

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2008.03.06	(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. TURNHOUTSEWEG 30 B-2340 BEERSE BE
(30) Prioridade(s): 2007.03.07 US 893458 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2009.12.16	(72) Inventor(es): MICHAEL GAUL US LILY LEE SEARLE US DIONISIOS RENTZEPERIS US
(45) Data e BPI da concessão: 2011.12.14 031/2012	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **TAZOLIDINEDIONAS N-ALQUILADAS FENOXI SUBSTITUÍDAS COMO MODULADORES DE RECEPTORES-ALFA DE ESTROGÉNIO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REPORTA-SE A COMPOSTOS DA FÓRMULA (I), A MÉTODOS PARA PREPARAR ESTES COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES, INTERMEDIÁRIOS E DERIVADOS DOS MESMOS E PARA TRATAR UMA CONDIÇÃO PATOLÓGICA INCLUINDO, MAS NÃO LIMITADA A, ESPONDILITE ANQUILOSANTE, ARTERIOSCLEROSE, ARTRITES (TAIS COMO ARTRITE REUMATÓIDE, ARTRITE INFECCIOSA, ARTRITE INFANTIL, ARTRITE PSORIÁTICA, ARTRITE REACTIVA), DOENÇAS ÓSSEAS (INCLUINDO AS RELACIONADAS COM A FORMAÇÃO DOS OSSOS), CANCROS DA MAMA (INCLUINDO AQUELES QUE NÃO RESPONDEM À TERAPÊUTICA ANTI-ESTROGÉNIO), DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES, DOENÇAS RELACIONADAS COM A CARTILAGEM (COMO LESÃO/PERDA DE CARTILAGEM, DEGENERAÇÃO DA CARTILAGEM, E DOENÇAS RELACIONADAS COM A FORMAÇÃO DA CARTILAGEM), CONDRODISPLASIA, CONDROSSARCOMA, LESÃO CRÓNICA DA COLUNA, BRONQUITE CRÓNICA, DOENÇA INFLAMATÓRIA CRÓNICA DAS VIAS RESPIRATÓRIAS, DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA, DIABETES, DISFUNÇÕES DA HOMEOSTASE ENERGÉTICA, GOTA, PSEUDOGOTA, DISFUNÇÕES LIPÍDICAS, SÍNDROME METABÓLICA, MIELOMA MÚLTIPLO, OBESIDADE, OSTEOARTRITE, OSTEOGÉNESE IMPERFEITA, METÁSTASE ÓSSEA OSTEOLÍTICA, OSTEOMALACIA, OSTEOPOROSE, DOENÇA DE PAGET, DOENÇA PERIODONTAL, POLIMIALGIA REUMÁTICA, SÍNDROME DE REITER, LESÃO POR ESFORÇO REPETITIVO, HIPERGLICEMIA, NÍVEIS ELEVADOS DE GLUCOSE NO SANGUE, E RESISTÊNCIA À INSULINA.

RESUMO**"TIAZOLIDINEDIONAS N-ALQUILADAS FENOXI SUBSTITUÍDAS COMO
MODULADORES DE RECEPTORES-ALFA DE ESTROGÉNIO"**

A presente invenção reporta-se a compostos da Fórmula (I), a métodos para preparar estes compostos, composições, intermediários e derivados dos mesmos e para tratar uma condição patológica incluindo, mas não limitada a, espondilite anquilosante, arteriosclerose, artrites (tais como artrite reumatóide, artrite infecciosa, artrite infantil, artrite psoriática, artrite reactiva), doenças ósseas (incluindo as relacionadas com a formação dos ossos), cancros da mama (incluindo aqueles que não respondem à terapêutica anti-estrogénio), distúrbios cardiovasculares, doenças relacionadas com a cartilagem (como lesão/perda de cartilagem, degeneração da cartilagem, e doenças relacionadas com a formação da cartilagem), condrodysplasia, condrossarcoma, lesão crónica da coluna, bronquite crónica, doença inflamatória crónica das vias respiratórias, doença pulmonar obstrutiva crónica, diabetes, disfunções da homeostase energética, gota, pseudogota, disfunções lipídicas, síndrome metabólica, mieloma múltiplo, obesidade, osteoartrite, osteogénese imperfeita, metástase óssea osteolítica, osteomalácia, osteoporose, doença de Paget, doença periodontal, polimialgia reumática, síndrome de Reiter, lesão por esforço repetitivo, hiperglicemia, níveis elevados de glucose no sangue, e resistência à insulina.

DESCRIÇÃO

"TIAZOLIDINEDIONAS N-ALQUILADAS FENOXI SUBSTITUÍDAS COMO MODULADORES DE RECEPTORES-ALFA DE ESTROGÉNIO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção reporta-se a determinados compostos novos, métodos para preparação desses compostos, composições, intermediários e derivados dos mesmos e para tratar condições como cancro, artrite, doenças das vias respiratórias inflamatórias, e disfunções metabólicas. Mais especificamente, os compostos da presente invenção são moduladores dos receptores-alfa relacionados a estrogénio (ERR- α), são úteis no tratamento, melhoria e inibição do despoletar de estados de doença, disfunções e condições patológicas mediadas pela actividade do ERR- α .

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os receptores nucleares são membros de uma superfamília de factores de transcrição. Os membros desta família partilham semelhanças estruturais e regulam um conjunto variado de efeitos biológicos (Olefsky, J. M. J. Biol. Chem. 2001, 276(40), 36863-36864). Os ligandos activam ou reprimem estes factores de transcrição que controlam os genes envolvidos no metabolismo, diferenciação e reprodução (Laudet, V. e H. Gronmeyer. The Nuclear Receptor Factbooks. 2002, San Diego: Academic Press). Até ao momento, o projecto do genoma humano identificou cerca de 48 membros desta família, tendo sido identificados ligandos cognatos para cerca de 28 destes membros (Giguere, V. Endocrine Rev. 1999, 20(5), 689-725). Esta família de proteínas é composta por domínios estruturais modulares que podem ser intercambiados no seio dos membros da família sem perdas funcionais. Um receptor nuclear típico contém um N-terminal hipervariável, um domínio de ligação ao ADN

conservado (DBD), uma região de dobradiça, e um domínio de ligação ao ligando conservado (LBD). A função do DBD é a orientação do receptor para sequências específicas de ADN (elementos de resposta NHR ou NRE's), e a função do LBD é o reconhecimento deste ligando cognato. Dentro da sequência do receptor nuclear existem regiões envolvidas na activação transcricional. O domínio AF-1 localiza-se no N-terminal e activa constitutivamente a transcrição (Rochette-Egly, C. et al. *Cell* 1997, 90, 97-107; Rochette-Egly, C. et al. *Mol. Endocrinol.* 1992, 6, 2197-2209), ao passo que o domínio AF-2 está embebido na LBD e a sua activação transcricional depende do ligando (Wurtz, J.M. et al. *Nat. Struct. Biol.* 1996, 3, 87-94). Os receptores nucleares podem existir sob a forma de monómeros, homodímeros ou heterodímeros e ligar-se a repetições nucleotídicas directas ou invertidas (Laudet e Gronmeyer, 2002; Aranda, A. e A. Pascual. *Physiol. Rev.* 2001, 81 (3), 1269-1304).

Os membros desta família podem existir tanto num estado biológico basal activo como reprimido. O mecanismo básico da activação dos genes envolve trocas de proteínas co-reguladoras dependentes de ligandos. Estas proteínas co-reguladoras são designadas co-activadoras ou co-repressoras (McKenna, L.J. et al. *Endocrine Rev.* 1999, 20, 321-344). Um receptor nuclear no estado reprimido está ligado ao respectivo elemento de resposta do ADN e associado a proteínas co-repressoras que recrutam histona desacetilases (HDAC's) (Jones, P.L. e Y.B. Shi. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2003, 274, 237-268). Na presença de um agonista existe uma troca de co-repressores por co-ativadores que, por sua vez, recrutam factores de transcrição que se reúnem para formar um complexo remodelador da cromatina dependente de ATP. As histonas são hiper-acetiladas, provocando o desdobrar do nucleossoma, e a repressão é aliviada. O domínio AF-2 actua como um interruptor molecular dependente do ligando para a troca de proteínas co-reguladoras. Na

presença de um agonista o domínio AF-2 passa por uma transição de conformação e apresenta uma superfície na LBD para a interacção com proteínas co-ativadoras. Na ausência de um agonista ou na presença de um antagonista, o domínio AF-2 apresenta uma superfície que promove as interacções com proteínas co-repressoras. As superfícies de interacção na LBD para ambos co-activadores e co-repressores sobrepõem-se proporcionando um mecanismo molecular conservado para a activação ou repressão génica, que é partilhado pelos membros desta família de factores de transcrição (Xu, H.E. et al. *Nature* 2002, 415 (6873), 813-817).

Os ligandos naturais que modulam a actividade biológica dos receptores nucleares foram identificados apenas para cerca de metade de todos os receptores nucleares conhecidos. Os receptores para os quais ainda não foi identificado o seu ligando natural são designados "receptores órfãos". A descoberta de ligandos ou compostos que interagem com um receptor órfão acelerará a compreensão do papel dos receptores nucleares na fisiologia e doença e facilitará a busca de novas abordagens terapêuticas. Uma sub-classe destes receptores para a qual não foi identificado qualquer ligando natural é a dos receptores de estrogénio (ERRs).

O ERR- α (também conhecido como ERR-1), um receptor órfão, é o primeiro dos três membros identificados da subfamília relacionada com receptores de estrogénio de receptores nucleares órfãos (ERR- α , β , γ). A subfamília ERR está intimamente relacionada com os receptores de estrogénio (ER- α e ER- β). ERR- α e ERR- β foram isolados inicialmente usando um rastreio de hibridização de baixa restringência (Giguere, V. et al. *Nature* 1988, 331, 91-94) seguidos, posteriormente, pela descoberta do ERR- γ (Hong, H. et al. *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 22618-22626). Os ERR's e ER's partilham uma similaridade de sequência sendo a

homologia mais alta observada nos seus DBD's, aproximadamente 60%, e todos interagem com o clássico elemento de resposta ao estrogénio no ADN. Evidência bioquímica recente sugere que os ERR's e os ER's partilham genes-alvo, incluindo pS2, lactoferina, aromatase e osteopontina, e partilham proteínas co-reguladoras (Giguere, V. Trends in Endocrinol. Metab. 2002, 13, 220-225; Vanacker, J.M. et al. EMBO J. 1999, 18, 4270-4279; Kraus, R.J. et al. J. Biol. Chem. 2002, 272, 24286-24834; Hong et al., 1999; Zhang, Z. and C.T. Teng. J. Biol. Chem. 2000, 275, 20387-20846). Desta forma, uma das funções principais do ERR é regular a resposta dos genes responsivos ao estrogénio. O efeito da hormona esteróide estrogénio é primariamente mediado no peito, ossos e endométrio. Assim, a identificação dos compostos que interagirão com os ERR's deverá beneficiar/favorecer o tratamento das doenças ósseas, cancro da mama e reprodução.

Foi demonstrado que o ERR- α está presente tanto em tecidos normais da mama como em tecidos com cancro da mama (Ariazi, E.A. et al. Cancer Res. 2002, 62, 6510-6518). Foi reportado que a principal função do ERR- α em tecidos normais da mama é ser repressor dos genes responsivos ao estrogénio. Nos cancros da mama ou linhagens de células que não são responsivas ao estrogénio (ER- α negativo), o ERR- α foi encontrado num estado activado (Ariazi et al., 2002). Assim, os compostos que interagirão com o ERR- α podem ser agentes úteis para o tratamento do cancro da mama que é ER- α negativo e que não responde à terapia anti-estrogénica clássica, ou podem ser usados como um agente adjunto para os cancros da mama responsivos aos anti-estrogénios. Estes agentes podem actuar como antagonistas ao reduzir a actividade biológica do ERR- α nestes tecidos específicos.

