 (27-4583-03 Amersham Pharmacia Biotech). Uma sequência peptídica biotinilada foi derivada de SRC-1 (aminoácidos 676 a 700): biotina-CPSSHSSLTERHKILHRLQLQEGSPSC-OH.

Uma mistura mestre é preparada (GST-LXR-LBD a 5 nM, peptídeo SRC-1 biotinilado a 5 nM, APC-Estreptavidina a 10 nM (Prozyme Phycolink streptavidin APC, PJ25S) e anticorpo MEU-Anti-GST a 5 n) em tampão FRET (Tris a 50 mM, pH de 7,5, KCl a 50 mM, DTT a 1 mM, BSA a 0,1%). A cada cavidade de uma lâmina com 384 cavidades, 20 μ L dessa mistura mestre são adicionados. Reação FRET final: proteína de fusão a 5 nM, peptídeo SRC-1 a 5 nM, APC-Estreptavidina a 10 nM, anticorpo EU-Anti-GST a 5 nM (PerkinElmer AD0064). Os compostos de teste são diluídos em diluições seriais de 12 pontos, meio-log em DMSO, começando a 1 mM e 100 nL de composto são transferidos para a mistura mestre para uma concentração

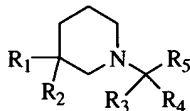
final de 5 (M-28 pM nas cavidades de ensaio. As lâminas são incubadas em temperatura ambiente durante 3 horas e a transferência de energia de ressonância de fluorescência lida. Os resultados são expressos como a proporção de fluorescência de APC para a fluorescência de EU vezes mil.

5 A proporção de 665 nm para 615 nm é multiplicada por um fator de 1000 para simplificar análise dos dados. Valores de DMSO são subtraídos de proporções levando em conta a base. Os dados são visualizados usando XLfit3 e curvas de dose-resposta são adaptadas usando um modelo logístico com 4 parâmetros ou uma equação de dose-resposta com um único
10 local sigmoidal (equação 205 no XLfit3.05). A EC50 é definida como a concentração na qual o composto estimula uma resposta que é metade entre os valores máximo e mínimo. A eficácia relativa (ou eficácia percentual) é calculada através de comparação da resposta estimulada pelo composto com o valor máximo obtido para um modulador de LXR de referência.

15 Compostos de Fórmula I, na forma livre ou na forma de sal farmacologicamente aceitável, exibem propriedades farmacológicas valiosas, por exemplo, conforme indicado pelos testes *in vitro* descritos no presente pedido. Compostos da invenção mostram uma eficiência % para expressão de ABCA1 endógena oscilando de 10% a 130%. Deve ser compreendido
20 que os exemplos e modalidades descritos aqui são para fins ilustrativos apenas e que várias modificações e alterações à luz dos mesmos serão sugeridas por aqueles versados na técnica e devem ser incluídas dentro do espírito e visão do presente pedido e escopo das reivindicações em anexo. Todas as publicações, patentes e pedidos de patente citados aqui são aqui in-
25 corporados por referência para todas as finalidades.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I:



na qual:

- R_1 e R_2 são independentemente selecionados de hidrogênio, C_{6-10} arila, C_{5-10} heteroarila, C_{3-12} cicloalquila e C_{3-8} heterocicloalquila; contanto que R_1 e R_2 não sejam ambos hidrogênio; em que cada arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila de R_1 ou R_2 pode ser opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de ciano, nitro, halo, hidróxi, alquila, alcóxi, halo-alquila, halo-alcóxi, $-C(O)R_{6a}$, $C(O)OR_{6a}$, $C(O)NR_{6a}R_{6b}$, $NR_{6a}R_{6b}C(O)R_{6a}$ e $NR_{6a}R_{6b}$; em que 6a e 6b são independentemente selecionados de hidrogênio e C_{1-4} alquila;

R_3 e R_4 são independentemente selecionados de hidrogênio e C_{1-4} alquila;

