



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

(21) **PI0616939-2 A2**

(22) Data de Depósito: 06/10/2006
(43) Data da Publicação: 05/07/2011
(RPI 2113)



(51) Int.Cl.:

C07D 213/79 2006.01
A61K 31/381 2006.01
A61K 31/4025 2006.01
A61K 31/404 2006.01
A61K 31/415 2006.01
A61K 31/4155 2006.01
A61K 31/42 2006.01
A61K 31/425 2006.01
A61K 31/426 2006.01
A61K 31/427 2006.01
A61K 31/4418 2006.01
A61K 31/443 2006.01
A61K 31/4436 2006.01
A61K 31/4439 2006.01
A61K 31/444 2006.01
A61K 31/4535 2006.01
A61K 31/4709 2006.01
A61K 31/4725 2006.01
A61K 31/497 2006.01
A61K 31/506 2006.01

(54) Título: **DERIVADO DE ÁCIDO TRIARILACARBOXÍLICO**

(30) Prioridade Unionista: 07/10/2005 JP 2005-295740

(73) Titular(es): ASTELLAS PHARMA INC.

(72) Inventor(es): AKIO KAMIKAWA, HIROKAZU KUBOTA, JUNJI SATO, JUNKO MAEDA, KAZUYUKI HATTORI, MASAKATSU KAWAKAMI, RYOSUKE MUNAKATA, TORU ASANO

(74) Procurador(es): Nellie Anne Daniel Shores

(86) Pedido Internacional: PCT JP2006320061 de 06/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/043457 de 19/04/2007

(57) Resumo: DERIVADO DE ACIDO TRIARILACARBOXÍLICO. É pretendido fornecer um remédio ou um preventivo para hiperuricemia, gota, doença inflamatória do intestino, nefropatia diabética, retinite diabética e assim por diante que tenha uma estrutura de ácido não nucléico e mostra um efeito de inibidor de xantina oxidase excelente e um efeito de redução de nível de ácido úrico. Foi confirmado que um novo derivado de ácido triarilcarboxílico, que é caracterizado por ter um grupo heteroarila substituído por carboxila e um grupo de anel aromático tal como um grupo fenila ligado na para-posição em um anel de benzeno e também levando um grupo ciano no mesmo anel de benzeno, tem um efeito inibidor de xantina oxidase potente e um efeito de redução de nível de ácido úrico. Desse modo, é constatado que este composto é apropriadamente utilizável como um remédio ou um preventivo para hiperuricemia, gota, doença inflamatória do intestino, nefropatia diabética, retinitis diabética e assim por diante.



"DERIVADO DE ÁCIDO TRIARILACARBOXÍLICO"

Campo técnico

A presente invenção se refere a um derivado de ácido triarilacarboxílico útil como medicamentos, especialmente com um agente para prevenção ou tratamento de doenças relacionada com xantina oxidase tal como hiperuricemia, gota, doença inflamatória do intestino, nefropatia diabética, retinopatia diabética, etc.

Antecedente da técnica

O aumento anormal em níveis de ácido úrico no sangue, isto é, hiperuricemia é um distúrbio que tem relação íntima com gota, deficiência renal, urolitíase, etc. (Diagnosis e Treatment, 2002, 90(2), 244-248; Diagnosis e Treatment, 2002, 90(2), 220-224). Sabe-se que, em transplante de órgão (Ren. Fail. Maio de 2002; 24(3):361-7) ou quimioterapia para câncer (Am. J. Health. Syst. Pharm. 1 de Novembro de 2003; 60(21):2213-22), o nível de ácido úrico no soro aumenta extremamente, desse modo causando disfunção renal (síndrome de lise tumoral). Um agente para tratar hiperuricemia pode ser aproximadamente classificado em um agente uricosúrico e um inibidor de síntese de ácido úrico. O agente uricosúrico pode ser ineficaz para casos cuja função renal foi reduzido, e então alopurinol (Nippon Rinsho, Dezembro de 1996; 54(12): 3364-8, e Nippon Rinsho, 2003,; 61, Suppl. 1: 197-20), um inibidor de síntese de ácido úrico, é adequadamente empregado para pacientes tendo uma função renal (Guideline for Treatment for Hyperuricemia, Gout; Treatment guideline by the Gout/Nucleic Acid Society de Japan, 2002). Xantina oxidase é uma enzima que

controla a biogênese de ácido úrico, e um inibidor de xantina oxidase para inibir esta enzima é eficaz para o tratamento de hiperuricemia e várias doenças causadas desse modo, como um inibidor de síntese de ácido úrico. Alopurinol é somente um
5 inibidor de xantina oxidase que foi posto em uso prático no momento para tratamento clínico.

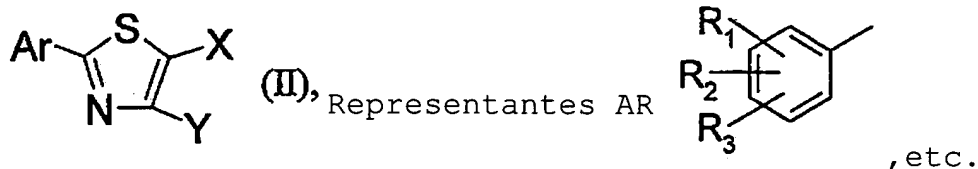
Por outro lado, sabe-se que a xantina oxidase desempenha um papel como uma enzima de produção de oxigênio ativo (Drug Metab. Rev. Maio de 2004; 36(2):363-75). O oxigênio ativo
10 é um fator precipitação para patologia, e quando danificando o DNA e as células e quando induzindo produção de citocina inflamatória (Free Radic. Biol. Med. 15 de maio de 2001; 30(10):1055-66). Por exemplo, sabe-se que oxigênio ativo esta profundamente envolvido com doenças inflamatórias autoimunes tal
15 como colite ulcerativa e a doença de Crohn (Scand. J. Gastroenterol. Dezembro de 2001; 36(12): 1289-94), e distúrbio de reperfusão de isquemia (Biochem. Biophys. Res. Commun. Março de 2004. 5; 315(2):455-62). Além disso, recentemente, foi sugerido que o oxigênio ativo pode participar em nefropatia diabética
20 (Curr. Med. Res. Opin. Março de 2004.; 20(3):369-79), insuficiência cardíaca (J. Physiol. Março de 2004. 16; 555 (Pt 3):589-606, Epub 23 de Dezembro de 2003), distúrbio cerebrovasculare (Stroke, Abril de 1989; 20(4): 488-94), etc., como um fator de precipitação para eles. Sabe-se que, em retinopatia
25 diabética, o aumento no nível de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) em um corpo vítreo é profundamente relacionado com deterioração patológica, e durante a doença, ocorre o aumento da expressão VEGF através de tensão por oxidação (Curr.

Drug, Junho de 2005; 6(4): 511-24). Um inibidor de xantina oxidase inibe a produção de oxigênio ativo, e isto é então efetivo para tratamento para estas doenças. Na realidade, é relatado que alopurinol é efetivo para colite ulcerativa humano
 5 (Aliment. Pharmacol. Ther. Setembro de 2000; 14(9):1159-62), distúrbio vascular acompanhada de diabetes (Hypertension, Março de 2000; 35(3):746-51) e insuficiência cardíaca crônica (Circulation, 9 de Julho de 2002; 106(2): 221-6).

Desse modo, a eficácia de alopurinol, um inibidor de
 10 xantina oxidase, para variaais doenças é relatada, porém por outro lado, seus efeitos colaterais adversos sérios tal como síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, doença do fígado e disfunção renal são também relatadas (Nippon Rinsho, 2003,; 61, Suppl. 1:197-201). É mostrado que um causa
 15 dele é que alopurinol tem uma estrutura análoga ao ácido nucléico e inibe uma via metabólica de pirimidina (Life Sci. 14 de Abril de 2000; 66(21): 2051-70). Conseqüentemente, o desenvolvimento de um inibidor de xantina oxidase de estrutura de não ácido nucléico tendo segurança mais elevada e tendo eficácia medicinal
 20 potente é desejada seriamente.

Até aqui, os compostos tendo atividade inibidora de xantina oxidase são conhecidos. Por exemplo, derivados de 2-feniltiazol da seguinte fórmula geral são relatados (Referência de Patente 1):

25

Fórmula 1

(onde R_1 , R_2 e R_3 cada independentemente representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio, um grupo nitro, um grupo ciano, um grupo formila, um grupo C_{1-4} alquila, um grupo C_{1-4} haloalquila, OR, $S(O)_nR$, ou NRR' [onde R e R' cada independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, um grupo arila ou o outros; ou R e R' , tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles se ligam, são átomos para formar um heterociclo substituído ou não substituído de 5 a 7 membro] ou outros; X representa um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-4} alquila, um grupo carboxila ou outros; Y representa um átomo de hidrogênio, um grupo C_{1-4} alquila ou outros; para seus detalhes, a publicação de patente é referido a).

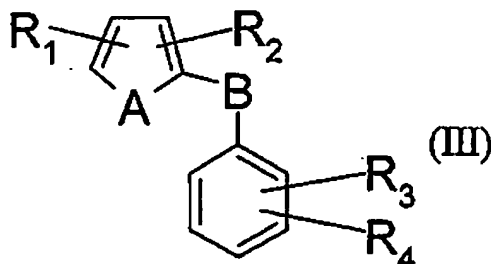
Além disso, como outros compostos tendo uma atividade inibidora de xantina oxidase, por exemplo, relatados são derivados de ácidos de biarilacarboxílico consistindo em dois anéis aromáticos, tal como derivado de 2-feniltiazol (Referência de Patente 2 e Referência de Patente 3); derivado de 3-fenilisotiazol (Referência de Patente 4 e Referência de Patente 5); derivado de fenilpirazol (Referências de Patente 6 a 8 e Referência de não Patente 1); derivado de 2-feniloxazol (Referência de Patente 9); derivado de 2-fenilimidazol (Referência de Patente 9); derivado de 2-fenilpiridina (Referência de Patente 10); derivado de 2-feniltiofeno (Referência de Patente 11).

As publicações de patente acima não descrevem compostos tendo uma estrutura de três anéis aromáticos diretamente ligados um ao outro.

Por outro lado, os compostos da seguinte fórmula geral

(III) são descritos, tendo um efeito de uricosúrico e útil para tratamento para hiperuricemia (Referência de Patente 12):

Fórmula 2



(onde A representa um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre ou um grupo de vinileno; B representa um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, $-(CH_2)_n-$ [onde n indica 0 ou 1] ou outros; R_1 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila inferior ou outros; R_2 representa um grupo alquila inferior, um grupo hidroxila, um grupo alcóxi inferior, um grupo carboxila ou outros; R_3 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila inferior, um grupo hidroxila, um grupo alcóxi inferior, ou um grupo aminoalcóxi inferior; R_4 representa um grupo nitro, um grupo ciano, um átomo de halogênio, um grupo trifluorometila, um grupo tetrazol, um grupo oxadiazolona ou outros; para seus detalhes, a publicação de patente é referido a).

A publicação de patente não concretamente descreve os derivados de ácidos de triarilcarboxílico.

Além disso, como compostos têm uma estrutura de ácido de triarilcarboxílico, relatado são derivados de ácido carboxílico de bifenilpiridina tendo um efeito de antimicrobial

(Referência de não Patente 2); derivados de ácidos carboxílico de bifenililpirazol tendo um efeito de antimicrobial (Referência de não Patente 3); derivados ácido carboxílico de bifenililisotiazol tendo um efeito de nematocida (Referência de Patente 13).

Entretanto, quaisquer das Referências de Patente 13 e Referências de não Patente 2 e 3 nem descreve nem sugerir uma ação inibidora de xantina e uma ação inibidora de síntese de ácido úrico.

- 10 Referência de Patente 1: WO 92/09279
 Referência de Patente 2: JP-A-2002-105067
 Referência de Patente 3: WO 96/31211
 Referência de Patente 4: JP-A-57-85379
 Referência de Patente 5: JP-A-6-211815
15 Referência de Patente 6: JP-A-59-95272
 Referência de Patente 7: WO 98/18765
 Referência de Patente 8: JP-A-10-310578
 Referência de Patente 9: JP-A-6-65210
 Referência de Patente 10: WO 2006/022374
20 Referência de Patente 11: WO 2006/022375
 Referência de Patente 12: JP-A-2000-1431
 Referência de Patente 13: Patente U.S No. 4.539.328
 Referência de não Patente 1: Bioorganic Medicinal
Chemistry Letters, 2001, Vol. 11, pp. 879-882
25 Referência de não Patente 2: Pharmazie, 1999, Vol. 54,
pp. 178-183
 Referência de não Patente 3: Bioorganic Medicinal
Chemistry Letters, 2003, Vol. 13, pp. 2231-2234

Descrição da invenção

Problemas que a invenção deve resolver

Um objetivo da presente invenção é fornecer um agente altamente seguro e novo para tratamento de hiperuricemia, gota, doença inflamatória do intestino, nefropatia diabética, re-
5 tinopatia diabética e outros, com base em sua excelente ação inibidora xantina oxidase.

Meios para resolver os problemas

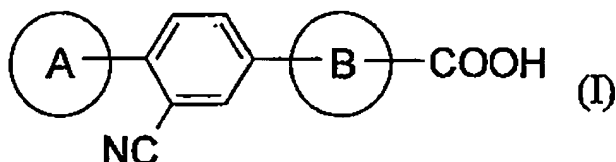
Os presentes inventores têm assiduamente investigado compostos tendo uma ação inibidora xantina oxidase e, como um
10 resultado, constataram que um derivado ácido triarilcarboxílico da seguinte fórmula geral, que é caracterizada por ter um grupo de heteroarila substituído por carboxila e um grupo aromático tal como um grupo fenila que são para-substituídos no anel de
15 benzeno aqui, e tendo um grupo ciano no anel de benzeno, tem uma ação inibidora xantina oxidase potente e tem um efeito farmacológico excelente com base nele; e também constatou que o derivado pode ser um excelente agente para prevenção ou
20 tratamento de hiperuricemia, gota, doença inflamatória do intestino, nefropatia diabética, retinopatia diabética e outros, e desse modo ter concluiu a presente invenção.

O composto da presente invenção difere de inibidores de xantina oxidases convencionais (Referência de Patentes 1 a 11, Referência de não Patente 1) e agentes uricosúrico (Re-
25 ferência de Patente 12) a respeito de sua estrutura, pelo fato de que tem uma estrutura básica de três anéis aromáticos diretamente ligados um ao outro. Além disso, o composto da presente invenção difere dos compostos descritos na Referência

de Patente 13 e Referências de não Patente 2 e 3 a respeito de suas características estruturais, pelo fato de que requer um grupo ciano no anel de benzeno de centro, e totalmente difere do ultimo a respeito de seu efeito farmacológico.