Muitas mulheres na fase pós-menopausa sofrem de osteoporose, uma condição que é resultado da redução da produção de estrogénio. A redução dos níveis de estrogénio

resulta num aumento da perda óssea (Turner, R.T. et al. *Endocrine Rev.* 1994, 15(3), 275-300). Observou-se um efeito anabólico no desenvolvimento dos ossos após a administração de estrogénios a pacientes na fase pós-menopausa que padeciam de osteoporose (Pacifici, R. J. *Bone Miner. Res.* 1996, 11(8), 1043-1051) mas desconhece-se o mecanismo molecular, uma vez que os ER-a e ER-b de animais knock-out apresentam defeitos menores no esqueleto, onde a acção dos estrogénios é tipicamente mediada (Korach, K. S. *Science* 1994, 266, 1524-1527; Windahl, S.H. et al. *J. Clin. Invest.* 1999, 104(7), 895-901). A expressão do ERR- α no osso é regulada pelo estrogénio (Bonnelye, E. et al. *Mol. Endocrin.* 1997, 11, 905-916; Bonnelye, E. et al. *J. Cell Biol.* 2001, 153, 971-984). O ERR- α é mantido durante as várias fases de diferenciação do osteoblasto. A sobre-expressão do ERR- α em osteoblastos originados de calvária de ratos, um modelo de diferenciação osteológica aceite, resulta num aumento da formação de nódulos ósseos, enquanto que o tratamento de osteoblastos originados de calvária de ratos com ERR- α anti-senso resulta numa diminuição da formação de nódulos ósseos. O ERR- α também regula a osteopontina, uma proteína que se pensa estar envolvida na formação da matriz óssea. Desta forma, os compostos que modularão o ERR- α , através do aumento da sua actividade, podem ter um efeito anabólico na regeneração da densidade óssea e proporcionar benefícios em relação às abordagens actuais que previnem a perda óssea, mas não têm efeitos anabólicos. Tais compostos podem potenciar a actividade do receptor através de dois mecanismos possíveis: i) potenciando a associação do receptor com proteínas que aumentem a sua actividade ou melhorando a estabilidade do receptor; e ii) aumentando as concentrações intra-celulares do receptor e, conseqüentemente, a sua actividade. De forma inversa, e em relação às doenças ósseas que são o resultado de um crescimento ósseo anormal, os compostos que interajam

com o ERR- α e diminuem a sua actividade biológica podem beneficiar o tratamento destas doenças, ao retardarem o crescimento ósseo. O antagonismo da associação do receptor com proteínas co-activadoras diminui a actividade do receptor.

O ERR- α também está presente nos tecidos cardíaco, adiposo e muscular e forma um complexo activo transcricional com a família de co-activadores PGC-1, co-activadores implicados na homeostase energética, na biogénese mitocondrial, na gluconeogénese hepática e na regulação dos genes envolvidos na beta-oxidação dos ácidos gordos (Kamei, Y. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100(21), 12378-12383). O ERR- α regula a expressão do promotor da acil-coenzima A desidrogenase de cadeia média (MCAD). A acil-coenzima A desidrogenase de cadeia média é um gene envolvido na reacção inicial da beta-oxidação dos ácidos gordos. Pensa-se que no tecido adiposo, o ERR- α regula o dispêndio de energia através da regulação do MCAD (Sladek, R. et al. Mol. Cell. Biol. 1997, 17, 5400-5409; Vega, R.B. and D.P. Kelly. J. Biol. Chem. 1997, 272, 31693-31699). Em experiências anti-senso com osteoblastos originados de calvária de ratos, além da inibição da formação de nódulos ósseos, registou-se também um aumento na diferenciação dos marcadores de adipócitos, incluindo aP2 e PPAR- γ (Bonnelye, E. et al. Endocrinology 2002, 143, 3658-3670). Recentemente, descreveu-se um modelo knockout do ERR- α que exibia massa adiposa reduzida em relação à variedade selvagem e os dados da análise chip do ADN indicavam uma alteração nos níveis de expressão dos genes envolvidos na adipogénese e metabolismo energético (Luo, J. et al. Mol. Cell. Biol. 2003, 23(22), 7947-7956). Mais recentemente, foi demonstrado que o ERR- α regula a expressão da óxido nítrico sintase endotelial, um gene que possui um mecanismo protector contra a arteriosclerose (Sumi, D. e L.J. Ignarro. Proc Natl. Acad. Sci. 2003, 100,

14451-14456). Os estudos bioquímicos suportam o envolvimento do ERR- α na homeostase metabólica e na diferenciação das células em adipócitos. Assim, os compostos que interagem com o ERR- α podem afectar a homeostase energética e, portanto, beneficiar o tratamento da obesidade e indicações de doenças relacionadas com o síndrome metabólico, incluindo a arteriosclerose e a diabetes (Grundy, S.M. et al. *Circulation* 2004, 109(3), 433-438).

A Lion Bioscience AG revelou o uso de determinados derivados do pirazol como antagonistas do ERR- α no tratamento de cancro, osteoporose, obesidade, disfunções lipídicas e cardiovasculares e na regulação da fertilidade (Aplicação de Patente Publicada Europeia 1398029).

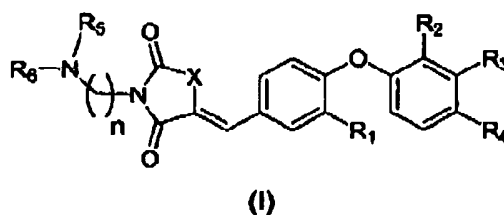
Existe uma necessidade contínua de agonistas inversos de ERR- α . Existe também uma necessidade de agonistas inversos de ERR- α que sejam úteis no tratamento de condições incluindo, mas não limitadas a, espondilite anquilosante, arteriosclerose, artrites (tais como artrite reumatóide, artrite infecciosa, artrite infantil, artrite psoriática, artrite reactiva), doenças ósseas (incluindo as relacionadas com a formação dos ossos), cancros da mama (incluindo aqueles que não respondem à terapia anti-estrogénio), disfunções cardiovasculares, doenças relacionadas com a cartilagem (como lesão/perda de cartilagem, degeneração da cartilagem, e doenças relacionadas com a formação da cartilagem), condrodysplasia, condrossarcoma, lesão crónica da coluna, bronquite crónica, doença inflamatória crónica das vias respiratórias, doença pulmonar obstrutiva crónica, diabetes, disfunções/interferências da homeostase energética, gota, pseudogota, disfunções lipídicas, síndrome metabólica, mieloma múltiplo, obesidade, osteoartrite, osteogénese imperfeita, metástases ósseas osteolíticas, osteomalacia, osteoporose, doença de Paget,

doença periodontal, polimialgia reumática, síndrome de Reiter, lesão por esforço repetitivo, hiperglicemia, níveis elevados de glucose no sangue, e resistência à insulina.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Nas suas diversas modalidades, a presente invenção proporciona novos compostos, úteis como, por exemplo, agonistas inversos do ERR- α , métodos de preparação de tais compostos, composições farmacêuticas que compreendem um ou mais destes compostos, métodos de preparação de composições farmacêuticas que compreendem um ou mais destes compostos, e métodos de tratamento, prevenção, inibição ou melhoria de uma, ou mais, doenças associadas com o ERR- α que usam ditos compostos ou composições farmacêuticas.

Um aspecto da presente invenção caracteriza um composto da Fórmula (I)



em que:

X é S;

n é 1-4;

R₁ é halo, alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituído, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente substituído, ou hidroxil;

R₂ é seleccionado de um alquilo C₁₋₃ substituído com halo, ciano, halo, -C(O)NH₂, e -C(O)O-alquiloC₁₋₄, ou, em alternativa, R₂ é ligado com R₃ para formar um arilo condensado com um anel de fenilo ao qual R₂ e R₃ aparecem ligados;

R₃ é H, ou, em alternativa, R₃ é ligado a R₂ para formar um anel de arilo condensado com o anel de fenilo ao qual R₃ e R₂ aparecem ligados;

R_4 é um halo, ciano, alquilo C_{1-3} substituído com halo, $-C\equiv CH$, $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-C(O)NH_2$, ou $-S(O_2)$ -alquilo C_{1-4} ; e R_5 e R_6 são, independentemente, H ou alquilo C_{1-4} opcionalmente substituído, ou, em alternativa, R_5 e R_6 estão ligados com o átomo N ao qual se encontram anexados para formar um heteroarilo que contém N de 5-9 membros opcionalmente substituído ou um heterociclilo que contém N de 5-7 membros opcionalmente substituído; ou um isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero cis-trans, racemato, pró-fármaco ou um sal farmaceuticamente aceitável.

Um outro aspecto da presente invenção caracteriza uma composição farmacêutica que compreende pelo menos um composto da Fórmula (I) e, pelo menos, um veículo farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também caracteriza um método de tratamento de um indivíduo que padeça de, ou a quem lhe tenha sido diagnosticada uma doença, disfunção ou condição mediada pela actividade do ERR- α , que inclui a administração ao indivíduo de uma quantidade terapêuticamente eficaz de, pelo menos, um composto da Fórmula (I). Tal doença, disfunção ou condição pode incluir, mas não está limitada a, espondilite anquilosante, arteriosclerose, artrites (tais como artrite reumatóide, artrite infecciosa, artrite infantil, artrite psoriática, artrite reactiva), doenças ósseas (incluindo as relacionadas com a formação dos ossos), cancros da mama (incluindo aqueles que não respondem à terapia anti-estrogénio), disfunções cardiovasculares, doenças relacionadas com a cartilagem (como lesão/perda de cartilagem, degeneração da cartilagem, e doenças relacionadas com a formação da cartilagem), condrodisplasia, condrossarcoma, lesão crónica da coluna, bronquite crónica, doença inflamatória crónica das vias respiratórias, doença pulmonar obstrutiva crónica,

diabetes, disfunções/interferências da homeostase energética, gota, pseudogota, disfunções lipídicas, síndrome metabólica, mieloma múltiplo, obesidade, osteoartrite, osteogénese imperfeita, metástases ósseas osteolíticas, osteomalacia, osteoporose, doença de Paget, doença periodontal, polimialgia reumática, síndrome de Reiter, lesão por esforço repetitivo, hiperglicemia, níveis elevados de glucose no sangue, e resistência à insulina. A quantidade terapeuticamente eficaz do composto da Fórmula (I) pode ser entre cerca de 0,1 mg/dia e cerca de 5000 mg/dia.

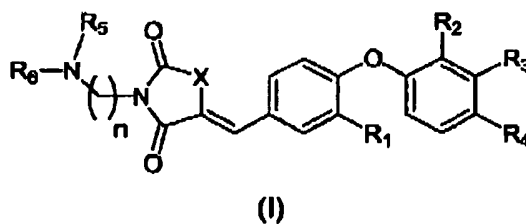
A presente invenção caracteriza ainda um processo para elaborar uma composição farmacêutica que compreende a mistura de quaisquer dos compostos de acordo com a Fórmula (I) e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Modalidades adicionais e vantagens da presente invenção serão evidenciadas na discussão detalhada, esquemas, exemplos e reivindicações que se apresentam a seguir.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a moduladores novos do ERR- α , e composições dos mesmos, para o tratamento, melhoria, prevenção ou inibição de numerosas condições, incluindo, mas não limitadas a, cancro, artrites, doença inflamatória crónica das vias respiratórias, doenças ósseas e afins, disfunções metabólicas, e sintomas associados ou complicações derivadas.

Um aspecto da presente invenção caracteriza um composto da Fórmula (I)



em que:

X é S;

n é 1-4:

R1 é halo, alquiloC1-4 opcionalmente substituído, alcoxi C1-4 opcionalmente substituído, ou hidroxil;

R2 é seleccionado de um alquiloC1-3 substituído com halo, ciano, halo, -C(O)NH₂, e -C(O)O-alquilC1-4, ou, em alternativa, R2 é ligado com R3 para formar um arilo condensado a um anel de fenilo ao qual R2 e R3 aparecem ligados;

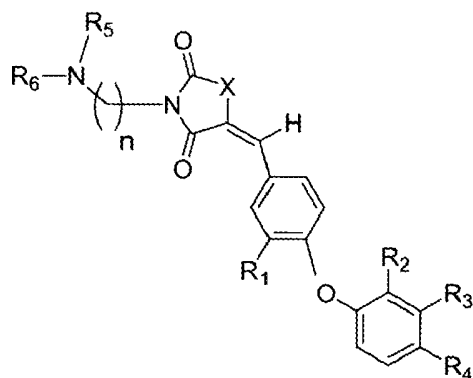
R3 é H, ou, em alternativa, R3 é ligado a R2 para formar um anel de arilo condensado com o anel de fenilo ao qual R3 e R2 aparecem ligados;

R4 é um halo, ciano, alquiloC1-3 substituído com halo, -C≡CH, -C(O)O-alquilC1-4, -C(O)NH₂, ou -S(O₂)-alquilC1-4; e

R5 e R6 são, independentemente, H ou alquiloC1-4 opcionalmente substituído, ou, em alternativa, R5 e R6 estão ligados com o átomo N ao qual se encontram anexados para formar um heteroarilo que contém N de 5-9 membros opcionalmente substituído ou um heterociclilo que contém N de 5-7 membros opcionalmente substituído;

ou um isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero cis-trans, racemato, pró-fármaco ou um sal farmaceuticamente aceitável.

Em particular, a presente invenção inclui um isómero cis-trans do composto da Fórmula (I), que apresenta a seguinte estrutura, em que X, n, R1, R2, R3, R4, R5, e R6 são como descritos anteriormente:



Em particular, R1 é um alcoxi C1-4 não substituído. Mais especificamente, R1 é -O-CH3.

Em particular, R2 é CF3.

Em particular, R3 é H.

Em particular, R2 está ligado a R3 para formar um anelo condensado ao anel de fenilo ao qual R2 e R3 estão anexados. Mais especificamente, R2 está ligado a R3 para formar um fenilo condensado com um anel de fenilo ao qual R2 e R3 estão anexados.

Em particular, R2 é CF3 e R3 é H.

Em particular, R4 é ciano. Mais especificamente, R4 é ciano e R2 é CF3.