- R_5 é selecionado de C_{6-10} arila, C_{5-10} heteroarila, C_{3-12} cicloalquila e C_{3-8} heterocicloalquila; em que cada arila, heteroarila, cicloalquila ou heterocicloalquila de R_5 é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de ciano, nitro, halo, hidróxi, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} halo alquila substituída, ciano- C_{1-6} alquila, C_{1-6} halo alcóxi substituído, $-C(O)R_{7a}$, $-C(O)OR_{7a}$, $-C(O)NR_{7a}R_{7b}$, $-NR_{7a}R_{7b}C(O)R_{7a}$, $-NR_{7a}R_{7b}$, $-NR_{7a}C(O)NR_{7a}R_{7b}$, $S(O)_{0-2}R_{7a}$, $-S(O)_{0-2}NR_{7a}R_{7b}$ e $-NR_{7a}S(O)_{0-2}R_{7b}$; em que 7a é independentemente selecionado de C_{1-6} alquila, ciano- C_{1-6} alquila, hidróxi-substituída C_{1-6} alquila, $-XOR_{10}$, $-XNR_{10}C(O)OR_{11}$, C_{6-12} aril- C_{0-4} alquila e C_{5-10} heteroaril- C_{0-4} alquila; em que X é selecionado de uma ligação e C_{1-4} alquilenos; R_{10} é selecionado de hidrogênio e C_{1-6} alquila; e R_{7b} é selecionado de hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{6-12} aril- C_{0-4} alquila e C_{5-10} heteroaril- C_{0-4} alquila;

ou R_{7a} e R_{7b} , junto com o átomo de nitrogênio ao qual R_{7a} e R_{7b} estão presos, formam C_{3-8} heterocicloalquila ou C_{5-10} heteroarila;

em que qualquer heteroarila ou heterocicloalquila de R_{7a} , R_{7b} ou a combinação de R_{7a} e R_{7b} é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais

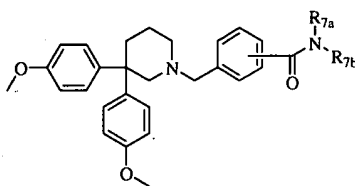
independentemente selecionados de C₁₋₆alquila, C₁₋₆halo alquila substituída, C₁₋₆halo alcóxi substituído, -XC(O)NR₁₀R₁₁, -XC(O)OR₁₁, -XOR₁₀, -XR₁₁, -XNR₁₀C(O)OR₁₁, -XC(O)R₁₂ e -XR₁₂; em que X é selecionado de uma ligação e C₁₋₄alquilenos; R₁₀ é selecionado de hidrogênio e C₁₋₆alquila; R₁₁ é selecionado de hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₆₋₁₂aril-C₀₋₄alquila e C₅₋₁₀heteroaril-C₀₋₄alquila; e R₁₂ é selecionado de C₆₋₁₂aril-C₀₋₄alquila e C₅₋₁₀heteroaril-C₀₋₄alquila;

em que qualquer arila ou heteroarila de R₁₂ ou qualquer substituinte heteroarila ou arila da combinação de R_{7a} e R_{7b} é opcional e independentemente substituído por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de halo, nitro, ciano, hidróxi, substituída C₁₋₆hidróxi alquila, C₁₋₆alquila, C₁₋₆alcóxi, C₁₋₆halo alquila substituída e C₁₋₆alcóxi halo-substituído;

e qualquer alquilenos de R_{7a} ou a combinação de R_{7a} e R_{7b} é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de hidróxi, halo e C₁₋₆alquila.

e os sais, N-óxidos, hidratos, solvatos e isômeros farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

2. Composto de Fórmula Ia:



na qual:

R_{7a} é selecionado de C₁₋₆alquila, ciano-C₁₋₆alquila, C₁₋₆hidróxi alquila substituída, -XOR₁₀, -XNR₁₀C(O)OR₁₁, C₆₋₁₂aril-C₀₋₄alquila e C₅₋₁₀heteroaril-C₀₋₄alquila; em que X é selecionado de uma ligação e C₁₋₄alquilenos; R₁₀ é selecionado de hidrogênio e C₁₋₆alquila; e R₁₁ é selecionado de hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₆₋₁₂aril-C₀₋₄alquila e C₅₋₁₀heteroaril-C₀₋₄alquila;

R_{7b} é selecionado de hidrogênio, C₁₋₆alquila, C₁₋₆ciano alquila substituída, C₂₋₆alquilenos e C₁₋₆hidróxi alquila substituída;

ou R_{7a} e R_{7b}, junto com o átomo de nitrogênio ao qual R_{7a} e R_{7b} estão presos, formam C₃₋₈heterocicloalquila ou C₅₋₁₀heteroarila;