5 Especificamente, a presente invenção se refere a um novo derivado de ácido triarilcarboxílico representado pela seguinte fórmula geral (I):

Fórmula 3



(onde os símbolos na fórmula têm os seguintes sig-
10 nificados:

A: arila ou heteroarila,

Onde arila e heteroarila podem ser substituídas com o mesmo ou diferente, 1 a 3 substituintes selecionados do seguinte grupo G;

15 grupo G: halogênio, -CN, NO₂, alquila inferior, halogênio-alquila inferior, -O-R¹, -O-halogênio-alquila inferior, -O-CO-R¹, -O-benzila, -O-fenila, -NR²R³, -NH-CO-R¹, -CO₂-R¹, -CO-R¹, -CO-NR²R³, -CO-fenila, -S-R¹, -SO₂-alquila inferior, -SO₂-fenila, -NH-SO₂-naftalina-NR²R³, fenila, ci-
20 cloalquial, e -alquileno-O-R¹ inferior;

R¹: H ou alquila inferior;

R² e R³: iguais ou diferentes, cada representam H ou alquila inferior,

onde R^2 e R^3 , tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles se ligam, podem formar um heterociclo saturado contendo nitrogênio monocíclico; e

B: heteroarila de monocíclico, onde a heteroarila de
5 monocíclico pode ser substituída com um grupo selecionado de alquila inferior, -OH, e halogênio, e o mesmo se deve aplicar abaixo).

A presente invenção também se refere a um composto farmacêutico compreendendo um derivado de ácido trialrila-
10 carboxílico da fórmula geral (I) acima ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, e um veículo farmaceuticamente aceitável. Preferivelmente, a composição farmacêutica é um inibidor de xantina oxidase, e é um agente para prevenção ou tratamento de hiperuricemia, gota, doença inflamatória do
15 intestino, nefropatia diabética, retinopatia diabética.

Outras modalidades da presente invenção incluem uso de um derivado de ácido trialrilacarboxílico da fórmula geral (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável para a fabricação de um inibidor de xantina oxidase, ou agente para prevenção ou
20 tratamento de hiperuricemia, gota, doença inflamatória do intestino, nefropatia diabética, retinopatia diabética; e um método para prevenção ou tratamento de hiperuricemia, gota, doença inflamatória do intestino, nefropatia diabética, retinopatia diabética, que compreende administrar uma quantidade
25 terapeuticamente efetiva de um derivado de ácido trialrila-carboxílico, da fórmula geral (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável destes a um paciente.

Efeito da invenção

O composto da presente invenção tem uma ação de inibição xantina oxidase potente. Além disso, o composto da presente invenção tem uma estrutura de não ácido nucléico, e tem uma estrutura triarila que os inibidores de xantina oxidase convencionais não têm. O composto da presente invenção é livre de um efeito colateral com base na inibição de via metabólica de pirimidina, e é portanto vantajoso pelo fato de que tem um perfil mais excelente como comparada com inibidores de xantina oxidase existente tal como alopurinol. Em particular, é útil como um agente para prevenção ou tratamento de hiperuricemia, gota, doença inflamatória do intestino, nefropatia diabética, retinopatia diabética.

Modo melhor para realizar a invenção

A presente invenção esta descrita em detalhes abaixo.

Exceto de outra maneira especificamente indicado, o termo "inferior" na definição das fórmulas gerais nesta descrição significa uma cadeia de carbono linear ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono (em seguida isto é abreviado como C₁₋₆). Conseqüentemente, "alquila inferior" é C₁₋₆ alquila, preferivelmente alquila linear tal como metila, etila, grupos n-propila e n-butila,; e alquila ramificado tal como grupos isopropila, isobutila, terc-butila e neopentila. Mais preferido é C₁₋₄ alquila; e ainda mais preferidos são grupos metila, etila, n-propila, isopropila e terc-butila. "Alquilenos inferiores" é C₁₋₆ alquilenos, preferivelmente alquilenos lineares tal como grupos metileno, etileno, trirnetileno e tetrametileno, e alquilenos ramificados tal como grupos de propileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno e 1,1,2,2-tetrametiletileno. Mais preferido

é C₁₋₄ alquilenos.

"Halogênio" indica F, Cl, Br e I. Preferivelmente, é F. O "Halogênio-alquila inferior" significa uma C₁₋₆ alquila substituído com pelo menos um halogênio, e é preferivelmente C₁₋₆ alquila substituído com pelo menos um F, mais preferivelmente grupo trifluorometila.

"Cicloalquila" significa um grupo de anel de hidrocarboneto saturado C₃₋₁₀, e pode ter uma ponte. Preferivelmente, é C₃₋₈ cicloalquila, mais preferivelmente grupos ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila e adamantila, ainda mais preferivelmente grupos ciclopentila, cicloexila e cicloeptila.

"Arila" significa um grupo de anel de hidrocarboneto aromático monocíclico e tricíclico C₆₋₄, incluindo um grupo de bicíclico de um grupo de fenila condensado com um heterociclo saturado contendo oxigênio monocíclico ou com um anel de cicloalquila monocíclico. Preferivelmente, é fenila, naftila, e condensado de fenila com um heterociclo saturado contendo oxigênio monocíclico; mais preferivelmente grupos fenila, naftila e 2,3-diidrobenzofurano-5-il; ainda mais preferivelmente grupo de fenila.

"Heteroarila" é um termo genérico para um grupo aromático monocíclico de 5 ou 6 membros tendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados de O, S e N (heteroarila monocíclico), bem como um heteroarila bicíclica ou tricíclica a ser formado através de condensação de heteroarilas monocíclicas ou condensação de anel de benzeno e heteroarila monocíclica. A heteroarila monocíclica é preferivelmente grupos piridila,

pirrolila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, imidazolila, triazolila, tienila, furila, tiazolila, pirazolila, isotiazolila, oxazolila e isoxazolila; mais preferivelmente grupos de tienila, furila, piridila, pirrol-3-il, pirazol-4-il.

5 O heteroarila bicíclica é preferivelmente grupos benzotienila, benzofurila, indazolila, indolila, benzimidazolila, quinoxolila, quinoxalinila, quinolila, isoquinolila, cinolinila e ftalazinila; mais preferivelmente grupos benzotienila, benzofurila, indolila e indazolila. A heteroarila tricíclica é
10 preferivelmente grupos carbazolila, dibenzo[b,d]furanila e dibenzo[b,d]tienila.

Na "heteroarila", o átomo de anel S pode ser oxidado para formar um óxido ou dióxido, ou N pode ser oxidado para formar um óxido.

15 A heteroarila monocíclica para o grupo de anel A é preferivelmente grupos tienila, furila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, 1,2,3-triazolila, 1,3,4-triazolila, piridila, pirimidinila, benzotienila, benzofurila, benzopirazolila, 1,3-benzodioxolila, indolila, quinolila, fluorenila, naftalenila, quinoxalinila, dibenzo[b,d]furanila e dibenzo[b,d]
20 tienila, mais preferivelmente tienila, piridila, furila, benzotienila e benzofurila.

A heteroarila monocíclica para o grupo de anel B é preferivelmente grupos piridila, pirrolila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, imidazolila, triazolila, tienila,
25 furila, tiazolila, pirazolila, isotiazolila, oxazolila e isoxazolila, mais preferivelmente grupos piridila, tienila, tiazolila, isotiazolila e pirazolila. A "heteroarila mono-

cíclica para o grupo de anel B" acima é descrita como uma nomenclatura para um grupo monovalente por motivo de conveniência; entretanto, o grupo de anel é um grupo divalente que se liga ao anel de benzeno e ao grupo carboxila.

5 O "heterociclo saturado contendo oxigênio monocíclico" é um heterociclo monocíclico saturado de 5 a 7 membros contendo um ou dois átomos O, preferivelmente anéis de tetraidrofurano, 1,3-dioxolan e 1,4-dioxepina.

10 O "heterociclo saturado contendo nitrogênio monocíclico" indica um heterociclo monocíclico saturado ou não parcialmente saturado de membro de 5 a 8, contendo um átomo N e opcionalmente também contendo um heteroátomo de N, S e O. Preferivelmente, são anéis de pirrolidina, piperidina, piperazina, azepana, diazepana, azocana, morfolina, tiomorfolina
15 e tetraidropiridina. Mais preferivelmente, são anéis de pirrolidina, piperidina, azepana e morfolina.

20 No "heterociclo saturado contendo nitrogênio monocíclico" acima, o átomo de anel S pode ser oxidado para formar um óxido ou um dióxido, ou N pode ser oxidado para formar um óxido.

Do composto da fórmula (I) da presente invenção, as modalidades preferidas são os seguintes compostos e seus sais.

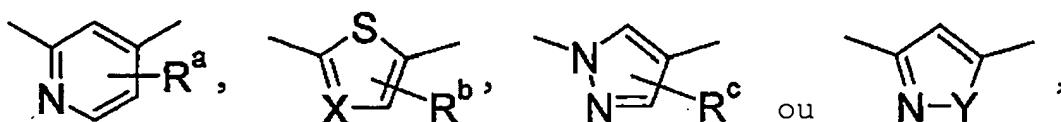
1) Composto onde A é um grupo cíclico selecionado de fenila, naftila, tienila, piridila, furila, benzotienila,
25 benzofurila e 2,3-diidrobenzofurano-5-il e opcionalmente substituído com substituinte do grupo G.

2) Mais preferivelmente, os compostos onde A é fenila opcionalmente substituído com substituinte do grupo G.

3) Mais preferivelmente, os compostos onde o anel de benzeno e o grupo carboxila no grupo de anel B ligado ao grupo de anel B às outras posições do que as posições adjacentes uma a outra.

5 4) Mais preferivelmente, os compostos do acima 1) onde B é um grupo divalente representado pela seguinte fórmula:

Fórmula 4



(onde os símbolos na fórmula têm os seguintes significados:

10 X: CH ou N,

Y: O, S ou NR^d ,

R^a , R^b e R^c : H ou metila, e

R^d : H ou metila, e o mesmo se deve aplicar abaixo).

5) Mais preferivelmente, os compostos do 4) acima onde
15 B é um grupo de anel selecionado dos anéis de piridina, tiofeno, tiazol, isotiazola e pirazola.

Os substituintes do grupo G são preferivelmente halogênio, -CN, alquila inferior, halogênio-alquila inferior, -O- R^1 , -O-halogênio-alquila inferior, -S- R^1 , - NR^2R^3 , -CO₂- R^1 , e
20 -alquileno-O- R^1 inferior.

Os substituintes de R^a a R^c são preferivelmente H e metila.

Pelo menos um composto selecionado do grupo mencionado abaixo é especialmente preferido.

Ácido 2-(2-cianobifenil-4-il)isonicotínico, ácido 2-(2-ciano-4'-metoxibifenil-4-il)isonicotínico, ácido 2-(4'-cloro-2-cianobifenil-4-il)isonicotínico, ácido 5-(2-cianobifenil-4-il) tiofeno-2-carboxílico, ácido 2-(2-ciano-4'-metilbifenil-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico, ácido 2-(2-cianobifenil-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico, ácido 2-[2-ciano-4'-(trifluorometóxi)bifenil-4-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico, ácido 2-(2-ciano-4'-metoxibifenil-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico, ácido 2-(2-ciano-3'-metoxibifenil-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico, ácido 2-(2-ciano-3'-metilbifenil-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico, ácido 1-(2-cianobifenil-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, ácido 1-(2-ciano-4'-metilbifenil-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, ácido 1-(2-ciano-4'-metoxibifenil-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, ácido 2-(2-cianobifenil-4-il)-1,3-tiazol-5-carboxílico, ácido 3-(2-cianobifenil-4-il)isotiazol-5-carboxílico, 3-(4'-terc-butil-2-cianobifenil-4-il)isotiazol-5-carboxílico, e ácido 3-(2-cianobifenil-4-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico.

Dependendo do tipo do substituinte aqui, os compostos da presente invenção podem incluir isômeros tautomérico e isômeros ópticos; e a presente invenção abrange misturas destes isômeros, e isômeros isolados.

Além disso, a presente invenção inclui "pró-droga farmacologicamente aceitável" dos compostos da fórmula (I). A "pró-droga farmacologicamente aceitável" é um composto tendo um grupo capaz de ser convertido em CO_2H , NH_2 , OH ou outros através de solvólise ou sob uma condição fisiológica, desse modo

fornecendo um composto (I) da presente invenção. O grupo para formar as pró-drogas inclui aqueles descritos em Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985), e aqueles descritos em "Development of Medicines" (Hirokawa Publishing, 1990), Vol. 7, Molecular Design, pp. 163-198.

Os sais do composto (I) da presente invenção são sais farmaceuticamente aceitáveis, concretamente incluindo sais de adição de ácido com um ácido inorgânico tal como ácido hidroclórico, ácido hidroiódico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico;; ou um ácido orgânico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido aspártico, ácido glutâmico. Dependendo do tipo do substituinte aqui, o composto (I) pode formar sais com uma base, incluindo, por exemplo, sais com uma base inorgânica que contém um metal tal como sódio, potássio, magnésio, cálcio, alumínio ou lítio, ou com uma base inorgânica tal como sais de metilamina, etilamina, etanolamina, lisina ou ornitina; e amônio.

Além disso, o composto (I) e seus sais da presente invenção incluem vários hidratos, solvatas e substâncias de cristal polimórfico.

Métodos de produção

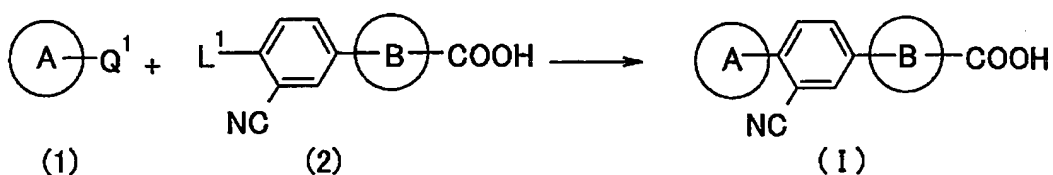
Levando em vantagem das características com base na estrutura básica desta ou no tipo do substituinte aqui, o composto da presente invenção pode ser produzido de acordo com vários métodos de produção conhecidos. Dependendo do tipo desta,

o grupo funcional nos compostos de partida ou intermediários pode ser protegido com um grupo protetor ou pode ser modificado em um grupo capaz de ser prontamente conversível no grupo funcional, e isto pode ser tecnicamente efetivo na produção dos compostos. O grupo funcional incluir, por exemplo, um grupo amino, um grupo hidroxil e um grupo carboxila. Seus grupos protetores são descritos, por exemplo, em Greene (T. W. Greene) & Wuts (P. G. M. Wuts) "Protective Group" in Organic Synthesis (3ª Ed., 1999)". Dependendo da condição de reação, estes podem ser empregados adequadamente. De acordo com o método, após introdução do grupo protetor, a reação é realizada, então o grupo protetor pode ser opcionalmente removidos ou o grupo modificado pode ser convertido no grupo desejado para obter o composto pretendido.