Em particular, a presente invenção inclui um composto da Fórmula (I) em que

R1 é -O-CH3:

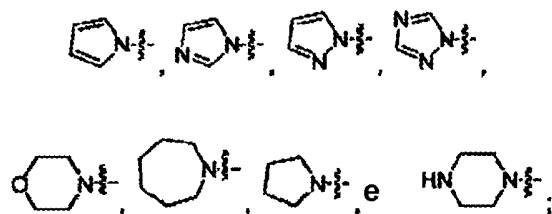
R2 é CF3;

R3 é H:

R4 é CN;

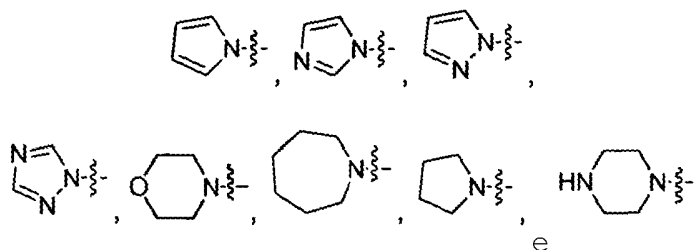
X é S;

R5 e R6 são, independentemente, alquiloC1-4, ou, em alternativa, R5 e R6 estão ligados com o átomo de N ao qual se encontram anexados para formar um membro opcionalmente substituído seleccionado a partir de



ou um isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato, isómero cis-trans, pró-fármaco ou um sal farmaceuticamente aceitável.

Mais especificamente, um exemplo da presente invenção inclui compostos da Fórmula (I) em que R_5 e R_6 são $-CH_3$, ou, em alternativa, R_5 e R_6 estão ligados com o átomo de N ao qual se encontram anexados para formar um membro opcionalmente substituído seleccionado a partir de

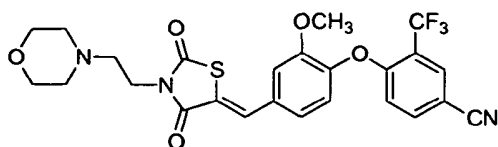


É uma modalidade da presente invenção providenciar um composto seleccionado a partir de:

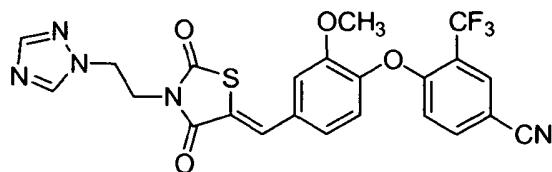
- 4-{2-Metoxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;
- 4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;
- 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;
- 4-(2-Metoxi-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil}-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo;
- 4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-

ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;
 4-{2-Fluoro-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;
 4-{4-[3-(2-Dietilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;
 4-{4-[3-(2-Imidazol-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-piperidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;
 4-{4-[3-(2-Azepan-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;
 e
 4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo.

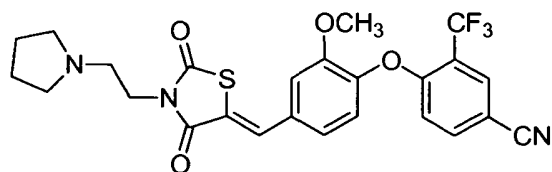
Mais especificamente, o composto é



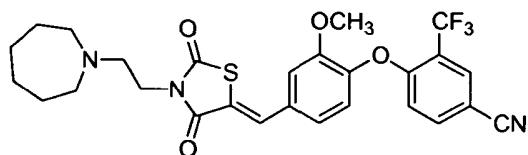
Mais especificamente, o composto é



Mais especificamente, o composto é



Mais especificamente, o composto é



Um outro aspecto da presente invenção caracteriza uma composição farmacêutica que compreende, pelo menos, um composto da Fórmula (I) e, pelo menos, um veículo farmacêuticamente aceitável. Em particular, uma composição farmacêutica da presente invenção pode, ainda, compreender, pelo menos, um agente adicional, fármaco, medicamento, anticorpo e/ou inibidor para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma doença mediada pelo ERR- α . Mais especificamente, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende um composto seleccionado a partir de:

4-{2-Metoxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-

benzonitrilo;

e

4-(2-Metoxi-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil}-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{2-Fluoro-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[3-(2-Dietilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[3-(2-Imidazol-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-piperidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[3-(2-Azepan-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

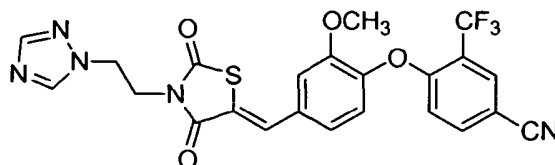
4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

e

4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-

benzonitrilo.

Mais especificamente, uma composição farmacêutica da presente invenção compreende pelo menos



A presente invenção também caracteriza um composto para uso num método de tratamento de um indivíduo que padeça de, ou a quem tenha sido diagnosticada uma doença, disfunção, ou condição mediada pela actividade do ERR- α , que compreende a administração ao sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos da Fórmula (I).

A presente invenção também caracteriza um composto para uso num método de prevenção ou inibição da progressão de uma condição mediada pelo ERR- α num sujeito que o necessite, que compreende a administração ao dito sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos da Fórmula (I).

A presente invenção também caracteriza um composto para uso num método de tratamento da condição pré-diabética num sujeito que o necessite, que compreende a administração ao dito sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um dos compostos da Fórmula (I).

Tal doença, disfunção, ou condição pode incluir, mas não estar limitada a, espondilite anquilosante, arteriosclerose, artrites (tais como artrite reumatóide, artrite infecciosa, artrite infantil, artrite psoriática, artrite reactiva), doenças ósseas (incluindo as relacionadas com a formação dos ossos), cancros da mama (incluindo aqueles que não respondem à terapia anti-estrogénio), disfunções cardiovasculares, doenças relacionadas com a cartilagem (como lesão/perda de cartilagem, degeneração da cartilagem, e doenças

relacionadas com a formação da cartilagem), condrodysplasia, condrossarcoma, lesão crónica da coluna, bronquite crónica, doença inflamatória crónica das vias respiratórias, doença pulmonar obstrutiva crónica, diabetes, disfunções da homeostase energética, gota, pseudogota, disfunções lipídicas, síndrome metabólica, mieloma múltiplo, obesidade, osteoartrite, osteogénese imperfeita, metástases ósseas osteolíticas, osteomalacia, osteoporose, doença de Paget, doença periodontal, polimialgia reumática, síndrome de Reiter, lesão por esforço repetitivo, hiperglicemia, níveis elevados de glucose no sangue, e resistência à insulina.

De acordo com um aspecto da invenção, os compostos e composições revelados são úteis na melhoria dos sintomas associados com, no tratamento de, e na prevenção ou inibição da progressão das seguintes condições e doenças: doenças ósseas, formação dos ossos, formação da cartilagem, perda de cartilagem, degeneração da cartilagem, lesão da cartilagem, espondilite anquilosante, lesão crónica da coluna, gota, osteoporose, metástases ósseas osteolíticas, mieloma múltiplo, condrossarcoma, condrodysplasia, osteogénese imperfeita, osteomalacia, doença de Paget, polimialgia reumática, pseudogota, artrites, artrite reumatóide, artrite infecciosa, osteoartrite, artrite psoriática, artrite reactiva, artrite infantil, síndrome de Reiter, e lesão por esforço repetitivo.

De acordo com um outro aspecto da invenção, os compostos e composições revelados são úteis na melhoria dos sintomas associados com, no tratamento de, e na prevenção ou inibição da progressão das seguintes condições e doenças: doença periodontal, doença inflamatória crónica das vias respiratórias, bronquite crónica, e doença pulmonar obstrutiva crónica.

De acordo com um aspecto adicional da invenção, os compostos e composições reveladas são úteis na melhoria dos

sintomas associados com, no tratamento de, e na prevenção e/ou inibição da progressão de cancro da mama.

Ainda de acordo com um outro aspecto da invenção, os compostos e composições reveladas são úteis na melhoria dos sintomas associados com, no tratamento de, e na prevenção e/ou inibição da progressão das seguintes condições e doenças: síndrome metabólica, obesidade, disfunções da homeostase energética, diabetes, disfunções lipídicas, disfunções cardiovasculares, arteriosclerose, hiperglicemia, níveis elevados de glucose no sangue, e resistência à insulina.

Em particular, um composto para uso num método da presente invenção compreende a administração ao sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de (a) pelo menos um composto da Fórmula (I); e (b) de, pelo menos, um agente adicional seleccionado a partir de um segundo agonista inverso do ERR- α , um antagonista do ERR- α , um modulador de glucoquinase, um agente anti-diabético, um agente anti-obesidade, um agente redutor de lípidos, um agente anti-trombótico, um inibidor directo da trombina, e um agente redutor da tensão arterial, podendo a dita administração ser feita em qualquer ordem. Mais especificamente, o agente adicional em (b) é um segundo agonista inverso do ERR- α diferente do composto em (a). Mais especificamente, o agente adicional em (b) é um agente anti-obesidade seleccionado a partir de antagonistas CB1, inibidores de recaptção de monoaminas, e inibidores da lipase. Mais especificamente, o agente adicional em (b) é seleccionado a partir de rimonabanto, sibutramina, e orlistat.

A presente invenção também caracteriza um composto para uso num método de tratamento ou inibição da progressão de uma ou mais condições mediadas pelo ERR- α , compreendendo o dito método a administração ao paciente, que o necessite, de uma quantidade farmacêuticamente eficaz de uma composição da invenção.

Trata-se de uma modalidade adicional da invenção proporcionar um processo para elaborar uma composição farmacêutica que compreende a mistura de quaisquer uns dos compostos de acordo com a Fórmula (I) e um veículo farmacêuticamente aceitável.

A invenção caracteriza também composições farmacêuticas que incluem, sem restrições, um ou mais dos compostos revelados, e excipientes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis.

Numa modalidade adicional da invenção, um método de tratamento ou melhoria de uma condição mediada pelo ERR- α num sujeito, que o necessite, inclui a administração ao sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de, pelo menos, um composto da Fórmula (I), em que a quantidade terapêuticamente eficaz do composto da Fórmula (I) oscila entre cerca 0,1 mg/dose e aproximadamente 5 g/dose. Em particular, a quantidade terapêuticamente eficaz do composto da Fórmula (I) oscila entre aproximadamente 0,5 mg/dose e cerca de 1000 mg/dose. Mais especificamente, a quantidade terapêuticamente eficaz do composto da Fórmula (I) oscila entre cerca 1 mg/dose e cerca de 100 mg/dose. Numa modalidade adicional da invenção, o número de doses por dia de um composto da Fórmula (I) varia entre 1 e 3 doses. Numa modalidade adicional da invenção, a quantidade terapêuticamente eficaz do composto da Fórmula (I) varia entre cerca 0,001 mg/kg/dia e cerca de 30 mg/kg/dia. Mais especificamente, a quantidade terapêuticamente eficaz do composto da Fórmula (I) oscila entre cerca de 0,01 mg/kg/dia e aproximadamente 2 mg/kg/dia.

Numa modalidade adicional da invenção, um método de prevenção ou inibição da progressão de uma condição mediada pelo ERR- α num sujeito, que o necessite, inclui a administração ao sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de, pelo menos, um composto da Fórmula (I), em que a quantidade terapêuticamente eficaz do composto da Fórmula

(I) oscila entre cerca de 0,1 mg/dose e cerca de 5 g/dose. Em particular, a quantidade terapeuticamente eficaz do composto da Fórmula (I) oscila entre cerca de 1 mg/dose e cerca de 100 mg/dose. Numa modalidade adicional da invenção, o número de doses por dia de um composto da Fórmula (I) varia entre 1 a 3 doses. Numa outra modalidade da invenção, a quantidade terapeuticamente eficaz do composto da Fórmula (I) oscila entre cerca de 0,001 mg/kg/dia e cerca de 30 mg/kg/dia. Mais especificamente, a quantidade terapeuticamente eficaz do composto da Fórmula (I) varia entre cerca de 0,01 mg/kg/dia e cerca de 2 mg/kg/dia.

Ainda numa outra modalidade da invenção, um composto para uso num método de tratamento de uma condição pré-diabética num sujeito, que assim o exija, compreende a administração a dito sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um composto da Fórmula (I), em que a quantidade terapeuticamente eficaz do composto da Fórmula (I) varia entre cerca de 0,1 mg/dose e aproximadamente 5 g/dose. Em particular, a quantidade terapeuticamente eficaz do composto da Fórmula (I) oscila entre cerca de 1 mg/dose e cerca de 100 mg/dose. Numa modalidade adicional da invenção, o número de doses por dia de um composto da Fórmula (I) varia entre 1 e 3 doses. Numa modalidade adicional da invenção, a quantidade terapeuticamente eficaz do composto da Fórmula (I) oscila entre cerca de 0,001 mg/kg/dia e aproximadamente 30 mg/kg/dia. Mais especificamente, a quantidade terapeuticamente eficaz do composto da Fórmula (I) varia entre cerca de 0,01 mg/kg/dia e aproximadamente 2 mg/kg/dia.