- em que qualquer heteroarila ou heterocicloalquila de R_{7a} ou a combinação de R_{7a} e R_{7b} é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de C_{1-6} alquila, C_{1-6} halo alquila substituída, C_{1-6} halo alcóxi substituído, $-XC(O)NR_{10}R_{11}$, $-XC(O)OR_{11}$, $-XOR_{10}$, $-XR_{11}$, $-XNR_{10}C(O)OR_{11}$, $-XC(O)R_{12}$ e $-XR_{12}$; em que X é selecionado de uma ligação e C_{1-4} alquilenos; R_{10} é selecionado de hidrogênio e C_{1-6} alquila; R_{11} é selecionado de hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{6-12} aril- C_{0-4} alquila e C_{5-10} heteroaril- C_{0-4} alquila; e R_{12} é selecionado de C_{6-12} aril- C_{0-4} alquila e C_{5-10} heteroaril- C_{0-4} alquila;
- 10 em que qualquer arila ou heteroarila de R_{12} ou qualquer substituinte heteroarila ou arila da combinação de R_{7a} e R_{7b} é opcional e independentemente substituído por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de halo, nitro, ciano, hidróxi, substituída C_{1-6} hidróxi alquila, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} halo alquila substituída e C_{1-6} alcóxi halo-substituído;
- 15 e qualquer alquilenos de R_{7a} ou a combinação de R_{7a} e R_{7b} é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de hidróxi, halo e C_{1-6} alquila.
3. Composto de acordo com a reivindicação 1 na qual R_{7a} é selecionado de hidrogênio, metila, fenetila, benzila, fenila, fenil-propila, piridinil-metila, piridinil-etila, ciano-etila, ciano-metila, pirrolidinila, metóxi-etila, t-butóxi-carbonil-amino-etila e hidróxi-etila; em que qualquer arila ou heteroarila de R_{7a} é opcionalmente substituída por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de metila e metóxi e qualquer alquilenos é opcionalmente substituído por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de hidróxi, metila e nitro.
- 25 4. Composto de acordo com a reivindicação 2, na qual R_{7b} é selecionado de hidrogênio, metila, ciano-etila, etila, propila, propenila e hidróxi-etila.
5. Composto de acordo com a reivindicação 1, na qual R_{7a} e R_{7b} , junto com o átomo de nitrogênio ao qual R_{7a} e R_{7b} são presos, formam um grupo selecionado de pirrolidinila, piperazinila, piperidinila, oxopiperidinila, 2,5-dihidro-pirrol-1-ila, 3,6-dihidro-2H-piridin-1-ila, azepan-1-ila,
- 30

2,3-dihidro-indol-1-ila, 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ila, tiazolidin-3-ila e [1,4]diazepan-1-ila; em que qualquer heterocicloalquila ou heteroarila da combinação de R_{7a} e R_{7b} é opcionalmente substituída por 1 a 2 radicais independentemente selecionados de metila, metóxi, nitro, carbóxi, hidróxi, hidróxi-metila, isopropil-amino-carbonil-metila, metóxi-carbonila, amino-carbonila, etóxi-carbonila, t-butóxi-carbonil-amino, metóxi-metila, metóxi-etila, fenila, 1-fenetila, benzila, dietil-amino-carbonila, furanil-carbonila, trifluorometila, tetrahydro-furan-2-carbonila; e qualquer substituinte fenila ou benzila da combinação de R_{7a} e R_{7b} é ainda opcionalmente substituído por 1 a 3 radicais independentemente selecionados de cloro, metila, trifluorometila e metóxi.

6. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1, em combinação com um excipiente farmacêuticamente aceitável.

7. Método para o tratamento de uma doença ou distúrbio em um animal na qual modulação de atividade de LXR pode prevenir, inibir ou aliviar a patologia e/ou sintomatologia da doença, método o qual compreende administração, ao animal, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, em que a doença ou distúrbio é selecionado de doença cardiovascular, diabetes, doenças neurodegenerativas e inflamação.

9. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou distúrbio em um animal na qual atividade de LXR contribui para a patologia e/ou sintomatologia da doença, a referida doença sendo selecionada de doença cardiovascular, diabetes, doenças neurodegenerativas e inflamação.

10. Método para o tratamento de uma doença ou distúrbio em um animal na qual modulação de atividade de LXR pode prevenir, inibir ou aliviar a patologia e/ou sintomatologia da doença, método o qual compreende administração, ao animal, de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

11. Método de acordo com a reivindicação 10 ainda compreendendo administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1, em combinação com outro agente terapeuticamente relevante.

PI 0618573-8

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS E COMPOSIÇÕES COMO MODULADORES DE LXR"**.

5 A presente invenção refere-se a compostos, composições farmacêuticas compreendendo tais compostos e métodos de uso de tais compostos para tratar ou prevenir doenças ou distúrbios associados à atividade de receptores hepáticos X (LXRs).