As pró-drogas do composto (I) ou seu sal podem ser produzidos introduzindo-se um grupo específico nos compostos de partida ou intermediários, tipo o grupo protetor dentro deste acima mencionado, ou ainda processando se o composto (I) obtido. A reação pode ser obtida em qualquer método conhecido por aquele versado na técnica, incluindo esterificação, amidação, acilação ordinária, etc.

Método de produção 1:

Fórmula 5



(Na fórmula, Q^1 representa $-\text{B}(\text{OH})_2$ ou $-\text{B}(\text{OR}^4)\text{OR}^5$, L^1

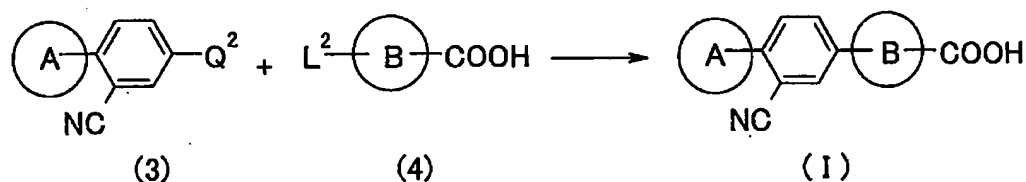
representa um grupo de partida. Neste, R^4 e R^5 são os iguais ou diferente, cada representa alquila inferior; ou R^4 e R^5 , tomados juntos, podem formar alquilenos inferiores. O mesmo se deve aplicar abaixo). Desse modo o método de produção é um método para
5 produzir um composto (I) da presente invenção acoplando-se um composto (1) e um composto (2).

O grupo de partida representado por L^1 inclui grupos halogênio, metanessulfonilóxi, p-toluenossulfonilóxi, trifluorometanossulfonilóxi. A reação pode ser realizada reagindo-se os compostos (1) e (2) em uma relação equivalente, ou
10 de uma tal maneira que qualquer um dos dois seja excessivo, em um solvente inerte à reação, na presença de uma base e um catalisador de paládio, em temperatura ambiente ou aquecendo-se até refluxo, geralmente durante 0,5 horas a 5 dias. Preferivelmente, a reação é efetuada em uma atmosfera de gás inerte.
15 Pode ser favorável para usar irradiação de microonda no aquecimento na reação. O exemplo não limitante do solvente empregado aqui inclui hidrocarbonetos aromáticos tal benzeno, tolueno, xileno; éteres tal como éter de dietila, tetraidrofurano (THF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano;
20 halogeniidrocarbonos tal como dicloronetano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio,; álcoois tal como metanol, etanol, 2-propanol, butanol,; N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), água e seus
25 solventes misturados. A base é preferivelmente uma base inorgânica tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, etóxido de sódio, metóxido de sódio. Outras bases tal como fluoreto de potássio

e fluoreto de césio são também empregados aqui. Neste caso, a reação é preferivelmente efetuada em um solvente aprótico. O catalisador de paládio é preferivelmente tetrakis (trifenilfosfina)paládio, diclorobis (trifenilfosfina) paládio, cloreto-1,11-bis (difenilfosfina) ferroceno de paládio.

Método de produção 2:

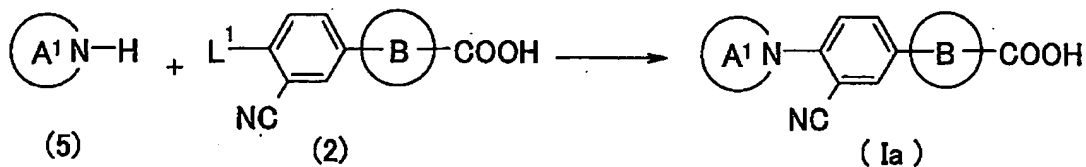
Fórmula 6



(Na fórmula, Q^2 é o mesmo grupo como descrito anteriormente Q^1 ; L^2 é o mesmo grupo como descrito anteriormente L^1 . O mesmo se deve aplicar abaixo). Este método de produção é um método para produzir um composto (I) da presente invenção acoplando-se um composto (3) e um composto (4). A condição para o método de produção 1 acima pode aplicar a esta reação.

MÉTODO DE PRODUÇÃO 3:

Fórmula 7



(Na fórmula, A^1 representa um grupo heteroarila monocíclica a tricíclica dentro do grupo de anel A na fórmula (I) descrita anteriormente, e isto tem um átomo de nitrogênio

como o átomo constituindo de anel e ligados ao anel de benzeno pelo átomo de nitrogênio).

Este método de produção é um método por produzir um composto (Ia) da presente invenção submetendo-se um composto (5) e um composto (2) a reação de substituição.

Esta reação pode ser efetuada reagindo-se um composto (5) e um composto (2) em uma relação equivalente ou de uma tal maneira que o composto (5) seja excessivo, em um solvente inerte à reação, em temperatura ambiente ou aquecendo-se até refluxo, geralmente durante 0,1 hora a 5 dias. O exemplo não limitante do solvente empregado aqui inclui, por exemplo, os hidrocarbonetos aromáticos acima mencionados, éteres, halogenoidrocarbonos, DMF, NMP, DMSO e seus solventes misturados. Como o caso pode ser, a reação pode ser favoravelmente efetuada na presença de uma de base ou um catalisador de transferência de fase. A base neste caso inclui bases orgânicas tal como trietilamina, diisopropiletilamina (DIPEA), 1,8-diazabicyclo [5,4,0]-7-undeceno (DBU); e bases inorgânicas tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, hidreto de sódio, potássio, terc-butoxide. O catalisador de transferência de fase inclui cloreto de tetra-n-butilamônio, brometo de tetra-n-butilamônio, 18-coroa-6.

Na reação do método de produção 1, o método de produção 2 e o método de produção 3, é desejável que o grupo de CO_2H seja previamente protegido com um grupo protetor, e após a reação pretendida, o grupo protetor é removido. Para a seleção do grupo protetor e para a condição para a proteção e a remoção, referido são os métodos descritos no "Group Protective in Organic

Synthesis, 3ª Ed., 1999. mencionados acima"

Outros métodos de produção

Os compostos da presente invenção tendo vários grupos funcionais podem ser produzidos de acordo com método para
5 aqueles versados na técnica ou métodos conhecidos, ou de acordo com as suas modificações. Por exemplo, os compostos da presente invenção obtidos nos métodos de produção mencionado acima pode ser submetido a modificação de substituinte, desse modo produzindo compostos desejáveis da presente invenção. As
10 reações típicas são mencionadas abaixo.

(1) Amidação e Esterificação:

Os compostos (I) da presente invenção, esses tendo um grupo amido ou esses tendo um grupo éster pode ser produzido, a partir do composto correspondente que tem um grupo hidroxil
15 ou um grupo amino e reagindo com um ácido carboxílico ou seu derivado reativo. Para a reação, por exemplo, referido são os métodos descritos em "Courses in Experimental Chemistry" pela Sociedade Química do Japão, 4ª Ed., Vol. 22, 1992 (Maruzen).

(2) OXIDAÇÃO:

20 Dos compostos (I) da presente invenção, esses tendo um grupo sulfonila ou um grupo sulfenila podem ser produzidos através de oxidação do composto correspondente tendo um grupo sulfido. Para isto, por exemplo, referido como são os métodos descritos em "Courses in Experimental Chemistry" pela Sociedade
25 Química do Japão, 4ª Ed., Vol. 22, 1992 (Maruzen).

(3) ALQUILAÇÃO:

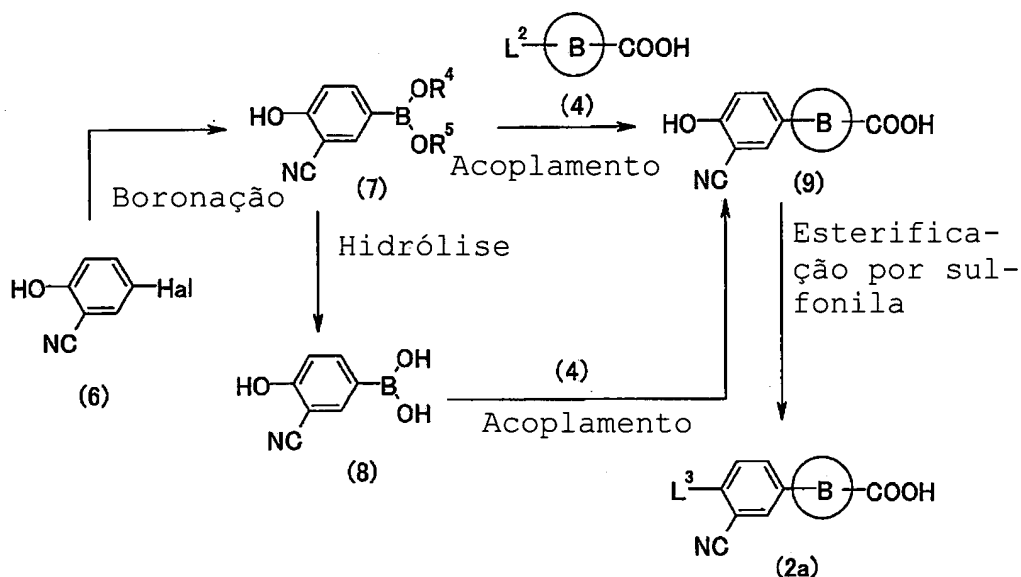
Dos compostos (I) da presente invenção, aqueles tendo um grupo alcóxi inferior ou um grupo alquilamino inferior podem

ser produzidos por alquilação dos compostos correspondente tendo um grupo hidroxil ou um grupo amino. A condição para a reação pode ser a mesma que para o método de produção 3.

Métodos de produção para compostos de partida:

5

Fórmula 8



(Na fórmula, L^3 representa um grupo sulfonilóxi tal como um grupo metanossulfonilóxi, p-toluenossulfonilóxi, ou trifluorometanossulfonilóxi; Hal representa halogênio; e o mesmo se deve aplicar abaixo).

10

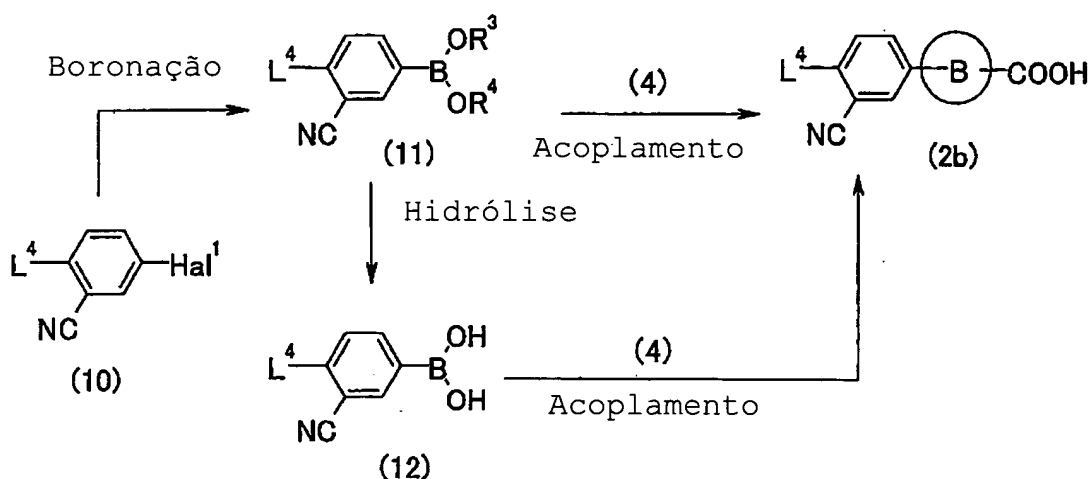
O composto de partida (2a) pode ser produzido de acordo com o esquema de reação mencionado acima.

15

No esquema de reação acima, a boronação pode ser efetuada de acordo com o método descrito em "Chem. Rev. 95, 2547-2483 (1995)", "J. Org. Chem. 67, 5394-5397 (2002)", "J. Org. Chem. 65, 164-168 (2000)" ou "J. Org. Chem. 60, 7508-7510 (1995)". A hidrólise pode ser efetuada de acordo com os métodos descritos em "Chem. Rev. 95, 2547-2483 (1995)" ou "J. Org. Chem. 67, 5394-5397 (2002)". A reação de acoplamento pode ser efetuada

sob a mesma condição como que para o método de produção 1 mencionada acima. A esterificação de sulfonila pode ser efetuada de acordo com os métodos ordinários. No esquema de reação acima, é desejável que o grupo hidroxil de fenólico no composto (6) e o grupo carboxila no composto (4) são protegidos com um grupo protetor. Para o grupo protetor e a condição para proteção e desproteção, referidos como são os métodos descritos "Groups Protective in Organic Synthesis", 3ª Ed., 1992" mencionados acima.

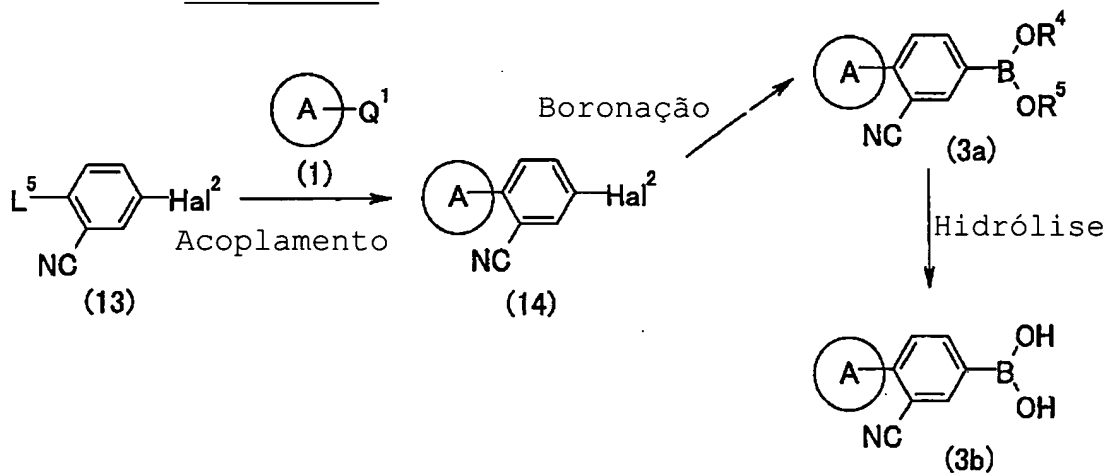
10

Fórmula 9

(Na fórmula, L^4 representa F ou Cl; Hal^1 representa Br ou I; e o mesmo se deve aplicar abaixo).