A invenção é descrita mais detalhadamente a seguir.

A) Termos

Alguns termos são definidos a seguir e, adicionalmente, pelo seu uso no curso desta

revelação/descrição.

A menos que indicado o contrário, "alquilo", tal como é utilizado neste contexto, seja como termo isolado ou como parte de um grupo substituinte, refere-se a um radical de hidrocarboneto monovalente de cadeia linear, ramificado ou saturado derivado da remoção de um átomo de hidrogénio de um único átomo de carbono pertencente a um alceno parente. Os grupos típicos alquilo incluem, mas não estão restritos a, metil; etilos como etanil; propilos como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-il; butilos como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo e similares. Em modalidades preferenciais, os grupos alquilo são alquilo C1-6, com C1-3 sendo particularmente preferidos. Os radicais "alcoxi" são éteres de oxigénio formados a partir dos grupos alquilo de cadeia linear ou ramificados previamente descritos. Em algumas modalidades, o alquilo ou alcoxi são independentemente substituídos com um a cinco, preferencialmente um a três, grupos incluindo, mas não limitados a, oxo, amino, alcoxi, carboxi, heterociclilo, hidroxilo, e halo (F, Cl, Br, ou I).

O termo "alquenil" refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente insaturado de cadeia linear, ramificado ou cíclico, que tem, pelo menos, uma ligação dupla carbono-carbono, derivado da remoção de um átomo de hidrogénio de um átomo de carbono simples de um alceno parente. O radical pode estar na tanto na conformação cis como trans em torno da(s) ligação(ões) dupla(s). Os grupos típicos alquenilo incluem, mas não estão restritos a, etenilos; propenilos como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-il; cicloprop-2-en-1-il; butenilos como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo,

ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; e afins. Em algumas modalidades, o alquenilo é substituído por um a cinco, preferencialmente um a três, grupos incluindo, mas não limitado a, oxo, amino, alcoxi, carboxi, heterociclilo, hidroxilo, e halo.

O termo "alquinil" refere-se a um radical hidrocarboneto monovalente insaturado cíclico, ramificado ou de cadeia linear, que apresenta, pelo menos, uma ligação tripla carbono-carbono, derivado da remoção de um átomo de hidrogénio de um único átomo de carbono de um alcino parente. Os grupos alquinilos típicos incluem, mas não se limitam a, etinilos; propinilos como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; e afins. Em algumas modalidades, o alquinilo é substituído com um a cinco, preferencialmente um a três, grupos incluindo, mas não limitado a, oxo, amino, alcoxi, carboxi, heterociclilo, hidroxilo, e halo.

O termo "heteroarilo" refere-se a um radical heteroaromático monovalente derivado da remoção de um átomo de hidrogénio de um único átomo de um sistema anelar heteroaromático parente. Os grupos heteroarilo típicos incluem sistemas monocíclicos e bicíclicos em que um ou ambos anéis são heteroaromáticos. Os anéis heteroaromáticos podem conter 1 - 4 heteroátomos seleccionados a partir de O, N, e S. Os exemplos incluem, mas não se limitam a, radicais derivados de carbazol, imidazol, indazol, indol, indolizina, isoindol, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, purina, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, e afins. Em algumas modalidades, "heteroarilo" é substituído. Por exemplo, "heteroarilo" pode ser substituído com, por exemplo, alquilo C1-6 opcionalmente substituído, alquenilo

C2-6, alquinilo C2-6, halo, hidroxilo, -CN, -C(O)OH, -C(O)O-alquilC1-4, -C(O)NR'R", -OR', -SR'-C(O)R', -N(R')(R"), -S(O)2-R', e -S(O)2-N(R')(R"), em que R' e R" são seleccionados independentemente a partir de H, alquilo C1-6-, arilo, heteroarilo, e/ou heterociclilo.

O termo "arilo," tal como usado aqui, refere-se a grupos aromáticos que compreendem um sistema anelar aromático estável tricíclico com catorze membros, ou bicíclico com dez membros, ou monocíclico com seis membros que consiste em átomos de carbono. Os exemplos de grupos arilo incluem, mas não se limitam a, fenilo ou naftalenil. Em algumas modalidades, o "arilo" é substituído. Por exemplo, "arilo" pode ser substituído com, por exemplo, alquilo C1-6 opcionalmente substituído, alquenilo C2-6, alquinilo C2-6, halo, hidroxilo, -CN, -C(O)OH, -C(O)O-alquilC1-4, -C(O)NR'R", -SR', -OR', -C(O)R', -N(R')(R"), -S(O)2-R', e -S(O)2-N(R')(R"), em que R' e R" são seleccionados independentemente a partir de H, alquilo C1-6, arilo, heteroarilo, e/ou heterociclilo.

O termo "heterociclilo" ou "heterociclo" é um sistema anelar, simples ou fundido, parcialmente saturado ou saturado com 3 a 8 membros, que consiste em átomos de carbono e de 1 a 6 heteroátomos seleccionados a partir de N, O e S. O grupo heterociclilo pode ser anexado em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono o que resulta na criação de uma estrutura estável. Os exemplos de grupos heterociclicos incluem, mas não se limitam a, 2-imidazolina, imidazolidina; morfolina, oxazolina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, pirrolidina, piridona, pirimidona, piperazina, piperidina, indolina, tetrahydrofurano, 2-pirrolina, 3-pirrolina, 2-imidazolina, 2-pirazolina, indolinona. Em algumas modalidades, "heterociclilo" ou "heterociclo" são substituídos independentemente. Por exemplo, "heterociclilo" ou "heterociclo" podem ser substituídos com, por exemplo, alquilo C1-6 opcionalmente

substituídos, alquênio C2-6, alquínio C2-6, halo, hidroxilo, -CN, -C(O)OH, -C(O)O-alquilC1-4, -C(O)NR'R" -OR', -SR' -C(O)R', -N(R')(R"), -S(O)2-R', e -S(O)2-N(R')(R"), em que R' e R" são seleccionados independentemente a partir de H, alquilo C1-6, arilo, heteroarilo, e/ou heterociclilo.

O termo "oxo", seja usado isoladamente ou como parte de um grupo substituinte, refere-se a uma O= seja a um átomo de carbono ou de enxofre. Por exemplo, ftalimida e sacarina são exemplos de compostos com substituintes oxo.

O termo "isómero cis-trans" refere-se a olefinas estereoisoméricas ou cicloalcanos (ou hetero-análogos) que diferem nas posições de átomos (ou grupos) relativamente a um plano de referência: no isómero cis os átomos encontram-se no mesmo lado; no isómero trans encontram-se em lados opostos.

O termo "substituído" refere-se a um radical em que um ou mais átomos de hidrogénio foram substituídos independentemente com os mesmos substituintes ou com substituintes diferentes.

Em relação aos substituintes, o termo "independentemente" significa que quando é possível usar mais de um de tais substituintes, tais substituintes podem ser iguais ou diferentes entre eles.

O termo "composição" pretende abranger um produto que compreende os ingredientes específicos em quantidades específicas, bem como qualquer produto que resulte, directa ou indirectamente, das combinações ou ingredientes especificados nas quantidades especificadas.

O termo "sujeito", tal como é utilizado neste contexto, refere-se a um animal, preferencialmente um mamífero, mais preferentemente um humano, que é o objecto do tratamento, observação ou experiência.

Pretende-se que a definição de qualquer substituinte ou variável num determinado local de uma molécula seja

independente das suas definições noutros locais dessa molécula. Entende-se que os substituintes ou padrões de substituição nos compostos desta invenção possam ser seleccionados por alguém de habilidade comum na arte para proporcionar compostos que sejam quimicamente estáveis e que possam ser rapidamente sintetizados usando técnicas conhecidas na arte, nem como aqueles métodos adiante estabelecidos e aqui contidos.

O termo "agonista inverso", tal como é utilizado neste contexto, refere-se a compostos ou substâncias que têm a capacidade de diminuir o nível constitutivo de activação do receptor na ausência de um agonista, em vez de bloquearem apenas a activação induzida pela ligação do agonista ao receptor.

As disfunções, doenças ou condições metabólicas incluem, mas não se limitam a, diabetes, obesidade, e sintomas ou complicações associados e resultantes. Estes incluem condições como IDDM (diabetes mellitus insulino-dependente), NIDDM (diabetes mellitus não-insulino-dependente), IGT (Tolerância diminuída à Glucose), IFG (Glucose em Jejum Diminuída), Síndrome X (ou Síndrome Metabólico), hiperglicemia, níveis elevados de glucose no sangue, e resistência à insulina. Uma condição como a IGT ou IFG é também conhecida por "condição pré-diabética" ou "estado pré-diabético".

Os métodos são conhecidos na arte por determinarem doses eficazes, para fins terapêuticos e profiláticos, das composições farmacêuticas reveladas ou das combinações de fármacos reveladas, formuladas ou não na mesma composição. Para fins terapêuticos, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz", tal como usado aqui, significa que a quantidade de cada composto activo ou agente farmacêutico, isolado ou em combinação, que despoleta uma resposta biológica ou médica num sistema de tecidos, animal ou humano, procurado por um investigador, veterinário,

médico ou outro clínico, o que inclui o alívio dos sintomas da doença ou disfunção a ser tratada. Para fins profiláticos (isto é, inibição do despoletar ou da progressão de uma disfunção), o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se àquela quantidade de cada composto activo ou agente farmacêutico, isolado ou em combinação, que trata ou inibe num sujeito o despoletar ou progressão de uma disfunção procurada por um investigador, veterinário, médico ou outro clínico. Assim, a presente invenção proporciona combinações de dois ou mais fármacos em que, por exemplo, (a) cada fármaco é administrado numa quantidade terapeuticamente ou profilaticamente independentemente eficaz; (b) pelo menos um fármaco da combinação é administrado numa quantidade que é sub-terapêutica ou sub-profilática se administrado isoladamente, mas que é terapêutica ou profilática quando administrada em combinação com o segundo ou fármacos adicionais de acordo com a invenção; ou (c) ambos (ou mais) fármacos são administrados numa quantidade que é sub-terapêutica ou sub-profilática se administrados isoladamente, mas que são terapêuticos ou profiláticos quando administrados em conjunto.

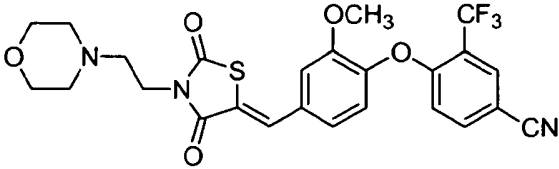
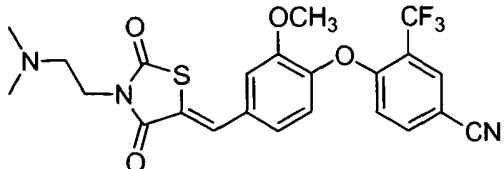
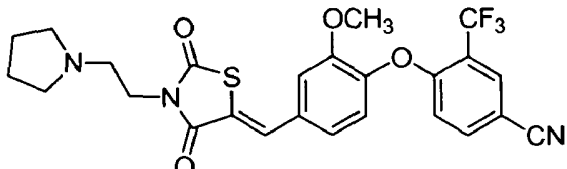
O termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a sais farmaceuticamente aceitáveis não tóxicos (Ref. International J. Pharm., 1986, 33, 201-217; J. Pharm.Sci., 1997 (Jan), 66, 1, 1). Outros sais bem conhecidos da arte podem, contudo, ser úteis na preparação de compostos de acordo com esta invenção ou dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os ácidos orgânicos ou inorgânicos representativos incluem, mas não se limitam a, ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzóico, mandélico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, benzenosulfónico, oxálico, pamóico,

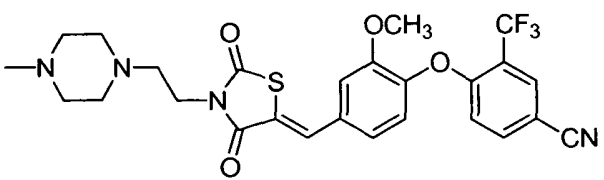
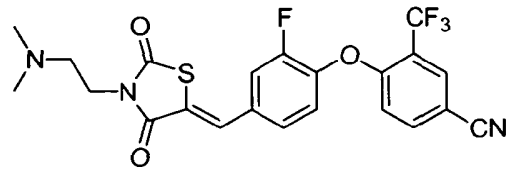
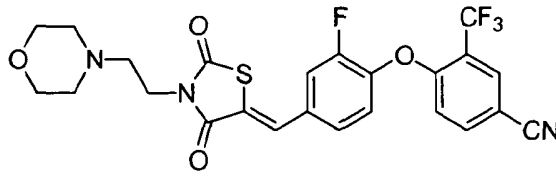
2-naftalenosulfônico, p-toluenosulfônico, ciclohexanosulfâmico, salicílico, sacarínico ou trifluoroacético. As bases orgânicas ou inorgânicas representativas incluem, mas não se restringem a, sais catiónicos ou básicos como benzetina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina, procaína, alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio e zinco.