O composto de partida (2b) pode ser produzido de acordo com o esquema de reação mencionado acima. Neste, a condição para a boronação e a hidrólise pode ser a mesma como aquela o método de produção para os compostos de partida (7) e (8); e a condição para a reação acoplamento pode ser o mesmo como aquela para o método de produção 1 mencionada acima.

Fórmula 10



(Na fórmula, L^5 representa I ou um grupo trifluorometanossulfonilóxi; Hal^2 representa Br ou Cl; e o mesmo se deve aplicar abaixo).

Os compostos de partida (3a) e (3b) pode ser produzido de acordo com o esquema de reação mencionado acima. No esquema de reação, a condição para a reação acoplamento pode ser a mesma como aquele para o método de produção 1 mencionada acima; e a condição para a boronação e a hidrólise pode ser a mesma como aquele para o método de produção para os compostos de partida (7) e (8).

Desse modo produzido, o composto (I) pode ser isolado e purificado diretamente quando ele esta na forma de um composto livre, ou após formado em seu sal de acordo com a formação de sal ordinária. O isolamento e purificação podem ser obtidos através de tratamento químico ordinário de extração, concentração, destilação, cristalização, filtração, recristalização e várias cromatografias.

Vários isômeros podem ser isolados por separação deles de acordo com os métodos ordinários com base na diferença

entre os isômeros nas propriedades físicas ou químicas destes. Por exemplo, isômeros ópticos podem ser separados e purificados de acordo com um método de indução um composto racêmico em um sal diastereômero com um ácido orgânico opticamente ativo (por exemplo, ácido tartárico) e então submetido em cristalização de fracionamento, ou um método de cromatografia de coluna empregando uma carga quiral. Além disso, os compostos ativos opticamente podem ser produzidos, a partir de um composto opticamente ativo adequado. As misturas de diastereômero podem ser separadas através de cristalização de fracionamento ou cromatografia.

Métodos de teste

O efeito dos compostos da presente invenção foi confirmado de acordo com os testes farmacológicos mencionados abaixo.

1. Atividade Inibidora de Xantina Oxidase:

(1) Preparação de Composto Teste:

Um composto teste foi dissolvido em DMSO (por Nacalai) para ter uma concentração de 10 mM, e exatamente antes do uso, sua concentração foi ajustada para uma desejada.

(2) Método de medição:

A atividade inibidora de xantina oxidase do composto da presente invenção foi avaliada de acordo com um método parcialmente modificado de um método descrito em uma Referência "Free Radic. Biol. Med. 6, 607-615, 1992". Concretamente, xantina oxidase (derivado de leite de manteiga, por Sigma) foi misturada com 50mM de tampão de fosfato para ser 0,03 unidades/ml, e aplicada a uma placa de 96 cavidades em uma

quantidade de 50 μ l/cavidades. O composto teste diluído para ter uma concentração final foi adicionado a placa em uma quantidade de 2 μ l/cavidades, e processado em temperatura ambiente durante 20 minutos. A pterina (por Sigma) foi adicionada a ele para ter
5 uma concentração de final de 5 μ M em uma quantidade de 50 μ l/cavidades, e reagida em temperatura ambiente durante 10 minutos. Sob uma condição de excitação a 345 nm e emissão a 390 nm (pterina é oxidada por xantina oxidase para produzir isoxantopterina, e sob a condição ela emite luz), a amostra foi
10 analisada empregando um leitor de microplaca safira (por Tacan).

A emissão de luz por isoxantopterina na presença ou ausência de xantina oxidase foi definida como 0% de inibição e 100% de inibição, respectivamente, e a concentração (IC₅₀) do composto teste para 50% de inibição foi computada.

15 Os compostos da presente invenção têm boa atividade inibidora de xantina oxidase. Por exemplo, o composto do Exemplo 94 tem IC₅₀ de 0,5 nM; o composto do Exemplo 129 tem IC₅₀ de 0,9 nM; o composto do Exemplo 140 tem IC₅₀ de 1,4 nM. Os compostos dos Exemplos 1 a 5, 7 a 9, 12 a 14, 17, 19, 21, 29, 35 a 41, 43,
20 46, 49, 58, 63, 68, 82, 84, 102, 105, 107, 123 a 128, 136 a 138, 146, 152 e 153 todos tem IC₅₀ de 10nM ou menos.

O teste acima confirmou que os compostos da presente invenção têm atividade inibidora de xantina oxidase potente.

2. Efeito Hipouricemico (camundongo normal):

25 Um composto teste suspenso em 0,5% de líquido de celulose de metila foi dado a um camundongo de ICR através de administração oral forçada empregando uma sonda oral. 2 horas ou 6 horas após a administração, ou com alguns compostos, também

24 horas após, o sangue foi coletado do camundongo através da sua aorta abdominal, e o soro foi separado dele. O nível do ácido úrico do soro foi medido de acordo com um método de uricase empregando um espectrômetro de absorção (SPECTRA MAX 190, by
 5 Molecular Device) e empregando um *kit* de medição de ácido úrico (C-Teste de ácido úrico Wako, por Wako purê Chemicals), e o percentual de efeito de hipouricemico foi obtido de acordo com a seguinte fórmula:

$$\begin{aligned} & \text{Percentual de efeito de hipouricemico (\%)} \\ 10 \quad & = (\text{Níveis do ácido Úrico de animal de controle} - \text{níveis} \\ & \text{do ácido úrico de animal administrado de composto teste}) \times \\ & 100 / \text{nível do ácido úrico de animal de controle.} \end{aligned}$$

Este teste confirmou o efeito hipouricemico excelente dos compostos da presente invenção. Por exemplo, os compostos
 15 dos Exemplos 1 e 12 mostram um percentual de depressão de ácido úrico de 70% ou mais em 2 horas após 1 mg/kg de administração oral. Além disso, os compostos têm efeito de longa-ação, por exemplo, os compostos dos Exemplos 12 e 13 mantiveram seu percentual de redução de ácido úrico de 50% ou mais mesmo 24 horas
 20 após a administração deste.

A partir do resultado acima, é óbvio que os compostos da presente invenção têm um efeito de hipouricemico potente e de longa-ação.

3. Efeito Hipouricemico (modelo de ácido úrico
 25 elevado induzido oxonato de rato):

(A) Para avaliação da capacidade de depressão de níveis de ácido urico do soro dos compostos da presente invenção, o seguinte teste foi realizado empregando um modelo de ácido

úrico elevado induzido por oxonato.

Um líquido de celulose de metila 0,5% (grupo normal, grupo de controle) ou um composto teste suspenso em 0,5% de celulose de metila (grupo administrado por composto) foi oralmente administrado a ratos Wistar masculinos de 5 ou 6 semanas de idade. Uma hora antes de coleta de sangue, salino (grupo normal), ou 250 mg/kg de oxonato de potássio suspenso em salina (grupo de controle, grupo administrado por composto) foi subcutaneamente administrado aos ratos. 2 horas ou 18 horas após a administração de composto ou líquido de celulose de metila, o sangue foi coletado de cada rato. O soro foi separado do sangue coletado, e o nível do ácido úrico do soro foi medido de acordo com um método de tungstato de fósforo (Am. J. Clin. Pathol., 28, 152 -, 1957).

Este teste confirmou o excelente efeito hipouricêmico dos compostos da presente invenção. Por exemplo, ED₅₀ do composto do Exemplo 136 foi 0,2 mg/kg em 2 horas após a administração oral (para isto, o nível do ácido úrico do soro do grupo normal foi definido como 100% de inibição e o nível do ácido úrico do soro do grupo de controle foi como 0% de inibição). Além disso, ED₅₀ dos compostos dos Exemplos 1, 68, 123, 124, 127, 137, 140 e 146 foi todo menores do que 1 mg/kg, como avaliado em 2 horas após administração oral. Além disso, ainda na avaliação em 18 horas após a administração oral, os compostos da presente invenção ainda mostram a atividade potente.

(B) Além disso, o efeito hipouricêmico excelente dos compostos da presente invenção pode também ser confirmado pelo seguinte método de teste que é uma modificação do método de teste

acima (A).

Os ratos Wistar foram alimentados com alimento preparado adicionado-se 2,5% de oxonato de potássio (por Tokyo Kasei) a CE-2 (Nippon Clea) desse modo produzindo modelos de ácido úrico elevado crônicos (veja Metabolismo, Janeiro de 1994; 43(1): 123-8). Um composto teste suspenso em 0,5% de celulose de metila, ou 0,5% de líquido de celulose de metila (grupo de controle) foi administrado oralmente a ele uma vez por dia; e após a administração no dia 3, o sangue foi periodicamente coletado dele. De acordo com o método de ácido fosfotungstênico, o nível de ácido úrico do soro foi computado do sangue coletado. O teste confirmou o efeito excelente hipouricemico dos compostos da presente invenção.

No método de teste acima (B), o nível de sangue do soro na hora da coleta de sangue pode ser aumentado sobre a concentração de ácido úrico saturado (7 mg/dl) por administração intraperitoneal de 1 mg/kg/10ml de isoproterenol em 1 hora antes de cada coleta de sangue. Os presentes modelos confirmados o efeito excelente hipouricemico dos compostos da presente invenção.

Como no acima, os modelos de doença mostraram o efeito de hipouricemico longa-ação e potente dos compostos da presente invenção.

Além disso, a eficácia dos compostos da presente invenção para doença inflamatória do intestino podem ser avaliadas de acordo com os métodos de teste mencionado abaixo.

4. Ação de Supressão de Enterite induzida por Ácido Acético:

Um ml de 4% de ácido acético foi retalmente administrado em ratos Wistar mantidos longe de alimentação durante 2 dias. Em lugar do ácido acético, 1 ml de salina foi administrado como um grupo normal. Em seguida, um composto teste suspenso em 0,5% de líquido de celulose de metila (grupo administrado por composto) ou 0,5% de líquido de celulose de metila (grupo de controle) foi administrado oralmente a do grupo administrado 4% de ácido acético, ao mesmo tempo em que 0,5% de líquido de celulose de metila foi ao grupo normal, cada uma vez por dia durante 4 dias. A parte de 2 a 7 cm do lado do ânus do intestino grosso foi cortada, então as fezes foram removidas ele com pinças, e foi lavado e o peso do tecido foi medido. A inibição de aumento de peso de tecido do composto teste foi computada de acordo com o seguinte método.

Inibição de Aumento de Peso de Tecido (%)

$$= 100 - \{(\text{peso de tecido do grupo administrado por composto} - \text{peso de tecido do grupo normal}) / (\text{peso de tecido do grupo de controle} - \text{peso de tecido do grupo normal}) \times 100\}.$$

Os compostos da presente invenção mostram a inibição de peso de tecido significativa. O resultado confirmou a eficácia dos compostos da presente invenção para doença inflamatória do intestino.

5. Modelo de Retinopatia Diabética:

A eficácia dos compostos da presente invenção para retinopatia diabética pode ser avaliada de acordo com o método descrito em European Journal of pharmacology 458 (2003) 283-289 (no qual os animais de teste são ratos Wistar masculinos de 10-semana de idade).

Como descrito acima, foi confirmado que os compostos da presente invenção tem inibição de xantina oxidase potente e mostram excelentes efeitos de modificação de doenças em testes de animal. Além disso, uma vez que os compostos da presente invenção têm estabilidade metabólica, e têm um efeito hipouricêmico de longa-ação, eles são superiores aos inibidores de xantina oxidase convencionais. Conseqüentemente, os compostos da presente invenção são esperados como um agente para prevenção ou tratamento de hiperuricemia, gota, urolitíase úrico, nefropatia acompanhado de hiperuricemia, doença inflamatória do intestino (colite ulcerativa, doença de Crohn), nefropatia diabética, retinopatia diabética, disfunção do órgão transplante de órgão ou reperfusão isquêmica, síndrome de lise tumoral, insuficiência cardíaca, distúrbio cardiovascular, especialmente para hiperuricemia, gota, doença inflamatória do intestino, nefropatia diabética, retinopatia diabética.

Além disso, os compostos da presente invenção têm uma estrutura de ácido não nucléico, e são livres de efeitos colaterais com base no distúrbio da via metabólica de pirimidina, e são então promissor como medicamento seguros.

Um composto farmacêutico contendo, como o ingrediente ativo desta, um composto (I) ou seu sal da presente invenção pode ser preparada, empregando um portador e veículo e qualquer outro aditivo geralmente empregado para preparação de composições farmacêuticas.

A administração pode ser em qualquer rotina de administração oral com comprimidos, pílulas, cápsulas, grânulos, pós, líquidos; ou administração não oral com injeções tal

como injeções intravenosa ou intramuscular, supositórios, agentes endérmicos, agentes nasais ou inalantes. A dose do composto da presente invenção pode ser adequadamente determinada para cada composto, dependendo da condição, e a idade e o sexo do paciente ao qual o composto é aplicado. Em geral, pode ser de 0,001 a 100 mg/kg-adulto/dia ou ainda para administração oral, e isto pode ser administrado todo de uma vez ou induz 2 a 4 vezes por um dia. Na administração intravenosa tomada dependendo da condição de patológico de um caso, a dose pode ser esta geralmente dentro de uma faixa de 0,0001 a 10 mg/kg-adulto/dia, e isto pode ser administrada toda de uma vez ou em algumas vezes por um dia. Na inalação, em geral, a dose pode ser de 0,0001 a 1 mg/kg-adulto/dia, e isto pode ser administrada toda de uma vez ou em algumas vezes por um dia.

A composição sólida para administração oral pode ser comprimidos, pós ou grânulos. Na composição sólida, um ou mais substancias ativas podem ser misturadas com pelo menos um veículo inerte, tal como lactose, manitol, glicose, celulose de hidroxipropila, microcristalinacelulose, amido, polivinilpirrolidona, aluminato de metasilicato de magnésio. De acordo com uma maneira ordinária, a composição pode conter qualquer outro aditivo, por exemplo, lubrificante tal como silicato de magnésio, desintegrador tal como glicolato de celulose de cálcio, promotor de dissolução. Os comprimidos e pílulas podem se revestidos com açúcar ou com película de revestimento gástrico ou revestimento entérico.

A composição líquida para administração oral inclui emulsão, solução, suspensão, xarope ou elixir farmacêuticamente

aceitáveis, e contém um solvente inerte ordinário tal como água pura, etanol. A composição pode conter qualquer outro aditivo do que um solvente inerte, por exemplo, agente auxiliar tal como solubilizador, agente umectante, agente de suspensão, bem como
5 adoçante, flavorizante, fragrância, e preservativo.

A injeção para administração não oral inclui solução suspensão e emulsão sem água ou base em água livre de germe. O solvente com base em água incluir, por exemplo, água destilada para injeção e salmoura fisiológica. O solvente sem água
10 incluir, por exemplo, propileno glicol, polietileno glicol, óleo vegetal tal como óleo de oliva, álcoois tal como álcoois de etila, Polisorbato 80 (nome Pharmacopeia). A composição pode também conter isotonzador, preservativo, agente umectante, emulsificador, dispersante, estabilizador, promotor de dis-
15 solução. Este pode ser esterilizado através de filtração através de um filtro de captura de bactéria, ou por adição de germicida, ou através de irradiação com luz. Como o caso pode ser, uma composição sólida de livre germe pode ser preparada, e pode ser dissolvida em água livre germe ou solvente livre germe para
20 injeção para dar a composição líquida pretendida antes do uso.

A composição de intramucosal tal como agente nasal e inalante pode ser sólido, líquido ou semi-sólido, e pode ser produzido de acordo com um método conhecido. Por exemplo, veículos tal como lactose e amido, e também agente controlando
25 pH, preservativo, tensoativo, lubrificante, estabilizador e espessante podem ser adequadamente adicionados. Para sua administração, utilizável é qualquer dispositivo adequado para inalação ou insuflação. Por exemplo, empregando um spray ou

dispositivo conhecido tal como um dispositivo de inalação de dose dosada, o composto pode ser administrado unicamente, ou como um pó de mistura formulado deste ou como uma solução ou suspensão deste combinada com um veículo farmacêuticamente aceitável. O inalador de pó seco pode ser para administração de dose única ou administração de multi-dose para que as cápsulas contendo pó ou pó seco possam ser empregadas. Como o caso pode ser, pode estar na forma de um spray de aerossol de pressão empregando um propulsor adequado, por exemplo, um vapor favorável tal como clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano ou dióxido de carbono.

Na produção de supositórios, uma cera de ponto de fusão baixo tal como uma mistura de glicerídeo de ácido graxo ou manteiga de cacau é fundida, um ingrediente ativo é adicionado a este, seguido agitando-se para dispersão uniforme. Em seguida, isto é fundido em um molde adequado e resfriado e solidificado. A preparações líquidas incluem solução, suspensão, emulsão e enema de contenção, por exemplo, água ou solução de propileno glicol aquosa.

20 Exemplos

Os compostos da presente invenção são descritos o mais concretamente com referência aos seguintes Exemplos.

Os métodos de produção para compostos de partida são descritos como Exemplos de Referência. Os métodos de produção para os compostos da presente invenção não são limitados a somente aos métodos de produção dos Exemplos concretos mostrados abaixo, e os compostos podem também ser produzidos de acordo com suas combinações ou métodos conhecidos.

As abreviações em Exemplos de Referência, Exemplos e Tabelas mostradas abaixo são como segue:

Ex: Número de Exemplo

REx: Número de Exemplo de Referência

5 Dat: Dados de Físico-químico (FA: FAB-MS(M+H)⁺, FN: FAB-MS(M-H)⁻, ES: ESI-MS(M+H)⁺, EI: EI-MS(M⁺), AP: API-ES-MS(M+H)⁺, APN: API-ES-MS(M-H)⁻, [o composto com (Na) após seus dados de massa espectrométrica significa que seu sal Na ou adução de Na determinou os dados; e o composto com (G-2W) após
10 seus dados de massa espectrométrica significa que seu dideidrato de adução de glicerina determinou os dados], NMR: δ (ppm) de picos característicos em RMN ¹H em DMSO-d₆, NMRC: δ (ppm) de picos característicos em RMN ¹H em CDCl₃)

Anal: Análise elementar

15 Calc. dados calculados

Encontrado: dados encontrados

H: Tempo de retenção (min) em HPLC sob a seguinte condição, [condição de HPLC: coluna, Wakosil-II 5C18AR 5 μ m, 2,0 x 30 mm; comprimento de onda de detenção, 254 nm; temperatura
20 de medição, 35,0°C; solvente, iniciado em de solução de ácido trifluoroacetico 5mM aquosa/MeOH = 9/1, e a relação foi alterada para 0/10 dentro de 4 minutos, e depois, a amostra foi eluído em 0/10 durante 0,5 minuto, a taxa de fluxo foi 1,2 ml/min]

St: Fórmula estrutural

25 Syn: Método de produção (Numeral significa o número de Exemplo quando referido a produção do composto na mesma maneira)

Sal: Sal (o composto com nenhuma marca é uma base

livre, o composto designado por 0,3HCl significa que é uma mistura de monoidrocloreto e base livre em uma relação molar de 0,3/0,7]

	Me: Metila
5	Et: Etila
	iPro: 2-Propila
	nBu: N-butila
	iBu: Isobutila
	tBu: terc-butila
10	cHex: Cicloexila
	Bn: Benzila
	Ph: Fenila
	3Py: 3-Piridila
	4Py: 4-Piridila
15	2Thie: 2-Tienila
	3 Thie: 3-Tienila
	2Fur: 2-Furila
	3Fur: 3-Furila
	1Naph: 1-Naftila
20	2Naph: 2-Naftila
	Ac: Acetila
	Tf: Trifluorometanosulfonila.

Um grupo fenila substituído é representado como "numeral indicando a abreviação de posição de substituinte do substituinte-Ph" na Tabelas. "di" antes dos substituintes significa que o grupo tem dois substituintes. Por exemplo, grupo 4-MeO-3,5-diMe-Ph- significa 4-metóxi-3,5-dimetilfenil.

Na coluna "Syn" relativo ao método de produção nas

Tabela abaixo, o mesmo Número de Referência é determinado para os compostos dos quais as formas de sal diferem porém que foram produzidos através do mesmo tipo de reação. A interconversão entre uma base livre e seu sal é um sentido comum técnico daquele
5 versado na técnica.

Exemplo de referência 1:

5-Bromo-2-hidroxibenzonitrila, brometo de benzila e carbonato de potássio foram reagido em DMF em temperatura ambiente para obter 2-(benzilóxi)-5-bromobenzonitrila. EI:
10 287, 289.

Exemplo de referência 2:

2-(Benzilóxi)-5-bromobenzonitrila e borato de triisopropila foram dissolvidos em um solvente misturado de THF e tolueno, e às -78°C, em uma solução de n-butilítio/hexano foi
15 adicionada em gota. Isto foi aquecido até em temperatura ambiente, e 1 M ácido clorídrico foi adicionado à mistura de reação, seguido por agitação para obter ácido [4- (benzilóxi)-3-cianofenil]bórico. ES: 254.

Exemplo de referência 3:

20 Ácido [4- (Benzilóxi) -3-cianofenil] bórico e 2-cloroisonicotinato de metila foram dissolvidos em um líquido mistura de tolueno e uma solução de carbonato de sódio 2 M aquosa, e na presença de tetracis(trifenilfosfina)paládio, a mistura foi agitada sob aquecimento em uma atmosfera de argônio às 100°C
25 para obter 2-[4-(benzilóxi)-3-cianofenil] isonicotinato de metila. F: 345.

Exemplo de referência 4:

2- [4-(benzilóxi) -3-cianofenil] isonicotinato de

metila e pentametilbenzeno foram aquecidos sob reflexo em ácido trifluoroacético para obter 2-(3-ciano-4-hidroxifenil) isonicotinato de metila. F: 255.

Exemplo de referência 5:

5 Uma solução de HCl/1,4-dioxano de 4M foi adicionada a uma solução de DMF de 4-(benzilóxi)isofthalonitrila e tioacetamida, seguido por agitação às 60°C para obter 4-(benzilóxi)-3-cianobenzenocarbottioamida. AP:291(Na).

Exemplo de referência 6:

10 4-(Benzilóxi)-3-cianobenzenocarbottioamida e 2-cloroacetato de etila foram agitados em etanol às 75°C para obter 2-[4-(benzilóxi)-3-cianofenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etila. AP: 401(Na).

Exemplo de referência 7:

15 4-(Benzilóxi)-3-cianobenzenocarbottioamida e 2-cloro-3-oxopropionato de metila foram aquecidos sob refluxo em 1-butanol na presença de Peneiras Molecular 4A para obter 2-[4-(benzilóxi)-3-cianofenil]-1,3-tiazol-5-carboxilato de metila. AP:373(Na).

Exemplo de referência 8:

20 2-[4-(benzilóxi)-3-cianofenil]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etila foi suspenso em uma mistura de THF e etanol, em seguida carbono de paládio foi adicionado a isto, e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio em
25 temperatura ambiente para obter 2-(3-ciano-4-hidroxifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etila. APN: 287.

Exemplo de referência 9:

2-(3-ciano-4-hidroxifenil)isonicotinato de metila e

anidrido de trifluorometanossulfônico foram reagidos em diclorometano a 0°C na presença de DIPEA para obter 2-(3-ciano-4-[[trifluorometil)sulfonil] oxi} fenil) isonicotinato de metila. F: 387.

5 Exemplo de referência 10:

Fluoreto de cézio e tetracis(trifenilfosfina) paládio foram adicionados a uma solução de 1,2-dimetoxietano de ácido (3-ciano-4-fluorofenil)bórico e 2-cloroisonicotinato de metila, e a mistura foi aquecida sob refluxo em uma atmosfera de argônio para obter 2-(3-ciano-4-fluorofenil) isonicotinato de metila. F: 257.

Exemplo de referência 11:

5-Bromo-2-iodobenzonitrila e ácido 3-piridilbórico foram dissolvidos em uma solução de mistura de solução de carbonato de sódio 2 M aquosa e tolueno, então tetracis(trifenilfosfina)paládio foi adicionado a este, e a mistura foi aquecida, agitada com aquecimento em uma atmosfera de argônio às 100°C durante 3 dias para obter 5-bromo-2- piridina-3-il]benzonitrila. El: 258, 260.

20 Exemplo de referência 12:

2-(3-ciano-4-fluorofenil)isonicotinato de metila e azida de sódio foram dissolvidos em uma solução de DMF, seguido por agitação às 50°C durante 4 horas para obter 2-(4- azido-3-cianofenil)isonicotinato de metila. NMRC: 7,38 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 8,46 (1H, d).

Exemplo de referência 13:

5-formil-2-metoxibenzonitrila, acetato de sódio e hidroxiamina foram dissolvidos em etanol, seguido por agitação

às 80°C durante 6 horas para obter 5-[(hidroxiimino) metil]-2-metoxibenzonitrila. APN:175.

Exemplo de referência 14:

5-[(Hidroxiimino) metil]-2-metoxibenzonitrila, 4 M
5 de ácido clorídrico e Oxon (nome comercial registrado) foram dissolvidos em uma solução de DMF, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 12 horas para obter cloreto de 3-ciano-N-hidróxi-4-metoxibenzenocaboximidoil. NMRC: 7,01 (1H, d), 8,03 (1H, dd), 8,07 (1H, 25 d).

10 Exemplo de referência 15:

Cloreto de 3-ciano-N-hidroxi-4-metoxibenzenocarboximidoil, propiolato de etila e trietilamina foram dissolvidos em uma solução de THF, seguido por agitação às 40°C para obter 3-(3-Ciano-4-metoxifenil)-5-isoxazolcarboxilato de etila. AP:
15 295.

Exemplo de referência 16:

3-(3-ciano-4-metoxifenil)-5-isoxazolcarboxilato de etila e tribromoborano foram dissolvidos em uma solução de diclorometano, seguido por agitação durante 2 horas sob res-
20 friamento com gelo. Além disso, a mistura foi agitada às 40°C durante 30 minutos para obter 3-(3-ciano-4-hidroxifenil)-5-isoxazolcarboxilato de etila. APN: 257.

Exemplo de referência 17:

Paládio-carbono foi adicionado a uma solução de
25 metanol de 2-(4-azido-3-cianofenil)isonicotinato de metila, e a mistura foi agitada na presença de gás de hidrogênio em temperatura ambiente durante 5 horas para obter 2-(4-amino-3-cianofenil)isonicotinato de metila. AP: 254.

Exemplo de referência 18:

20% de etóxido de sódio e nitrito de isoamila foram adicionados e dissolvidos em uma solução de etanol de 5-(cianometil)-2-metoxibenzonitrila. Álcool de isopropila foi
5 adicionado, e o precipitado formado foi coletado através de filtração. O sólido resultante e cloreto de 4-metilbenzenossulfonila foram dissolvidos em etanol, e a solução foi refluxada durante 5 horas para obter 5-[ciano({[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}imino)metil]-2-metoxibenzonitrila. AP: 378.

10 Exemplo de referência 19:

sulfanilacetato de etila e trietilamina foram dissolvidos em uma solução de etanol de 5-[ciano({[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}imino)metil]-2-metoxibenzonitrila, seguido por agitação durante 5 horas sob resfriamento com gelo para obter
15 4-amino-3-(3-ciano-4-metoxifenil)isotiazol-5-carboxilato de etila: AP: 378.

Exemplo de referência 20:

Nitrato de 3-metilbutil foi dissolvido em uma solução de tetraidrofurano de 4-amino-3-(3-ciano-4-metoxifenil) isotiazol-5-carboxilato de etila, seguido por aquecimento sob
20 refluxo durante 5 horas para obter 3-(3-ciano-4-metoxifenil)isotiazol-5-carboxilato de etila. AP: 311.

Exemplo de referência 21:

Sob resfriamento com gelo, tribromido de boro foi
25 adicionado a uma solução de diclorometano de 3-(3-ciano-4-metoxifenil)isotiazol-5-carboxilato de etila, seguido por agitação durante 1 hora e então agitando às 40°C durante 3 horas para obter 3-(3-ciano-4-hidroxifenil)isotiazol-5-carboxilato

de etila. AP: 297.