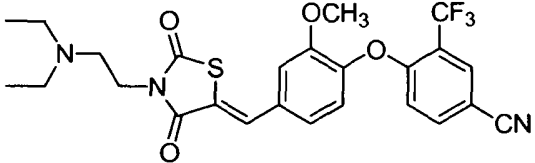
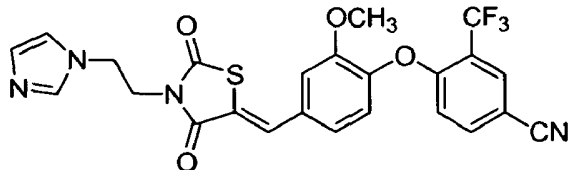
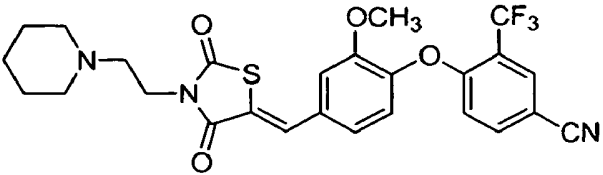
B) Compostos

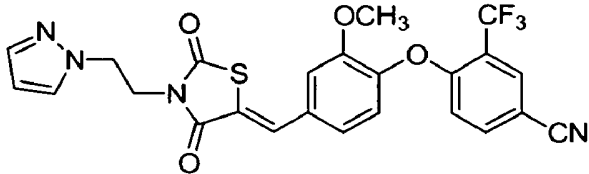
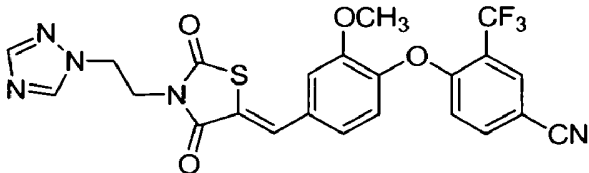
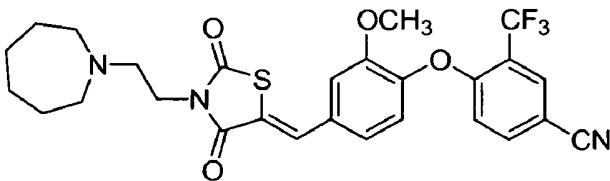
Os compostos representativos da presente invenção encontram-se listados no Quadro I:

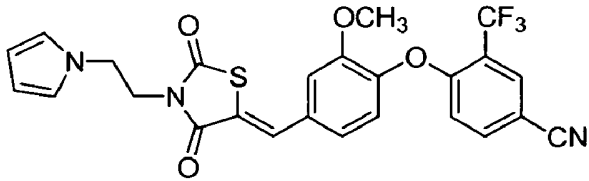
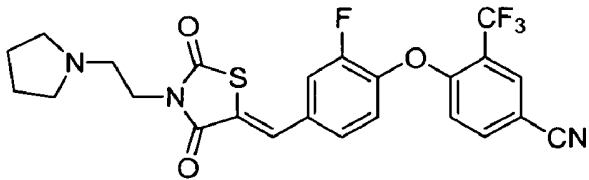
Quadro I

ESTRUTURA	COMPOSTO #	NOME
	1	4-{2-Metoxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo
	2	4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo
	3	4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etilitiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo

(continuação)		
ESTRUTURA	COMPOSTO #	NOME
	4	4-(2-Metoxi-4-{3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-etil]-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil}-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo
	5	4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo
	6	4-{2-Fluoro-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo

(continuação)		
ESTRUTURA	COMPOSTO #	NOME
	7	4-{4-[3-(2-Dietilamino- etil)-2,4- dioxo- thiazolidin-5- ilidenometil]- 2-metoxi- fenoxi}-3- trifluorometil- benzonitrilo
	8	4-{4-[3-(2- Imidazol-1-il- etil)-2,4- dioxo- thiazolidin-5- ilidenometil]- 2-metoxi- fenoxi}-3- trifluorometil- benzonitrilo
	9	4-{4-[2,4- Dioxo-3-(2- piperidin-1-il- etil)- thiazolidin-5- ilidenometil]- 2-metoxi- fenoxi}-3- trifluorometil- benzonitrilo

(continuação)		
ESTRUTURA	COMPOSTO #	NOME
	10	4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo
	11	4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo
	12	4-{4-[3-(2-Azepan-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo

(continuação)		
ESTRUTURA	COMPOSTO #	NOME
	13	4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo
	14	4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo

C) Síntese

A invenção fornece métodos de preparação dos compostos revelados de acordo com métodos sintéticos orgânicos tradicionais, bem como métodos sintéticos matriciais ou combinatórios. O esquema 1 descreve as vias sintéticas sugeridas. Usando o esquema, as directrizes abaixo indicadas, e os exemplos, uma pessoa com habilidade na arte pode desenvolver métodos análogos ou similares para um dado composto contemplado pela invenção. Estes métodos são representativos dos esquemas sintéticos, mas não devem ser interpretados como limitantes do âmbito da invenção.

Onde os compostos, de acordo com esta invenção, apresentam, pelo menos, um centro quiral, podem existir como enantiómeros. Onde os compostos possuem dois ou mais centros quirais, podem adicionalmente existir como diastereómeros. Onde os processos para a preparação dos compostos, de acordo com a invenção, originam misturas de estereoisómeros, estes isómeros podem ser separados usando técnicas convencionais como a cromatografia preparativa. Os compostos podem ser preparados na forma racémica ou como enantiómeros ou diastereómeros individuais através da síntese estereoespecífica ou da resolução. Os compostos podem, por exemplo, ser resolvidos nos seus enantiómeros ou diastereómeros componentes usando técnicas standardizadas, como a formação de pares estereoisoméricos através da formação de sais usando uma base opticamente activa, seguido de uma cristalização fraccional e regeneração do ácido livre. Os compostos podem, ainda, ser resolvidos pela formação de ésteres estereoisoméricos ou amidos, seguido de separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral. Em alternativa, os compostos podem ser resolvidos usando uma coluna HPLC quiral. Deverá entender-se que todos os estereoisómeros, misturas racémicas, diastereómeros, isómeros geométricos, e enantiómeros resultantes estão abrangidos no âmbito da presente invenção.

Além disso, algumas das formas cristalinas para os compostos podem existir como polimorfos e, como tal, pretende-se que sejam incluídas na presente invenção. Adicionalmente, alguns dos compostos podem formar solvatos com água (isto é, hidratos) ou solventes orgânicos comuns, e tais solvatos pretende-se que sejam abrangidos também no âmbito desta invenção.

Os exemplos das vias sintéticas descritas incluem o Esquema 1 e os Exemplos 1 a 4. Os compostos análogos aos compostos alvos destes exemplos podem ser preparados/fabricados de acordo com vias similares. Os

compostos revelados são úteis como agentes farmacêuticos tal como descrito aqui.

Abreviações ou acrónimos úteis nesta descrição incluem:

AIBN (2,2'-Azobisisobutironitrilo)
 Boc (terc butil carbamato)
 BOP (hexafluorofosfato de Benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamina)fosfonio)
 BuLi (butil-lítio)
 DIBAL-H (hidreto de diisobutilalumínio)
 DMAP (4-(dimetilamina)piridina)
 DME (Etileno glicol dimetil éter)
 DMF (dimetilformamida)
 DMPU (1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona)
 DMSO (metil sulfoxido)
 EDC (N-(3-Dimetilaminopropilo)-N'-etilcarbodiimida)
 EDCI (cloridrato de 1-(3-Dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida)
 Et (etil)
 EtOAc (acetato de etil)
 h ou hr (hora(s))
 HATU (hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio)
 HMPA (Hexametilfosforamida)
 HOBt (1-Hidroxibenzotriazol monohidrato)
 LCMS (cromatografia líquida de alta pressão com espectrómetro de massa)
 LDA (diisopropilamida de lítio)
 LHMDs (hexametil disilazida de lítio)
 Me (metilo)
 Mg (miligrama)
 MOM (Metoximetilo)
 NaHMDs (hexametilo disilazida de sódio)
 NaOtBu (terc-butóxido de sódio)

NBS (N-Bromosuccinimida)

NMP (N-Metil Pirrolidinona)

rt or RT (temperatura ambiente)

SPE (extracção da fase sólida)

TBTU (hexafluorofosfato de O-Benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio)

TEMPO (2,2,6,6-tetrametil-1-piperdinioloxi, radical livre)

TFA (ácido trifluoroacético);

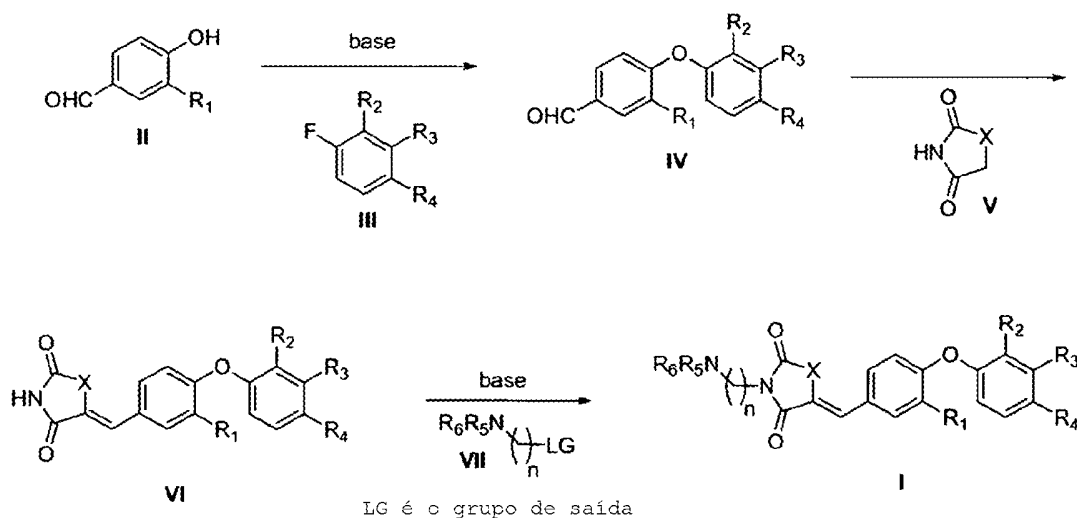
TF (tetrahidrofurano)

TLC (cromatografia de camada fina)

Indicações Gerais

Esquema 1

Esquema 1



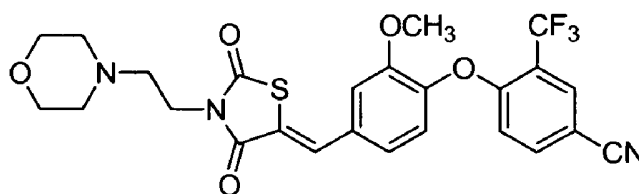
Os compostos da Fórmula I, em que n, X, R1, R2, R3, R4, R5 e R6 são definidos aqui, podem ser sintetizados tal como indicado pela via sintética geral ilustrada no Esquema 1. O tratamento de um hidroxibenzaldeído II e fluoreto de arilo III apropriados, ambos os quais estão, ou comercialmente disponíveis ou podem ser preparados a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis, com uma base como K2CO3 num solvente como DMF, a uma temperatura preferencial entre 25-150°C, pode originar o fenoxi-aldeído

IV. A reacção de Knoevenagel do aldeído IV com a diona cíclica V na presença de uma quantidade catalisadora de uma base como a piperidina e um ácido como o ácido benzóico pode originar o diona cíclica fenoxi VI. A reacção de Knoevenagel é tipicamente realizada num um solvente aprótico como o tolueno a uma temperatura preferencial entre 100-200°C. A reacção entre o aldeído IV e a diona cíclica V pode também ser realizada com uma base como o acetato de sódio num solvente como o acetonitrilo a uma temperatura preferencial entre 50-150°C ou na presença de acetato de amónio em ácido acético a uma temperatura preferencial entre 50-150°C. O tratamento do diona VI com uma amina apropriada VII, em que LG é um grupo de saída como cloreto, brometo, iodeto ou mesilato, na presença de uma base como K₂CO₃ num solvente como DMF a uma temperatura preferencial entre 25-150°C pode proporcionar os compostos da Fórmula I.

Exemplos

Exemplo 1

4-{2-Metoxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo



4-(4-Formil-2-metoxi-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo

Uma solução de vanilina (1,65 g, 10,86 mmol) e 4-fluoro-3-trifluorometil-benzonitrilo (10,26 mmol) em DMF (15 mL) foi tratada com K₂CO₃ (2,83 g, 21,72 mmol), e a mistura foi aquecida num banho de óleo a 80°C durante 12 h. A reacção foi arrefecida à RT e dividida entre EtOAc e H₂O. A fase orgânica foi lavada com água (3x), seca sobre Na₂SO₄ e concentrada in vacuo. Uma cromatografia de sílica gel

(EtOAc/hexanos) proporcionou do composto do título. ^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 10,00 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 3,83 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 322,1 (calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_3$, 322,06).