Exemplos de referência 22 a 35:

O início dos compostos de partida correspondente, um composto do Exemplo de Referência 22 foi produzido da mesma maneira como no Exemplo de Referência 2, um composto do Exemplo de Referência 23 foi produzido da mesma maneira como no Exemplo de Referência 3, um composto do Exemplo de Referência 24 foi produzido da mesma maneira como no Exemplo de Referência 4, um composto do Exemplo de Referência 25 foi produzido da mesma maneira como no Exemplo de Referência 6, os compostos dos Exemplos de Referência 26 a 27 foram produzidos da mesma maneira como no Exemplo de Referência 8, e os compostos do Exemplo de Referência 28 a 35 foram produzidos da mesma maneira como no Exemplo de Referência 9. Como o composto de partida nos Exemplos de Referência 32 e 34, empregado foi o composto de fenol descrito nas Referências de Patente 7 e 8. As estruturas e os dados de físico-químico dos compostos dos Exemplos de Referência 22 a 35 são mostrados na Tabela 1 abaixo.

Exemplo 1:

(1) 87 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paládio foi adicionado a uma suspensão de tolueno (25 ml) 966 mg de 2-(3-ciano-4-((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)isonicotinato de metila, 610 mg de ácido de fenilborônico e 518 mg de carbonato de potássio, seguido por aquecimento às 100°C em uma atmosfera de argônio durante 2 horas. A água foi adicionada à mistura de reação, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de

cromatografia de coluna de sílica gel (hexano: acetato de etila = 95:5 a 70:30) para obter 758 mg de 2-(2-cianobifenil-4-il)isonicotinato de metila.

(2) 758 mg deste composto foi dissolvido em uma
5 mistura de 10 ml de metanol e THF, 7,2 ml de solução de hidróxido de sódio 1 M aquosa foi adicionado a este, seguido por aquecimento às 60°C durante 13 horas. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, neutralizada com 1 M ácido clorídrico, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi
10 recristalizado de uma mistura de etanol e água para obter 472 mg de ácido 2-(2-cianobifenil-4-il) isonicotínico.

(3) 414 mg deste composto foi dissolvido em 15 ml de etanol, e 1,5 ml de solução de hidróxido de sódio 1 M aquosa que foi adicionado a este, seguido por agitação em temperatura
15 ambiente durante 30 minutos. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida para obter 430 mg de 2-(2-cianobifenil-4-il)isonicotinato de sódio.

Exemplo 2:

(1) 212 mg de 2-(3-ciano-4-fluorofenil) isonicotinato de metila e 68 mg de pirazol foram dissolvido em 4 ml de
20 DMSO, e 102 mg de terc-butoxido de potássio foi adicionado, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura de reação foi diluída com água, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada e
25 concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica gel (hexane: acetato de etila = 67:33) para obter 251 mg de 2-[3-ciano-4-(1H-pirazol-1-il)fenil] isonicotinato de metila.

(2) 236 mg deste composto foi dissolvido em uma mistura líquida de 10 ml de metanol e 5 ml de THF, e 1,16 ml de solução de hidróxido de sódio 1 M aquosa que foi adicionado, seguido por aquecimento às 80°C durante 40 minutos. O líquido de reação foi resfriado em temperatura ambiente, lavado com água, e o solvente orgânico foi evaporado fora sob pressão reduzida. O líquido de reação foi lavado com éter de dietila para obter uma camada aquosa. A camada aquosa foi neutralizada com 1 M de ácido clorídrico, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada e concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi recristalizada de uma mistura de etanol e água para obter 103 mg de ácido 2-[3-ciano-4-(1H-pirazol-1-il)fenil] isonicotínico.

(3) 92 mg deste composto foi dissolvido em etanol, e 0,317 ml de solução de hidróxido de sódio 1 M aquosa foi adicionado a este, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 15 minutos. O líquido de reação foi concentrado, o resíduo foi suspenso em 2-propanol, e o precipitado foi coletado através de filtração para obter 93 mg de 2-[3-ciano-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]isonicotinato de sódio.

Exemplo 3:

(1) 1,32 g de 2-[4'-(benzilóxi)-2,3'-dicianobifenil-4-il] isonicotinato de metila, que foi obtido na mesma maneira como no Exemplo 1(1) empregando ácido 4-(benzilóxi)-3-cianofenil bórico e 2-(3-ciano-4-[(trifluorometil) sulfonila]oxi)fenil] isonicotinato de metila, foi dissolvido em uma mistura de 50 ml de THF e 50 ml de metanol, e 0,5 g de pa-

ládio-carbono foi adicionado, seguido por agitação em uma atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura de reação foi filtrada, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter 0,5 g de
5 2-(2,3'-diciano-4'-hidroxibifenil-4-il)isonicotinato de metila.

(2) 230 mg deste composto foi dissolvido em DMF, e 50µL de iodometano e 108 mg de carbonato de potássio foram adicionados, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas. A água foi adicionada à mistura de reação, seguida por
10 extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada e concentrada sob pressão reduzida. O clorofórmio foi adicionado ao resíduo, e o cristal precipitado foi coletado por filtração, seguido por lavagem com clorofórmio para obter 73 mg de 2-(2,3'-diciano-4'-metoxibifenil-4-il) iso-
15 nicotinato de metila.

(3) 73 mg deste composto foi dissolvido em 2 ml de metanol e 2 ml de THF, e 220µL de uma solução de hidróxido de sódio 1 M aquoso foi adicionado, seguido por aquecimento às 60°C durante 2 horas. Após o resfriamento, o solvente foi removido
20 sob pressão reduzida, e então água foi adicionada ao resíduo, seguido por neutralização com 1 M de ácido clorídrico. O cristal precipitado foi coletado através de filtração e lavado com uma mistura de etanol e água para obter 64 mg de ácido 2-(2,3'-diciano-4'-metoxibifenil-4-il) isonicotínico.

25 Exemplo 4:

58 mg de tetracis(trifenilfosfina)paládio e 208 mg de carbonato de potássio foram adicionados a uma solução de tolueno (10 ml) de 386 mg de 2-(3-ciano-4-((trifluorometil) sulfo-

nila]oxi}fenil)isonicotinato de metila e 534 mg de ácido 1-(triisopropilsilil)pirrole-3-borônico, então isto foi irradiado com microondas e aquecido a 130°C em uma atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. Água foi adicionada à mistura de reação, seguida por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica gel (hexano: acetato de etila = 95:5 a 70:30) para obter 24 mg de 2-{3-ciano-4-[1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol-3-il] fenil} isonicotinato de metila.

(2) 24 mg deste composto foram dissolvidos em 1 ml de THF, e 63 µL de 1 M de fluoreto de tetrabutylamônio/solução de THF foi adicionado a este, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 15 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica gel (hexano: acetato de etila = 90:10 a 70:30) para obter 6 mg de 2-[3-ciano-4-(1H-pirrol-3-il)fenil]isonicotinato de metila.

(3) 6 mg deste composto foram dissolvidos em uma mistura de 0,5 ml de metanol e 0,5 ml de THF, e 22 µl de solução de hidróxido de sódio 1 M aquosa foi adicionado, seguido por aquecimento às 60°C durante 2 horas. O líquido de reação foi resfriado, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. A água foi adicionada ao resíduo, seguido por neutralização com 1 M de ácido clorídrico. O cristal precipitado foi coletado por filtração e lavado com uma mistura de etanol e água para obter 1,5 mg de ácido 2-[3-ciano-4-(1H-pirrol-3-il)fenil] isonicotínico.

Exemplo 5:

(1) 131 mg de 2-(4-amino-3-cianofenil) isonicotinato de metila e 67 µl de 2,5-dimetoxitetraidrofurano foram dissolvidos em 1,3 ml de solução de ácido acético, seguido por aquecimento e agitação às 100°C durante 4 horas. A solução foi derramada em água, seguida por extração com acetato de etila. O solvente da camada orgânico, foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna (hexano: acetato de etila = 10:1 a 1:1) para obter 100 mg de 2-[3-ciano-4-(1H-pirrol-1-il) fenil]isonicotinato de metila.

(2) 100 mg de 2-[3-ciano-4-(1H-pirrol-1-il) fenil] isonicotinato de metila foi dissolvido em uma mistura de 2 ml de metanol e 3 ml de THF, e 66 µl de solução de hidróxido de sódio 1 M aquosa foi adicionado, seguido por aquecimento sob refluxo durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada, então neutralizada com 66µl de 1M de ácido clorídrico, seguido por extração com uma mistura de 2-propanol e clorofórmio (1:4). A camada orgânica foi lavada com salmoura. O solvente da camada orgânica foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi recristalizado de uma mistura de 2-propanol e clorofórmio (1:4) para obter 95 mg de ácido 2-[3-ciano-4-(1H-pirrol-1-il)fenil]isonicotínico.

Exemplo 6:

(1) 200 mg de 2-(4-azido-3-cianofenil) isonicotinato de metila, 54 µl de etinilbenzeno, 72µl de solução de L(+)-ascorbato de sódio 1 M aquosa e 2 mg de sulfato de cobre foram adicionados a uma mistura de 1,4 ml de água e 1,4 ml de

2-propanol, seguido por durante agitação vigorosa durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com 5 ml de água, o precipitado formado foi coletado através de filtração, lavado com água resfriada com gelo, e secado sob
5 pressão reduzida para obter 12 mg de 2-[3-ciano-4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il) fenil] isonicotinato de metila.

(2) 12 mg de 2-[3-ciano-4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]isonicotinato de metila foi dissolvido em uma mistura de 234µl de metanol e 351µl de THF, em seguida 61µl de
10 solução de hidróxido de sódio 1 M aquosa foram adicionados, seguido por aquecimento sob refluxo durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada, e neutralizada com 61µl de 1 M ácido clorídrico, em seguida extraída com uma mistura de 2-propanol e clorofórmio (1:4). A camada orgânica foi lavada com salmoura.
15 O solvente da camada orgânica foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi recristalizado de uma mistura de 2-propanol e clorofórmio (1:4) para obter 4 mg de ácido 2-[3-ciano-4-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil] isonico-
tínico.

20 Exemplo 7:

(1) uma suspensão de tolueno (0,5 ml) de 20 mg de 5-(3-ciano-4-([(trifluorometil)sulfonila]oxi)fenil)tiofeno-2-carboxilato de metila e 10 mg de carbonato de potássio foi adicionada a 15 mg de monohidrato ácido 3-aminobenzeno-
25 e em uma atmosfera de argônio, 8 mg de tetracis (trifenil-fosfina)paládio foi adicionado a este. A mistura foi agitada durante a noite a 100°C, então resfriados em temperatura ambiente, e filtrada por Celite. O solvente foi evaporado sob

pressão reduzida para obter 5-(3'-amino-2-cianobifenil-4-il) tiofeno-2-carboxilato de metila.

(2) 0,2 ml de solução de hidróxido de sódio 1 M aquosa foi adicionado a uma solução de metanol (0,25 ml)/ tetraidrofurano (0,25 ml) 5-(3'-amino-2-cianobifenil-4-il) tiofeno-2-carboxilato de metila, seguido por agitação durante a noite às 60°C. 1 M de Ácido clorídrico foi adicionado ao líquido de reação para torna-lo ácido, e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC [eluição através de coluna: C18 5µm SunFire (marca registrada), 19 mm x 100 mm, solvente: MeOH/solução ácido fórmico de 0,1% aquosa = 10/90 durante 1 minuto, alteração da relação para 95/5, levando 8 minutos, e também a eluição com 95/5 durante 3 minutos, taxa de fluxo: 25 mL/min), desse modo obtendo 2,5 mg de ácido 5-(3'-amino-2-cianobifenil-4-il)tiofeno-2-carboxílico.

Exemplo 8:

da mesma maneira como no Exemplo 7 porém empregando 25 mg de ácido {4-[(tertbutoxicarbonil)amino]-3-fluoro-fenil) borônico no lugar de monoidrato de ácido 3-amino- benzeno- borônico, ácido 5-{4'-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-ciano-3'-fluorobifenil-4-il;}tiofeno-2-carboxílico foi obtido. O composto foi dissolvido em um solvente misturado de 0,5 ml de diclorometano e 0,5 ml de ácido trifluoroacético, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas. O líquido de reação foi evaporado sob pressão reduzida, e então purificado da mesma maneira como aquele para o tratamento de purificação no Exemplo 7 para obter 9,2 mg de ácido 5-(4'-amino-2-ciano-3'-fluorobifenil-4-il) tiofeno-2-carboxílico.

Exemplo 9:

(1) 6 ml de solução de carbonato de sódio 2 M aquosa e 70 mg de paládio de tetraciestrifenilfosfina foram adicionados a uma solução de tolueno (15 Ml) de 450 mg de ácido 5 (3-ciano-4-piridina-3-ilfenil)borônico e 412 mg de ácido 2-cloroisonicotínico, e em uma atmosfera de argônio, isto foi aquecido às 100°C durante 2 horas. 3 ml de etanol foram adicionados, seguido por outro aquecimento às 100°C durante 1 hora. A água foi adicionada à mistura de reação, seguida por extração 10 com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica gel (clorofórmio: metanol = 99:1 a 93:7) para obter 127 mg de 2-(3-ciano-4-piridina-3-ilfenil) isonicotinato de etila. F: 15 330.

(2) 100 mg deste composto foram dissolvidos em uma mistura de 10 ml de metanol e 3 ml THF, e 30 ml de solução de hidróxido de sódio 1 M aquosa foram adicionados a isto e aquecidos a 60°C durante 1,5 horas. Após resfriada em temperatura 20 ambiente, a mistura de reação foi feita para ter pH de 3 a 4 com 1 M de ácido clorídrico adicionado a este, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com uma mistura de etanol e água para obter 54 mg de ácido 2-(3-ciano-4- piridina-3-ilfenil)isonicotínico 0,3 hidrocloreto.

25 Exemplo 10 a 153:

Na mesma maneira como nos Exemplos 1 a 8 porém começando a partir dos compostos de partida correspondente, os compostos dos Exemplos 10 a 153 mostrados nas Tabelas 2 a 11

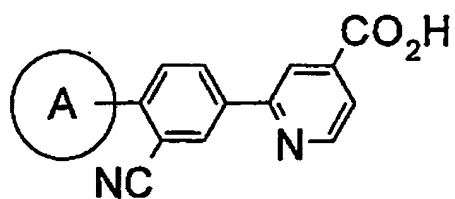
abaixo foram produzidos. As estruturas e os dados de físico-químico dos compostos dos Exemplos 1 a 153 são mostrados nas Tabelas 2 a 11.

As estruturas de outros compostos da presente invenção são mostradas nas Tabelas 12 e 13. Estes podem ser facilmente produzidos de acordo com os métodos de produção mencionado acima, ou de acordo com os métodos descritos nos Exemplos, ou de acordo com os métodos óbvio para aqueles versados na técnica, ou de acordo com suas modificações.

Tabela 1

REx	STr	Dat	REx	Str	Dat
22		F: 281 (G-2W)	29		F: 421
23		F: 350	30		AP: 443 (Na)
24		FN: 258	31		AP: 415 (Na)
25		AP: 401 (Na)	32		AP: 412 (Na)
26		APN: 287	33		AP: 413 (Na)
27		APN: 259	34		AP: 412 (Na)
28		F: 392	35		AP: 429 (Na)

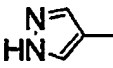
Tabela 2

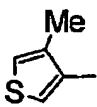
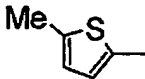


EX	Syn	A	Sal	Dat
1	1	Ph-	Na	F: 301; NMR: 8.33 (1H, s), 8.55 (1H, dd), 8.64 (1H, d)
2	2		Na	FN: 289; NMR: 6.67 (1H, t), 7.95 (1H, d), 8.66 (1H, d)
3	3	4-MeO-3-CN-Ph-		APN: 354; NMR: 4.01 (3H, s), 8.47 (1H, s), 8.87 (1H, d)
4	4			APN: 288; NMR: 7.84 (1H, d), 8.49 (1H, d), 8.79 (1H, d)
5	5			APN: 288; NMR: 6.39 (2H, t), 7.76 (1H, d), 8.50 (1H, s)
6	6			APN: 366; NMR: 8.59 (1H, s), 8.76 (1H, dd), 9.34 (1H, s)
9	9	3Py-	0, 3HCl	ES: 302; NMR: 8.52 (1H, s), 8.60 (1H, dd), 8.93 (1H, d)

10	1	4-F-Ph-		FN: 317; NMR: 8.50 (1H, s), 8.46 (1H, dd), 8.92 (1H, d)
11	1	3-MeO-Ph-		FN: 329; NMR: 3.85 (3H, s), 7.86 (1H, dd), 8.54 (1H, dd)
12	1	4-MeO-Ph-	Na	F: 331; NMR: 3.85 (3H, s), 7.12 (2H, d), 8.42 (1H, dd)
13	1	4-Cl-Ph-		FN: 333; NMR: 8.50 (1H, s), 8.56 (1H, dd), 8.92 (1H, d)
14	1	3-CF ₃ -Ph-	Na	FN: 367; NMR: 8.37 (1H, s), 8.51 (1H, dd), 8.67 (1H, d)
15	1	2-Meo-Ph-		F: 331; NMR: 3.80 (3H, s), 7.65 (1H, d), 8.91 (1H, dd)
16	1	4-Me-Ph-	Na	F: 315; NMR: 2.40 (3H, s), 7.37 (2H, d), 8.44 (1H, dd)
17	1	2Thie-		F: 307; NMR: 7.29 (1H, dd), 8.49 (1H, s), 8.51 (1H, dd)

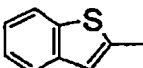
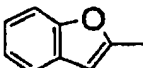
Tabela 3

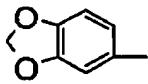
18	1	3Thie-	Na	ES: 307; NMR: 7,57 (1H, dd), 8,34 (1H, s), 8,43 (1H, dd)
19	1	3Fur-		F: 291; NMR: 7,10 (1H, dd), 8,50 (1H, dd), 8,66 (1H, d)
20	1	4-NC-Ph-		FN: 324; NMR: 8,52 (1H, s), 8,59 (1H, dd), 8,92 (1H, d)
21	1	4-HOOC-Ph-		F: 345; NMR: 8,11 (2H, d), 8,59 (1H, dd), 8,92 (1H, d)
22	1	2Fur-		FN: 289; NMR: 6,78 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 8,57 (1H, dd)
23	1		0,3HCl	FN: 289; NMR: 7,83 (1H, dd), 7,92 (1H, d), 8,89 (1H, d)
24	1	4-iBuO-Ph-		FN: 371; NMR: 1,01 (6H, s), 7,12 (2H, d), 8,51 (1H, dd)
25	1	4-Et-Ph-		FN: 327; NMR: 1,25 (3H, t), 7,41 (2H, d), 8,53 (1H, dd)

26	1	3-Me-Ph-		FN: 313; NMR: 2,42 (3H, s), 7,86 (1H, dd), 8,54 (1H, dd)
27	1	2-Me-Ph-		FN: 313; NMR: 2,19 (3H, s), 7,87 (1H, dd), 8,53 (1H, dd)
28	1	3-Cl-Ph-		Anal: Calc, C; 68,17%, H; 3,31%, N; 8,37%, Cl; 10,59% Encontrado C; 67,90%, H; 3,51%, N; 8,23%, Cl; 10,43%; NMR: 8,51 (1H, s), 8,56 (1H, d), 8,92 (1H, d)
29	1	2-Cl-Ph-	Na	FN: 333; NMR: 7,74 (1H, dd), 8,44 (1H, dd), 8,68 (1H, d)
30	1	4-tBu-Ph-	Na	FN: 355; NMR: 1,35 (9H, s), 7,86 (1H, dd), 8,69 (1H, d)
31	1			FN: 319; NMR: 2,17 (3H, s), 7,86 (1H, d), 8,92 (1H, d)
32	1	4-HO-Ph-		FN: 315; NMR: 6,94 (2H, d), 8,49 (1H, dd), 8,90 (1H, d)
33	1		Na	FN: 319; NMR: 2,54 (3H, s), 7,54 (1H, d),

				8,64 (1H, d)
34	1	3,5-di(CF ₃)-Ph-		APN: 435; NMR: 8,30 (1H, s), 8,61 (1H, dd), 8,93 (1H, d)

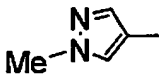
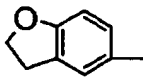
Tabela 4

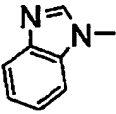
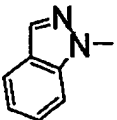
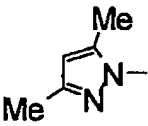
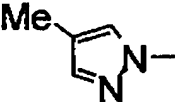
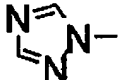
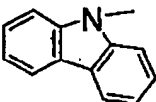
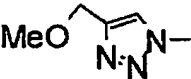
35	1	2Naph-		APN: 349; NMR: 7,59-7,69 (2H, m), 8,61 (1H, dd), 8,93 (1H, d)
36	1			APN: 367; NMR: 8,03 (1H, s), 8,58 (1H, dd), 8,92 (1H, d)
37	1			APN: 375; NMR: 7,37-7,59 (2H, m), 8,57 (1H, dd), 8,92 (1H, d)
38	1	4-BnO-3-NC-Ph-		APN: 430; NMR: 5,40 (2H, s), 7,99 (1H, dd), 8,91 (1H, d)
39	1	2,4-diMeO-Ph-		APN: 359; NMR: 3,85 (3H, s), 7,85 (1H, dd), 8,90 (1H, d)
40	1	4-MeS-Ph-		APN: 345; NMR: 2,56 (3H, s), 8,53 (1H, dd), 8,91 (1H, d)

41	1	4-(CF ₃)O-Ph-		APN: 383; NMR: 7,58 (2H, d), 8,57 (1H, dd), 8,92 (1H, d)
42	1	4-EtO-Ph-		MN: 343; NMR: 4,12 (2H, q), 7,85 (1H, dd), 8,90 (1H, d)
43	1	4-PhO-Ph-		APN: 391; NMR: 7,12-7,18 (4H, m), 7,86 (1H, dd), 8,53 (1H, dd)
44	1	3,4-diMeO-Ph		APN: 359; NMR: 3,85 (6H, d), 7,85 (1H, dd), 8,90 (1H, d)
45	1	4-Me ₂ N-Ph		APN: 342; NMR: 3,00 (6H, s), 7,83 (1H, dd), 8,89 (1H, d)
46	1			APN: 343; NMR: 6m14 (2H, s), 7,85 (1H, dd), 8,91 (1H, d)
47	1	3-Ph-Ph-		APN: 375; NMR: 7,35-7,60 (3H, m), 8,57 (1H, dd), 8,91 (1H, d)
48	1	4-MeO-3-Me-Ph-		APN: 343; NMR: 2,24 (3H, s), 7,85 (1H, dd), 8,90 (1H, d)

49	1	4-MeO-3,5-diMe-Ph-	APN: 357; NMR: 3,74 (3H, s), 7,85 (1H, dd), 8,90 (1H, d)
50	1	3-Me-4-(CF ₃)O-Ph-	APN: 397; NMR: 2,39 (3H, s), 8,56 (1H, dd), 8,92 (1H, d)
51	1	2-Ph-Ph-	APN: 375; NMR: 8,36 (1H, dd), 8,53 (1H, d), 8,87 (1H, d)

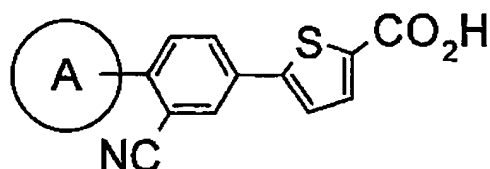
Tabela 5

52		4Py-	APN: 300; NMR: 8,51 (1H, s), 8,60 (1H, dd), 8,91 (1H, d)
53	1	4-MeO-2,5-diMe-Ph-	APN: 357; NMR: 2,16 (6H, s), 7,86 (1H, dd), 8,91 (1H, d)
54	1	4nBuO-Ph-	APN: 371; NMR: 0,96 (3H, t), 7,85 (1H, dd), 8,90 (1H, d)
55	1		APN: 303; NMR: 3,95 (3H, s), 8,06 (1H, s), 8,87 (1H, d)
56	1		APN: 341; NMR: 4,63 (2H, t), 7,72 (1H, d), 8,90 (1H, dd)

57	2		Na	F: 363 (Na); NMR: 7,25-7,43 (2H, m), 7,94 (1H, d), 8,68 (1H, s)
58	2		Na	F: 341; NMR: 7,35 (1H, t), 8,41 (1H, s), 8,69 (1H, d)
59	2		Na	F: 319; NMR: 2,22 (3H, s), 8,38 (1H, s), 8,67 (1H, d)
60	2			APN:303; NMR: 7,74 (1H, s), 8,71 (1H, d), 8,88 (1H, d)
61	2			AP:328; NMR: 7,26 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,60 (1H, d)
62	2			APN:290; NMR: 7,89 (1H, dd), 8,42 (1H, s), 9,29 (1H, s)
63	2			APN:388; NMR: 8,28 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,59 (1H, s)
64	2			APN:313; NMR: 7,69 (1H, dd), 8,56 (1H, s), 8,69 (1H, dd)
65	6			APN:334; NMR: 4,61 (2H, s), 8,03 (1H, d), 8,57 (1H, s)

66	1	3-CF ₃ -Ph-		APN: 367; NMR: 8,03 (1H, s), 8,58 (1H, dd), 8,92 (H4, d)
67	1	4-Ph-Ph		APN: 375; NMR: 7,37-7,59 (2H, in), 8,57 (1H, dd), 8,92 (1H, d)

Tabela 6



Ex	Syn		Sal	Dat
7	7	3-H ₂ N-Ph		ES: 321; H: 1,93
8	8	4-H ₂ N-3-F-Ph		ES: 339; H: 2,51
68	1	Ph-	Na	FN: 304; NMR: 7,23 (1H, d), 7,99 (1H, dd), 8,21 (1H, d)
69	1	4-Me-Ph	Na	FN: 318; NMR: 2,39 (3H, s), 7,24 (1H, d), 7,35 (2H, d)
70	1	4-MeO-Ph	Na	FN: 334; NMR: 3,84 (3H, s), 7,22 (1H, d), 7,95 (1H, dd)
71	1	4-CF ₃ -Ph	Na	F: 374; NMR: 7,25 (1H, d),

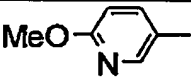
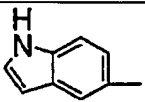
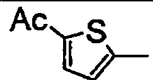
				8,03 (1H, dd), 8,27 (1H, d)
72	1	4-Cl-Ph	Na	FN: 338; NMR: 7,20 (1H, d), 7,58-7,68 (5H, m), 8,22 (1H, d)
73	7	3Py		ES: 307
74	7	3-Me-Ph		ES: 320
75	7	2-Me-Ph		ES: 320; H: 2,94
76	7	3-HO--Ph		ES: 322; H: 2,50
77	7	2,3-diMe-Ph		ES: 334
78	7	3-MeO-Ph		ES: 336; H: 2,91
79	7	2-MeO-Ph-		ES: 336
80	7			ES: 337
81	7	2-Cl-Ph-		ES: 340; H: 2,90
82	7			ES: 345; H: 2,80
83	7	4-Ac-Ph-		ES: 348; H: 2,68
84	7	4-Me ₂ N-Ph-		ES: 349; H: 2,92
85	7	3-Me ₂ N-Ph-		ES: 349; H: 2,49
86	7	3-HOOC-Ph-		ES: 350
87	7			ES: 354

Tabela 7

88	7	1Naph-		ES: 356
89	7	2Naph-		ES: 356; H: 3,38

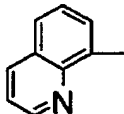
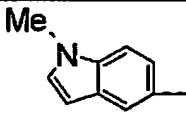
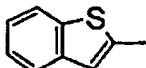
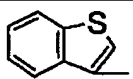
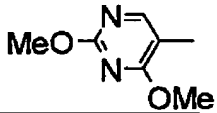
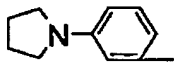
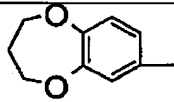
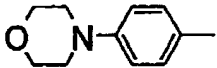
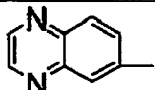
90	7			ES: 357
91	7			ES: 359; H: 3,15
92	7			ES: 362; H: 3,67
93	7			ES: 362; H: 3,15
94	7	4-tBu-Ph		ES: 362; H: 3,54
95	7	3-AcNH-Ph		ES: 363; H: 2,44
96	7	3-HOOC-Ph		ES: 350
97	7	3,4-diMeO-Ph		ES: 366
98	7			ES: 368
99	7	2-CF ₃ -Ph		ES: 374; H: 2,92
100	7			ES: 375
101	7	3-[Me ₂ N(CO)]-Ph		ES: 377
102	7			ES: 378; H: 2,96
103	7	3-Ph-Ph		ES: 382; H: 3,46
104	7	3-[MeS(O) ₂]-Ph		ES: 384
105	7	4-cHex-Ph		ES: 388; H: 3,84
106	7	2-(CF ₃)O-Ph-		ES: 390
107	7			ES: 391; H: 2,96
108	7			ES: 358