4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-2-metoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo

Tiazolidin-2,4-diona (2,55 g, 21,79 mmol) e 4-(4-Formil-2-metoxi-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo (21,79 mmol) foram dissolvidos em tolueno (150 mL) e tratados com ácido benzóico (3,27 mmol) e piperidina (2,83 mmol). O frasco foi equipado com um aparelho Dean-Stark, e a reacção foi submetida a refluxo num banho de óleo a 130°C durante 12 h. Depois de arrefecer à RT, o produto foi recolhido por filtração e triturado com hexanos para obter do composto do título. ^1H RMN (400 Hz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,68 (NH), 8,32 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,77 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 421,0 (calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 421,04).

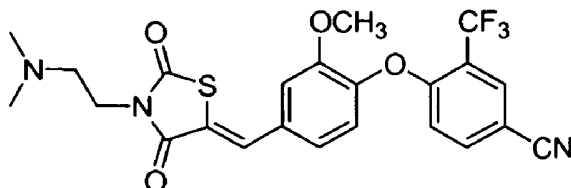
4-{2-Metoxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo

Uma solução de 4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-2-metoxi-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo (40 mg, 0,095 mmol) e 4-(2-Cloro-etil)-morfolina (0,095 mmol) em DMF (1,5 mL) foi tratada com K_2CO_3 (33 mg, 0,24 mmol) e aquecida a 80°C num bloco de aquecimento de alumínio. Após 12h, a reacção foi arrefecida à RT e separada entre EtOAc (5 mL) e H_2O (5 mL). A fase orgânica foi lavada com H_2O (2 x 5 mL), seca sobre Na_2SO_4 e concentrada a vácuo. Uma cromatografia de sílica gel ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) proporcionou o composto do título. ^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,19 (m, 3H), 6,76 (d, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,82 (s,

3H), 3,67 (s 1, 4H), 2,64 (t, 2H), 2,51 (s 1, 4H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 534,2 (calculada para C₂₅H₂₃F₃N₃O₅S, 534,12).

Exemplo 2

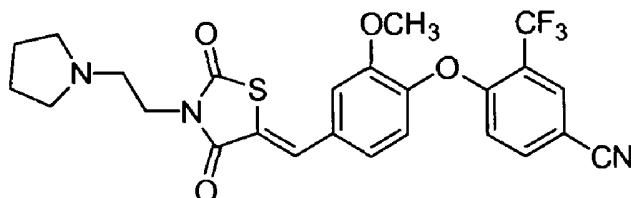
4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo



O composto do título foi preparado essencialmente como descrito no Exemplo 1C excepto que (2-Cloro-etil)-dimetilamina foi usado em lugar de 4-(2-Cloroetil)-morfolina. ¹H RMN (400 Hz, CDCl₃) δ 7,97 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,19 (m, 3H), 6,78 (d, 1H), 3,90 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,61 (t 1, 2H), 2,31 (s 1, 6H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 492,1 (calculado para C₂₃H₂₁F₃N₃O₄S, 492,11).

Exemplo 3

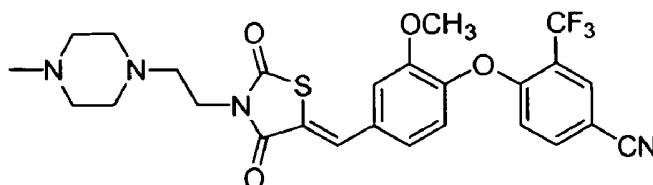
4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxil}-3-trifluorometil-benzonitrilo



O composto do título foi preparado essencialmente como descrito no Exemplo 1C excepto que 1-(2-Cloro-etil)-pirrolidina foi usada em lugar de 4-(2-Cloro-etil)-morfolina. ¹H RMN (400 Hz, CDCl₃) δ 7,90 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,68 (d, 1H), 3,92 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,87 (s 1, 2H), 2,72 (s 1, 4H), 1,80 (s 1, 4H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 518,1 (calculado para C₂₅H₂₃F₃N₃O₄S, 518,13).

Exemplo 4

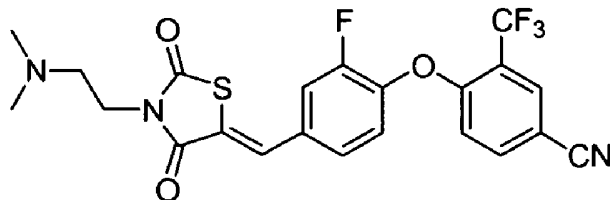
4-(2-Metoxi-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil}-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo



O composto do título foi preparado essencialmente como descrito no Exemplo 1C excepto que 1-(2-Cloro-etil)-4-metil-piperazina foi usado em lugar de 4-(2-Cloro-etil)-morfolina. ^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 7,88 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,93 (br s, 2H), 3,76-3,67 (m, 5H), 3,42 (brs, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,53 (br s, 4H), 2,34 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 547,4 (calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, 547,15).

Exemplo 5

4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluorofenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo

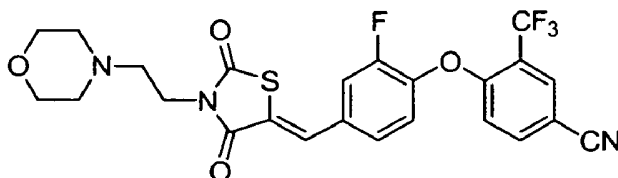


O composto do título foi preparado usando 4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-2-fluoro-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo e (2-Cloro-etil)-dimetilamina tal como descrito no Exemplo 1. ^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 7,95 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,27 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 3,91 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,40 (s, 6H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 480,1 (calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 480,45).

Exemplo 6

4-{2-Fluoro-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-

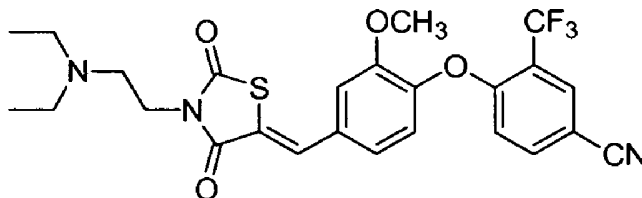
tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo



O composto do título foi preparado usando 4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-2-fluoro-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo e 4-(2-Cloro-etil)-morfolina tal como descrito no Exemplo 1. ¹H RMN (400 Hz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,34 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 3,92 (t, 2H), 3,69 (t 1, 2H), 2,69 (t 1, 2H), 2,57 (s 1, 2H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 522,2 (calculado para C₂₄H₂₀F₄N₃O₄S, 522,49).

Exemplo 7

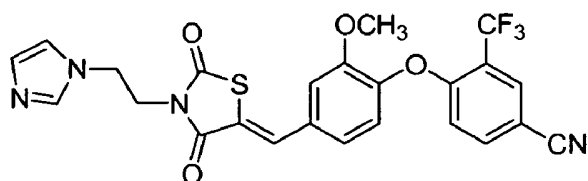
4-{4-[3-(2-Dietilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3 trifluorometil-benzonitrilo



O composto do título foi preparado como descrito usando (2-Cloro-etil)-dietil-amina tal como descrito no Exemplo 1. ¹H RMN (400 Hz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,77 (d, 1H), 3,98 (s 1, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,89 (s 1, 4H), 1,61 (s 1, 3H), 1,18 (s 1, 5H); LC/MS (m/z) [M+1]⁺ 520,1 (calculado para C₂₅H₂₅F₃N₃O₄S, 520,54).

Exemplo 8

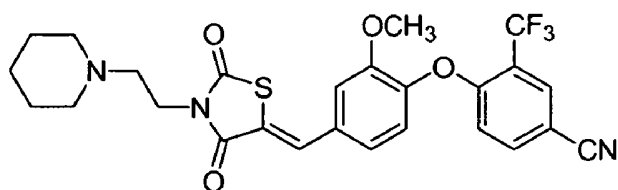
4-{4-[3-(2-Imidazol-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo



O composto do título foi preparado usando 1-(2-Cloro-etil)-1H-imidazol tal como descrito no Exemplo 1. ^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 9,49 (s 1, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,19 (m, 4H), 6,77 (d, 1H), 4,71 (t, 2H), 4,34 (t, 2H), 3,82 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 515,0 (calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$, 515,48).

Exemplo 9

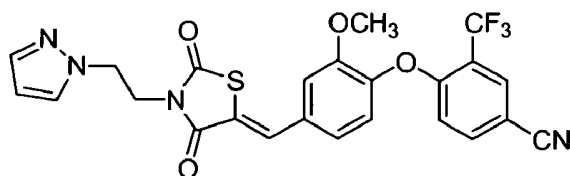
4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-piperidin-1-yl-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo



O composto do título foi preparado como descrito usando 1-(2-Cloro-etil)-piperidina do Exemplo 1. ^1H RMN (400Hz, CDCl_3) δ 7,97 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,17 (m, 3H), 6,77 (d, 1H), 4,12 (s 1, 2H). 3,81 (s, 3H), 1,62 (s 1, 8H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 532,3 (calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 532,55).

Exemplo 10

4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirazol-1-yl-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo

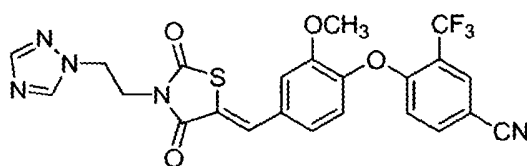


O composto do título foi preparado como descrito usando 1-(2-Cloro-etil)-1H-pirazol do Exemplo 1. ^1H RMN

(400 Hz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,76 (d, 1H), 6,32 (m, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,81 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+]⁺ 515,1 (calculado para C₂₄H₁₈F₃N₄O₄S, 515,48).

Exemplo 11

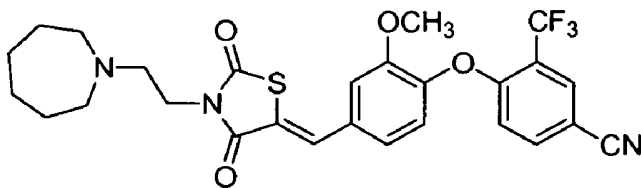
4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitril



O composto do título foi preparado como descrito usando 1-(2-Cloro-etil)-1 H-[1,2,4]triazol do Exemplo 1. ¹H RMN (400 Hz, CDCl₃) δ 8,93, 8,80 (s 1, 1H), 8,13, 8,08 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,77 (d, 1H), 4,64 (t, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,27 (t, 1H), 3,93 (t, 1H), 3,81 (s, 3H); LC/MS (m/z) [M+]⁺ 516,1 (calculado para C₂₃H₁₇F₃N₅O₄S, 516,47).

Exemplo 12

4-{4-[3-(2-Azepan-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo

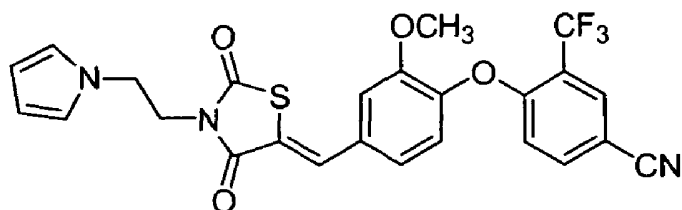


O composto do título foi preparado como descrito usando 1-(2-Cloro-etil)-azepam do Exemplo 1. LC/MS (m/z) [M+]⁺ 546,3 (calculado para C₂₇H₂₇F₃N₃O₄S, 546,57).

Exemplo 13

4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-

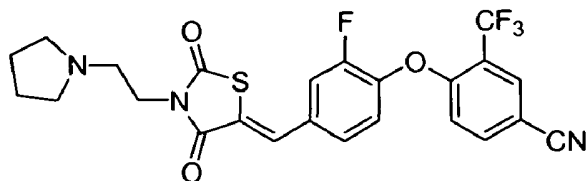
benzonitrilo



O composto do título foi preparado usando 1-(2-Cloro-etil)-1 H-pirrol tal como descrito no Exemplo 1. ^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ 8,32 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,66 (d, 2H), 5,93 (d, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,94 (t, 1H), 3,85 (t, 1H), 3,75 (s, 3H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 514,1 (calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 514,49).

Exemplo 14

4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluorofenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo



O composto do título foi preparado usando 4-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-2-fluoro-fenoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo e 1-(2-Cloro-etil)-pirrolidina tal como descrito no Exemplo 1. ^1H RMN (400 Hz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,49 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 3,86 (t, 2H), 2,76 (s l, 2H), 2,60 (s l, 4H), 1,73 (s l, 4H); LC/MS (m/z) $[\text{M}+1]^+$ 506,2 (calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 506,49).