Tabela 8

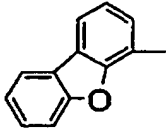
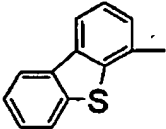
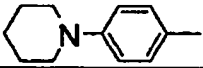
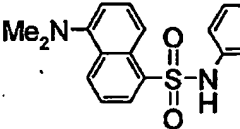
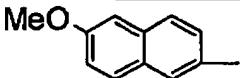
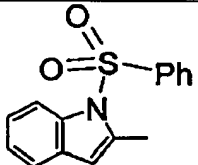
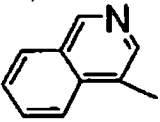
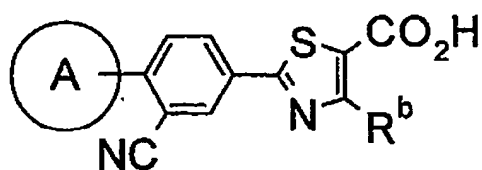
109				ES: 396; H: 3,37
110	7	4-PhO-Ph-		ES: 398; H: 3,46
111	7			ES: 412; H: 3,46
112	7			ES: 389
113	8	4-H ₂ N-3-MeO -Ph-		ES: 351; H: 3,19
114	7			ES: 554; H: 3,02
115	7	4-AcNH-Ph-		ES: 363; H: 2,43
116	7			ES: 386; H: 3,43
117	7	2-PhO-Ph-		ES: 398
118	7	4-[Ph(CO)]- Ph-		ES: 410; H: 3,20
119	7			ES: 485
120	7	4-iPrO-Ph-		ES: 364; H: 3,26
121	7	4-BnO-Ph-		ES: 412; H: 3,51
122	7			ES: 357; H: 2,07

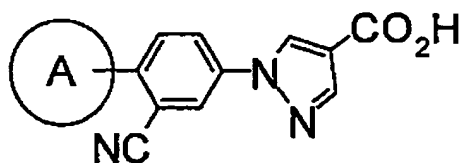
Tabela 9



Ex	Syn		R _b	Sal	Dat
123	1	Ph-	Me-		AP: 321; NMR: 2,31 (3H, s), 7,78 (1H, d), 8,49 (1H, d)
124	1	4-Me-Ph-	Me-	Na	F: 335; NMR: 2,40 (3H, s), 7,37 (2H, d), 8,20 (1H, dd)
125	1	4-Et-Ph-	Me-		AP: 349; NMR: 2,65 - 2,76 (5H, m), 7,41 (2H, d), 8,47 (1H, d)
126	1	4-(CF ₃)O-Ph-	Me-		AP: 405; NMRC: 2,70 (3H, s), 7,58 (2H, d), 8,51 (1H, d)
127	1	4-MeO-Ph-	Me-		AP: 351; NMR: 2,70 (3H, s), 3,85 (3H, s), 8,44 (1H, d)
128	1	3-MeO-Ph-	Me-		AP: 373(Na); NMR: 2,71 (3H, s), 3,84 (3H, s), 8,48 (1H, d)
129	1	3-Me-Ph-	Me-		AP: 335; NMR: 2,41 (3H, s), 2,70 (3H, s), 8,32 (1H, dd)

130	1	4-tBu-Ph-	Me-		APN:375; NMR: 1,35 (9H, s), 2,71 (3H, s), 7,77 (1H, d)
131	1	3Fur-	Me-		APN:309; NMR: 2,70 (3H, s), 7,10 (1H, dd), 8,29 (1H, dd)
132	1	3Thie-	Me-		APN:325; NMR: 2,70 (3H, s), 7,57 (1H, dd), 7,87 (1H, d)
133	1	4-Me ₂ N-Ph-	Me-		APN:362; NMR: 2,70 (3H, s), 3,00 (6H, s), 7,71 (1H, d)
134	1	Ph-	Et-		AP: 357 (Na); NMR: 3,14 (2H, q), 7,52-7,70 (5H, m), 7,78 (1H, d)
135	1	4-Me-Ph-	Et-		AP: 371 (Na); NMR: 1,29 (3H, t), 2,40 (3H, s), 7,75 (1H, d)
136	1	Ph-	Et-		APN: 305; NMR: 7,52-7,61 (3H, m), 7,81 (1H, d), 8,50 (1H, s)

Tabela 10



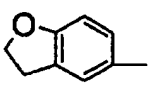
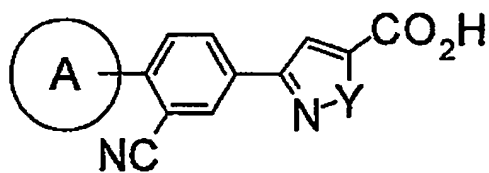
Ex	Syn		Dat
137	1	Ph-	APN: 288; NMR: 7,46-7,69 (5H, m), 8,55 (1H, d), 9,23 (1H, s)
138	1	4-Me-Ph-	APN: 302; NMR: 2,40 (3H, s), 8,52 (1H, d), 9,22 (1H, s)
139	1	2Thie-	APN: 294; NMR: 7,28 (1H, dd), 7,90 (1H, d), 8,16 (1H, s)
140	1	4-MeO-Ph-	APN: 318; NMR: 3,84 (3H, s), 7,75 (1H, d), 8,51 (1H, d)
141	1	3-Me-Ph-	APN: 302; NMR: 2,41 (3H, s), 7,77 (1H, d), 8,17 (1H, s)
142	1	4-tBu-Ph-	APN: 344; NMR: 1,35 (9H, s), 7,58 (4H, s), 8,16 (1H, s)
143	1	3Fur-	APN: 278; NMR: 7,08 (1H, dd), 7,90 (1H, d), 9,21 (1H, s)
144	1		APN: 330; NMR: 4,62 (2H, t), 7,72 (1H, d), 8,19 (1H, s)
145	1	3Thie-	APN: 294; NMR: 7,55 (1H, dd), 7,88 (1H, d), 9,22 (1H, s)

Tabela 11



Ex	Syn		Sal	Dat
146	1	Ph-	Nme	AP: 326(Na); NMR: 4,16 (3H, s), 8,25 (1H, dd), 8,39 (1H, d)
147	1	Ph-	O	APN:289; NMR: 7,81 (1H, d), 7,97 (1H, s), 8,57 (1H, d)
148	1	4-Me-Ph-	O	APN:303; NMR: 2,40 (3H, s), 7,78 (1H, d), 7,91 (1H, s)
149	1	4-tBu-Ph-	O	APN:345; NMR: 1,35 (9H, s), 7,80 (1H, d), 7,97 (1H, s)
150	1	3Thie-	O	APN:295; NMR: 7,67 (1H, dd), 7,98 (1H, d), 8,03 (1H, s)
151	1	3Fur-	O	APN:279; NMR: 7,91 (2H, s), 7,93 (1H, s), 8,50 (1H, d)
152	1	Ph-	S	APN:305; NMR: 7,78 (1H, d), 8,63 (1H, s), 8,68 (1H, d)
153	1	4-tBu-Ph-	S	APN: 361; NMR: 1,35 (9H, s), 7,77 (1H, d), 8,62

				(1H, s)
--	--	--	--	---------

Tabela 12

N°	Str	N°	Str
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

Tabela 13

N°	Str	N°	Str
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	
27		37	
28		38	
29		39	
30		40	

Aplicabilidade industrial

Os compostos da presente invenção têm uma ação de

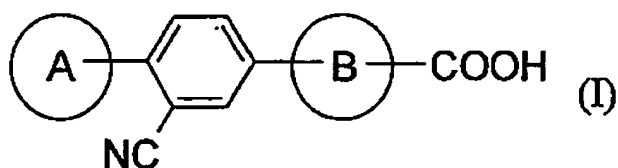
inibidora xantina oxidase potente, e são especialmente úteis para prevenção e tratamento de hiperuricemia, gota, doença inflamatória do intestino, nefropatia diabética, retinopatia diabética.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de ácido trialrilacarboxílico, **CARACTERIZADO** pelo de ser representado pela seguinte fórmula geral (I) ou um sal deste:

5

Fórmula 11



(onde os símbolos na fórmula têm os seguintes significados:

A: arila ou heteroarila,

Onde arila e heteroarila podem ser substituídas com
10 o mesmo ou diferente, 1 a 3 substituintes selecionados do seguinte grupo G;

grupo G: halogênio, -CN, NO₂, alquila inferior, halogênio-alquila inferior, -O-R¹, -O-halogênio-alquila inferior, -O-CO-R¹, -O-benzila, -O-fenila, -NR²R³, -NH-CO-R¹,
15 -CO₂-R¹, -CO-R¹, -CO-NR²R³, -CO-fenila, -S-R¹, -SO₂-alquila inferior, -SO₂-fenila, -NH-SO₂-naftalina-NR²R³, fenila, cicloalquial, e -alquileno-O-R¹ inferior;

R¹: H ou alquila inferior;

R² e R³: iguais ou diferentes, cada representam H ou
20 alquila inferior,

onde R² e R³, tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles se ligam, podem formar um heterociclo saturado contendo nitrogênio monocíclico; e

B: heteroarila de monocíclico, onde a heteroarila de monocíclico pode ser substituída com um grupo selecionado de alquila inferior, -OH, e halogênio, e o mesmo se deve aplicar abaixo).

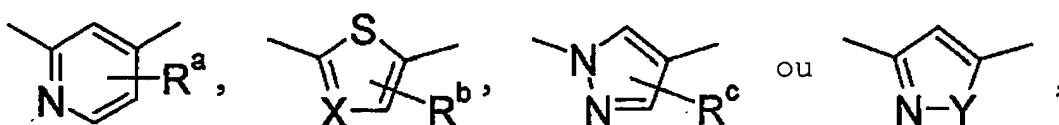
5 2. Derivado ou um sal deste, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é um grupo de anel selecionado de fenila, naftila, tienila, piridila, furila, benzotienila, benzofurila e 2,3-diidrobenzofurano-5-il e opcionalmente substituído com substituinte do grupo G.

10 3. Derivado ou um sal deste, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é fenila opcionalmente substituída com substituinte do grupo o G.

15 4. Derivado ou um sal deste, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o anel de benzeno e o grupo carboxila no grupo de anel B ligou-se ao grupo de anel B nas posições não adjacente um ao outro.

5. Derivado ou um sal deste, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que B é um grupo divalente da seguinte fórmula:

20 Fórmula 12



(onde os símbolos na fórmula têm os seguintes significados:

X: CH ou N,

Y: O, S ou NR^d ,

R^a , R^b e R^c : H ou metila, e

R^d : H ou metila).

6. Derivado ou um sal deste, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que B é um grupo de anel selecionado de anéis de piridina, tiofeno, tiazol, isotiazol e pirazol.

7. Derivado ou um sal deste, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os substituintes do grupo G são halogênio, -CN, alquila inferior, halogênio-alquila inferior, -O- R^1 , -O-halogênio-alquila inferior, -S- R^1 , -NR²R³, -CO₂- R^1 , e -alquilenio-O- R^1 inferior.

8. Derivado ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, de acordo com reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é selecionado de um grupo de 2-(2-cianobifenil-4-il) isonicotínico, ácido 2-(2-ciano-4'-metoxibifenil-4-il) isonicotínico, ácido 2-(4'-cloro-2-cianobifenil-4-il) isonicotínico, ácido 5-(2-cianobifenil-4-il)tiofeno-2-carboxílico, ácido 2-(2-ciano-4'-metilbifenil-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico, ácido 2-(2-cianobifenil-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico, ácido 2-[2-ciano-4'-(trifluorometóxi) bifenil-4-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico, ácido 2-(2-ciano-4'-metoxibifenil-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico, ácido 2-(2-ciano-3'-metoxibifenil-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico, ácido 2-(2-ciano-3'-metilbifenil-4-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico, ácido 1-(2-cianobifenil-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, ácido 1-(2-ciano-4'-metilbifenil-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, ácido 1-(2-ciano-4'-metoxibifenil-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico, ácido 2-(2-ciano-bifenil-4-il)

-1,3- tiazol-5-carboxílico, ácido 3-(2-cianobi-fenil -4-il) isotiazol-5-carboxílico, 3-(4'-terc-butyl-2-cianobifenil -4-il)isotiazol-5-carboxílico, é ácido 3- (2-cianobifenil-4-il) -1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico.

5 9. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreendendo um derivado ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com reivindicação 1, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

10 10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é um inibidor de xantina oxidase.

15 11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é um agente para prevenção e tratamento de hiperuricemia, gota, doença inflamatória do intestino, nefropatia diabética, retinopatia diabética.

20 12. Uso de um derivado ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para a fabricação de um agente para prevenção ou tratamento de hiperuricemia, gota, doença inflamatória do intestino, nefropatia diabética, retinopatia diabética.

25 13. Método para prevenir ou tratar hiperuricemia, gota, doença inflamatória do intestino, nefropatia diabética, retinopatia diabética, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administra uma quantidade terapeuticamente efetiva de um derivado ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com a reivindicação 1, a um paciente.

P10616939-2

RESUMO

"DERIVADO DE ÁCIDO TRIARILACARBOXÍLICO"

É pretendido fornecer um remédio ou um preventivo para hiperuricemia, gota, doença inflamatória do intestino, nefropatia diabética, retinite diabética e assim por diante que
5 tenha uma estrutura de ácido não nucléico e mostra um efeito de inibidor de xantina oxidase excelente e um efeito de redução de nível de ácido úrico. Foi confirmado que um novo derivado de ácido triarilcarboxílico, que é caracterizado por ter um grupo
10 heteroarila substituído por carboxila e um grupo de anel aromático tal como um grupo fenila ligado na para-posição em um anel de benzeno e também levando um grupo ciano no mesmo anel de benzeno, tem um efeito inibidor de xantina oxidase potente e um efeito de redução de nível de ácido úrico. Desse modo, é
15 constatado que este composto é apropriadamente utilizável como um remédio ou um preventivo para hiperuricemia, gota, doença inflamatória do intestino, nefropatia diabética, retinitis diabética e assim por diante.