D) Administração geral, formulação e dosagens

Os presentes compostos são agonistas inversos do $\text{ERR}-\alpha$ e, por esse motivo, são úteis no tratamento, prevenção ou inibição da progressão de condições mediadas pelo $\text{ERR}-\alpha$ incluindo, mas não limitadas a, espondilite anquilosante, arteriosclerose, artrites (tais como artrite reumatóide,

artrite infecciosa, artrite infantil, artrite psoriática, artrite reactiva), doenças ósseas (incluindo as relacionadas com a formação dos ossos), cancros da mama (incluindo aqueles que não respondem à terapia anti-estrogénio), disfunções cardiovasculares, doenças relacionadas com a cartilagem (como lesão/perda de cartilagem, degeneração da cartilagem, e doenças relacionadas com a formação da cartilagem), condrodisplasia, condrossarcoma, lesão crónica da coluna, bronquite crónica, doença inflamatória crónica das vias respiratórias, doença pulmonar obstrutiva crónica, diabetes, disfunções da homeostase energética, gota, pseudogota, disfunções lipídicas, síndrome metabólica, mieloma múltiplo, obesidade, osteoartrite, osteogénese imperfeita, metástases ósseas osteolíticas, osteomalacia, osteoporose, doença de Paget, doença periodontal, polimialgia reumática, síndrome de Reiter, lesão por esforço repetitivo, hiperglicemia, níveis elevados de glucose no sangue, e resistência à insulina, e outras disfunções, doenças ou condições relacionadas.

A invenção caracteriza um composto para uso num método de tratamento de um sujeito com uma doença mediada pelo ERR- α , compreendendo dito método a administração ao sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica que compreende um composto da invenção. Em particular, a invenção também proporciona um composto para uso num método de tratamento ou inibição da progressão de cancro da mama, artrite, doenças inflamatórias das vias respiratórias, ou disfunções metabólicas, e sintomas ou complicações associados, em que o método compreende a administração ao sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição farmacêutica que compreende um composto da invenção.

Algumas das formas cristalinas para os compostos podem existir como polimorfos e, como tal, pretende-se que sejam

incluídas na presente invenção. Adicionalmente, alguns dos compostos podem formar solvatos com água (isto é, hidratos) ou com solventes orgânicos comuns, e tais solvatos pretende-se que sejam abrangidos no âmbito desta invenção.

Onde os processos de preparação dos compostos, de acordo com a invenção, originam misturas de estereoisómeros, estes isómeros podem ser separados usando técnicas convencionais, como a cromatografia preparativa. Os compostos podem ser preparados na forma racémica ou como enantiómeros ou diastereómeros individuais através de síntese estereoespecífica ou de resolução. Os compostos podem, por exemplo, ser resolvidos nos seus componentes enantiómeros ou diastereómeros usando técnicas standardizadas, como a formação de pares estereoisoméricos através da formação de sais com uma base opticamente activa, seguido de cristalização fraccional e regeneração do ácido livre. Os compostos podem, ainda, ser resolvidos pela formação de amidas ou ésteres estereoisoméricos, seguido de separação cromatográfica e remoção do auxiliar quiral. Em alternativa, os compostos podem ser resolvidos usando uma coluna HPLC quiral. Entende-se que todos os estereoisómeros, misturas racémicas, diastereómeros, isómeros cis-trans, e enantiómeros dos mesmos são abrangidos no âmbito da presente invenção.

E) Uso

1. Dosagens

Aqueles que tenham capacidades no tratamento de disfunções, doenças, ou condições mediadas pelo ERR- α podem determinar a quantidade diária eficaz dos melhores resultados dos testes apresentados a seguir no presente documento e a partir de outra informação. A dosagem exacta e a frequência de administração dependem do composto particular da invenção usada, da condição particular a ser tratada, da gravidade da condição a ser tratada, da idade, do peso, e da condição física geral de determinado

paciente, bem como de outra medicação que o paciente possa estar a tomar, tal como é sobejamente sabido por aqueles que trabalham na arte. Além disso, é evidente que dita quantidade diária eficaz pode ser diminuída ou aumentada dependendo da resposta do paciente em tratamento e/ou dependendo da avaliação do médico que prescreva os compostos da presente invenção. Os intervalos de quantidade diária eficaz aqui mencionada são, assim, meras directrizes de aplicação da presente invenção.

Preferencialmente, o método de tratamento das disfunções causadas pelo ERR- α descrito na presente invenção que use quaisquer dos compostos definidos aqui, a respectiva forma farmacêutica conterá um veículo farmaceuticamente aceitável que contém entre cerca de 0,1 mg a aproximadamente 5000 mg; em particular, entre cerca de 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg; e, mais especificamente, entre cerca de 1 mg a aproximadamente 100 mg do composto, e pode ser constituído em qualquer forma adequada para o modo de administração seleccionado. As dosagens, contudo, podem variar dependendo das necessidades dos sujeitos, da gravidade da condição a ser tratada e do composto a ser utilizado. O uso quer de uma administração diária ou de uma dosagem pós-periódica podem ser utilizados.

As composições farmacêuticas aqui descritas conterão, por unidade a dose unitária, por exemplo, comprimido, cápsula, pó, injeção, supositório, colher de chá e similares, de entre cerca de 0,001 mg/kg/dia a cerca de 10 mg/kg/dia (em particular entre cerca de 0,01 mg/kg/dia a aproximadamente 1 mg/kg/dia; e, mais especificamente, entre cerca de 0,1 mg/kg/dia a aproximadamente 0,5 mg/kg/dia) e podem ser administrados a uma dosagem de entre cerca de 0,001 mg/kg/dia a aproximadamente 30 mg/kg/dia (em particular entre cerca de 0,01 mg/kg/dia a aproximadamente 2 mg/kg/dia, mais especificamente, entre cerca de 0,1 mg/kg/dia a aproximadamente 1 mg/kg/dia e, ainda, mais

especificamente, entre cerca de 0,5 mg/kg/dia a aproximadamente 1 mg/kg/dia).

Preferencialmente estas composições estão em forma de doses unitárias de, por exemplo, comprimidos, comprimidos, cápsulas, pós secos para reconstituição ou inalação, grânulos, pastilhas, soluções estéreis parentéricas ou suspensões, medidores de aerossóis ou sprays líquidos, gotas, ampolas, aparelhos para auto-injecção ou supositórios para administração por via oral, intra-nasal, sub-lingual, intra-ocular, transdérmica, parentérica, rectal, vaginal, inalador de pó seco ou outro meio de inalação ou insuflação. Em alternativa, a composição pode ser apresentada numa forma adequada a uma administração única semanal ou mensal; por exemplo, um sal insolúvel do composto activo, tal como o sal decanoato, pode ser adaptado de maneira a providenciar uma preparação depot para injecção intramuscular.

Para preparar composições farmacêuticas sólidas, tais como comprimidos, o ingrediente activo principal é misturado com um veículo farmacêutico, por exemplo ingredientes convencionais de comprimidos, como diluentes, quelantes, adesivos, desintegrantes, lubrificantes, anti-aderentes e deslizantes. Os diluentes adequados incluem, mas não se limitam a, amido (isto é amido de milho, trigo, ou de batata, que podem ser hidrolisados), lactose (granulada, atomizada ou anídrica), sacarose, diluentes à base de sacarose (açúcar de pasteleiro; sacarose mais cerca de 7 a 10 % do peso em açúcar invertido; sacarose mais cerca de 3 % do peso em dextrinas modificadas; sacarose mais açúcar invertido, cerca de 4 % do peso em açúcares invertidos, cerca de 0,1 a 0,2 % do peso em amido de milho e estearato de magnésio), dextrose, inositol, manitol, sorbitol, celulose microcristalina (isto é, AVICEL™ celulose microcristalina disponível na FMC Corp.), fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio dihidratado, lactato de

cálcio trihidratado e similares. Os quelantes e adesivos adequados incluem, mas não se limitam a, goma-arábica, goma guar, goma tragacanto, sacarose, gelatina, glucose, amido, e celulósicos (isto é, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, e similares), aglutinantes solúveis ou dispersíveis em água (isto é, ácido algínico e sais dos mesmos, silicato de alumínio e magnésio, hidroxietilcelulose [isto é, TILOSE™ disponível na Hoechst Celanese], polietileno glicol, ácidos polissacáridos, bentonites, polivinilpirrolidona, polimetacrilatos e amido pré-gelatinizado) e similares. Os desintegrantes adequados incluem, mas não se limitam a, amidos (milho, batata, etc.), amido glicolatos de sódio, amidos pré-gelatinizados, argilas (silicato de alumínio e magnésio), celuloses (como as carboximetilcelulose de sódio reticuladas e celulose microcristalina), alginatos, amidos pré-gelatinizados (isto é, amido de milho, etc.), gomas (isto é, agar, guar, alfarroba, karaya, pectina, e goma tragacanto), polivinilpirrolidona reticulada e similares. Os lubrificantes e anti-aderentes adequados incluem, mas não se limitam a, estearatos (magnésio, cálcio e sódio), ácido esteárico, ceras de talco, Stearowet, ácido bórico, cloreto de sódio, DL-leucina, carbowax 4000, carbowax 6000, oleato de sódio, benzoato de sódio, acetato de sódio, lauril sulfato de sódio, lauril sulfato de magnésio e similares. Os deslizantes adequados incluem, mas não se limitam a, talco, amido de milho, sílica (isto é, CAB-O-SIL™ sílica disponível na Cabot, SILOID™ sílica disponível na W.R. Grace/Davison, e AEROSIL™ sílica disponível na Degussa) e similares. Podem ser adicionados adoçantes e aromas às formas sólidas mastigáveis da dose para aumentar a palatabilidade da forma farmacêutica oral. Adicionalmente, podem ser adicionados ou aplicados corantes e revestimentos à forma farmacêutica sólida para facilitar a identificação

do fármaco ou por razões estéticas. Estes veículos são formulados com o activo farmacêutico para proporcionar uma dose apropriada e exacta do activo farmacêutico com um perfil de libertação terapêutico.

Geralmente, estes veículos são misturados com o activo farmacêutico para formar uma composição de pré-formulação sólida que contém uma mistura homogénea da forma activa farmacêutica da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma. Geralmente, a pré-formulação será formada por um de três métodos comuns: (a) granulação húmida, (b) granulação seca e (c) mistura seca. Quando se referem a estas composições de pré-formulação como homogéneas, isto significa que o ingrediente activo é dispersado equitativamente por toda a composição de maneira que a composição pode ser prontamente subdividida em formas farmacêuticas igualmente eficazes, como comprimidos, pílulas e cápsulas. Esta composição de pré-formulação sólida é, então, subdividida em formas farmacêuticas unitárias do tipo descrito previamente, que contém entre cerca de 0,1 mg a aproximadamente 500 mg do ingrediente activo da presente invenção. Os comprimidos ou pílulas que contêm as composições novas também podem ser formulados em comprimidos ou pílulas multicamadas para proporcionar quer produtos de libertação dual ou prolongada. Por exemplo, uma comprimido ou pílula de libertação dual pode compreender um componente de dosagem interna e um de dosagem externa, estando este último na forma de um envelope sobre o primeiro. Os dois componentes podem ser separados por uma camada entérica, que serve para resistir à desintegração no estômago e permite que o componente interno passe intacto para o duodeno ou que a sua libertação seja retardada. Pode ser usada uma variedade de materiais para fabricar tais camadas ou revestimentos entéricos, tais materiais incluem um número de materiais poliméricos como goma-laca, acetato de celulose (isto é acetato ftalato de celulose, acetato

trimetllitato de celulose), acetato ftalato de polivinila, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulose, copolímeros de metacrilato e etilacrilato, copolímeros de metacrilato e metil metacrilato e similares. Os comprimidos de libertação prolongada também podem ser fabricados por revestimento de filme ou granulação húmida usando substâncias ligeiramente solúveis ou insolúveis em solução (que na granulação húmida actuam como agentes aglutinante) ou sólidos de baixo ponto de fusão uma forma fundida (que numa granulação húmida podem incorporar o ingrediente activo). Estes materiais incluem cera poliméricas sintéticas e naturais, óleos hydrogenados, ácidos gordos e álcoois (isto é cera de abelha, cera de carnaúba, álcool cetílico, álcool cetilestearílico, e similares), ésteres de sabões metálicos de ácidos gordos, e outros materiais aceitáveis que possam ser usados para granular, revestir, armadilhar ou, de outra forma, limitar a solubilidade de um ingrediente activo para atingir um produto de libertação prolongada ou constante.

As formas líquidas nas quais as composições novas da presente invenção podem ser incorporadas para administração por via oral ou por injeção incluem, mas não se limitam a, soluções aquosas, xaropes adequadamente aromatizados, suspensões aquosas ou oleosas, e emulsões aromatizadas com óleos comestíveis, como óleo das sementes de algodão, óleo de sésamo, óleo de coco ou óleo de amendoim, bem como elixires e veículos farmacêuticos similares. Agentes de suspensão adequados para suspensões aquosas, incluem gomas naturais e sintéticas, como arábica, agar, alginato (isto é, alginato de propileno, alginato de sódio e similares), guar, karaya, alfarroba, pectina, tragacanto, e goma xantana, celulósicos como carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropil celulose e hidroxipropil metilcelulose, e combinações das mesmas, polímeros sintéticos como polivinil

pirrolidona, carbómero (isto é, carboxipolimetileno), e polietilenoglicol; argilas como bentonite, hectorite, atapulgite ou sepiolite; e outros agentes de suspensão farmacêuticamente aceitáveis como a lecitina, gelatina ou similares. Tensioactivos adequados incluem, mas não estão limitados a, docusato de sódio, lauril sulfato de sódio, polisorbato, octoxinol-9, nonoxinol-10, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, poloxâmero 188, poloxâmero 235 e combinações dos mesmos. Agentes dispersantes ou desfloculantes adequados incluem as lecitinas de grau farmacêutico. Os agentes floculantes adequados incluem, mas não se limitam a, electrólitos neutros simples (isto é, cloreto de sódio, potássio, cloreto, e similares), polímeros insolúveis altamente carregados e espécies polielectrolíticas, iões divalentes ou trivalentes solúveis em água (isto é, sais de cálcio, alumes ou sulfatos, citratos e fosfatos (que podem ser usados em conjunto em formulações como tampões de pH e agentes floculantes). Os conservantes adequados incluem, mas não se limitam a, parabenos (isto é metilo, etilo, n-propilo e n-butilo), ácido sórbico, timerosal, sais de amónio quaternários, álcool benzílico, ácido benzóico, gluconato de clorexidina, feniletanol e similares. Existem muitos veículos líquidos que podem ser usados em formas da dosagem farmacêutica líquidas, contudo, o veículo líquido que é usado numa forma farmacêutica particular tem que ser compatível com o(s) agente(s) de suspensão. Por exemplo, os veículos líquidos não polares como os veículos líquidos de ésteres gordos e óleos, são melhor utilizados com agentes de suspensão como tensioactivos com baixo HLB (equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo), estearalcónio hectorita, resinas insolúveis em água, polímeros formadores de filme insolúveis em água e similares. Por oposição, é mais conveniente utilizar os líquidos polares, como água, álcoois, polióis, e glicóis, com agentes de suspensão como

tensioactivos com alto HLB, silicatos de argila, gomas, celulósicos solúveis em água, polímeros solúveis em água e similares. Para administração parentérica, são desejadas suspensões e soluções estéreis. As formas líquidas úteis para a administração parentérica incluem soluções, emulsões e suspensões estéreis. As preparações isotónicas, que contêm geralmente conservantes adequados, são as empregues quando se deseja que a administração seja intravenosa.

Além disso, os compostos da presente invenção podem ser administrados numa forma farmacêutica intra-nasal via uso tópico de veículos intra-nasais apropriados ou adesivos transdérmicos, cuja composição é bem conhecida por aqueles com habilidade comum na arte. Para ser administrada na forma de um sistema de entrega transdérmica, a administração de uma dose terapêutica será, logicamente, contínua, e não intermitente, ao longo de todo o regime de dosagem.

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados na forma de sistemas de entrega de lipossomas, tais como pequenas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares, vesículas multilamelares e similares. Os lipossomas podem ser formados a partir de uma variedade de fosfolípidos, como colesterol, estearilamina, fosftidilcolinas e similares.

A dose diária de uma composição farmacêutica da presente invenção pode ser variada dentro de um intervalo grande, desde cerca de 0,1 mg a aproximadamente 5000 mg; preferencialmente, a dose deverá estar dentro de um intervalo de entre cerca 1 mg a cerca de 100 mg por dia para um humano médio. Para administração oral, as composições são preferencialmente fornecidas na forma de comprimidos contendo, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 ou 500 miligramas do ingrediente activo para o ajuste sintomático da dosagem ao sujeito a ser tratado. Uma vantagem é que um

composto da presente invenção pode ser administrado numa dose diária única ou a dose diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro tomas ao dia.

É também aparente a alguém habilitado na arte que a dose terapeuticamente eficaz para compostos activos da invenção, ou uma composição farmacêutica derivada da mesma, variará de acordo com o efeito desejado. Assim, as doses óptimas a serem administradas podem ser rapidamente determinadas por alguém habilitado na arte e variarão, com o composto particular utilizado, o modo de administração, a força da preparação, e o avanço da fase da doença. Adicionalmente, os factores associados com um sujeito particular a ser tratado, incluindo a idade do sujeito/paciente, peso, dieta e tempo de administração, resultarão na necessidade de ajustar a dose para um nível terapêutico apropriado. As dosagens supramencionadas são, assim, exemplos de um caso médio. Podem, logicamente, existir casos individuais em que os intervalos da dose podem precisar de ser aumentados ou diminuídos e tais estão dentro do âmbito desta invenção.

Os compostos desta invenção podem ser administrados em qualquer uma das composições e regimes de dosagem antecedentes ou através de composições e regimes de dosagem estabelecidos na arte sempre que o uso dos compostos da invenção como agonistas inversos do ERR- α seja requerido para um sujeito que disso necessite.

2. Formulações

Para preparar as composições farmacêuticas desta invenção, um ou mais compostos da Fórmula (I), ou sal dela derivado, como o ingrediente activo, é misturado intimamente com um veículo farmacêutico de acordo com as técnicas de combinação farmacêuticas convencionais, cujo veículo pode tomar uma grande variedade de formas dependendo da forma da preparação desejada para

administração (por exemplo, oral ou parentérica). São bem conhecidos na arte veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados. As descrições de alguns destes veículos farmacêuticamente aceitáveis podem ser encontradas no "The Handbook of Pharmaceutical Excipients" (O Guia de Excipientes Farmacêuticos), publicado pela Associação Farmacêutica Americana e pela Sociedade Farmacêutica da Grã-Bretanha.

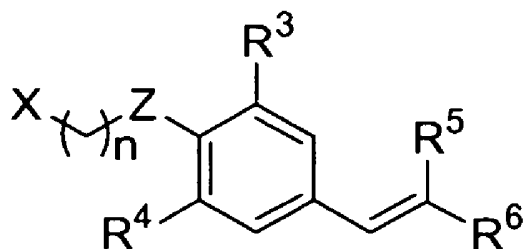
Os compostos da presente invenção podem ser formulados em várias formas farmacêuticas com o objectivo de serem administrados. Métodos de formulação de composições farmacêuticas foram descritos em numerosas publicações, tais como "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Segunda Edição, Revista e Expandida, Volumes 1-3, editado por Lieberman et al; "Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications", Volumes 1-2, editado por Avis et al; e "Pharmaceutical

Dosage Forms: Disperse Systems", Volumes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

3. Terapia de combinação

Os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com um ou mais agentes activos farmacêuticos. Estes agentes incluem antagonistas do ERR- α , moduladores da glucoquinase, agentes anti-diabéticos, outros agentes redutores de lípidos, inibidor directo da trombina (DTI), bem como agentes redutores de lípidos, como fármacos de estatina e fibratos.

Os antagonistas do ERR- α incluem, por exemplo, todos os compostos revelados na US-2006-0014812-A1, particularmente aqueles da fórmula



em que:

n é 0 ou 1;

Z é -O-, -S-, >NH, ou >NRa em que Ra é alquilo, cicloalquilo, fenilo, ou heterocicloalquilo;

X é um grupo arilo ou heteroarilo;

R³ é -H ou -O-alquilo não substituído ou substituído com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo consistindo de -OH, halo, -CN, -O-alquilo, e -N(Rw)Rx em que Rw e Rx são cada, independentemente, -H ou alquilo;

R⁴ é seleccionado do grupo consistindo de -H, halo, -O-alquilo, -CN, -NO₂, e -COOH;

e

R⁵ e R⁶ são cada, independentemente, -CN; -COOH; ou uma fracção seleccionada do grupo consistindo de -COO-alquilo, -(C=O)alquilo, -(S(O)m)-arilo em que m é 0, 1, ou 2, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -(C=O)fenilo, heteroarilo, e -(C=O)heterocicloalquilo; ou R⁵ e R⁶ tomados em conjunto com o carbono a que estão anexados formam um heterocicloalquilo opcionalmente benzofundido ou metade cicloalquilo;

em que cada dita fracção é não substituída ou substituída com um ou mais substituintes independentemente seleccionados do grupo consistindo de: -OH; =O; =S; alquilo opcionalmente substituído com -OH, -O-alquilo, fenilo, -NH₂, -NH(alquil), -N(alquil)₂, halo, -CF₃, -COOH, ou -COO-alquilo; -O-alquilo; fenil; -O-fenil; benzil; -O-benzil; cicloalquilo; -O-cicloalquilo; -CN; -NO₂; -N(Ry)Rz em que Ry e Rz são cada, independentemente, -H, alquilo, ou -(C=O)alquilo, ou Ry e Rz tomados em conjunto com o

nitrogénio a que estão anexados formam um heterocicloalquilo em que um átomo de carbono com estrutura anelar é opcionalmente substituído com >O, >NH ou >N-alquilo e em que um átomo de carbono com estrutura anelar é opcionalmente substituído com -OH ou =O; -(C=O)N(Ry)Rz; -(N-Rt)SO₂alquilo em que Rt é -H ou alkilo; -(C=O)alkilo; -(S(=O)_n)alkilo em que n é 0, 1 ou 2; -SO₂N(Ry)Rz em que Ry e Rz são como definidos previamente; -SCF₃; halo; -CF₃; -OCF₃; -COOH; e -COOalkilo;

ou um sal farmacologicamente aceitável, pró-fármaco farmacologicamente aceitável, ou um metabolito farmacologicamente activo de tal composto.

Os agentes anti-obesidade podem ser classificados em várias categorias com base no mecanismo de acção. Estes agentes incluem inibidores de recaptação selectivos da serotonina (SSRI's), agonistas da serotonina, inibidores de recaptação da serotonina e da norepinefrina, inibidores da lipase pancreática, agonistas do β 3-adrenoreceptor, antagonistas NPY, agonistas do receptor de melanocortina, agentes direccionados para a leptina, antagonistas CB1 (por exemplo, Rimonabanto), inibidores de recaptação da monoamina (por exemplo, Sibutramina), e inibidores da lipase (por exemplo, Orlistat).

Os agentes agonistas da serotonina, tais como a dexfenfluramina e a fenfluramina, foram reportados como causadores de anomalias das válvulas cardíacas quando a dosagem prescrita era usada em combinação com fentermina. Os inibidores de recaptação selectivos da serotonina (SSRI's) são geralmente utilizados no tratamento da depressão. Estes agentes incluem fluoxetina (Prozac), paroxetina, fluvoxamina e sertralina.

Os moduladores da serotonina representativos são listados a seguir:

(A) Inibidores de recaptação selectivos da serotonina (SSRI's)

1. Citalopram (1 - (3 - (dimetilamino) propil) - 1 - (4 - fluorofenil) - 1,3 - dihidro - 5 - isobenzofuran carbonitrilo, também conhecido como citalopram bromidrato (USAN), nitalopram, nitalapram, ZD 211, LU 10171, Lu10-171, LU 10171-B, CIPRAMIL, SEROPRAM, CIPRAM, ELOPRAM, LUPRAM, SEPRAM, PRISDAL, ou CELEXA);
2. Fluoxetina (benzenepropanamina, N-Metil-gama-[4-(trifluorometil)fenoxi]-, (±) cloridrato, também conhecido como LY 110140, RENEURON, SARAFEM, ou PROZAC);
3. Fluvoxamina (5 - metoxi - 1 - (4 - (trifluorometil) fenil) - 1 - pentanona (E) - O - (2 - aminoetil) oxima, também conhecido como maleato de fluvoxamina (USAN), DU 23000, MK 264, SME 3110, FEVARIN, FLOXIFRAL, LUVOX, DUMYROX, DUMIROX, FLAVOXIL, FAVERIN, ou DEPROMEL);
4. Indeloxazina ((+, -) - 2 - ((indel - 7 - iloxi) metil) morfolina, também conhecida por ideloxazina, YM 08054, CI 874, ELEN, ou NOIN);
5. Paroxetina cloridrato ((3S,4R) - 3 - ((1,3 - benzodioxol - 5 - iloxi) metil) - 4 - (4 - fluorofenil) piperidina cloridrato, ou piperidina, 3 - ((1,3 - benzodioxol - 5 - iloxi) metil) - 4 - (4 - fluorofenil)- , (3S - trans) -, também conhecido como FR 7051, FG-7051, BRL 29060, BRL 29060A, NNC 207051, SI 211103, CASBOL, SEROXAT, AROPAX, PAXIL, TAGONIS, FROSINOR, DEROXAT, SEREUPIN, MOTIVAN, ou PAXIL CR);
6. Sertralina (1-naftalenamina, 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-, (1S-cis)- ou 1 - Naftalenamina, 4 - (3,4 - diclorofenil) - 1,2,3,4 - tetrahidro - N - metil -, (1S - cis), também conhecido como CP 51974, CP 5197401, AREMIS, BESITRAN, GLADEM, LUSTRAL, SERAD, SERLAIN, SERLIFT, TATIG, ou ZOLOFT);
7. Tianeptina (7 - ((3 - cloro - 6,11 - dihidro - 6 - metildibenzo (c, f) (1,2) tiazepina - 11 - il) amino) ácido heptanóico S, S - dióxido, também conhecido como S 1574, ou STABLON);

8. Centpropazina (1-(p-propionilfenoxi)-3-(Nsup(4)-henilpiperazinil)-propan-2-ol);
9. Paroxetina (sistema de entrega do fármaco GEOMATRIX) (piperidina,3 - ((1,3 - benzodioxol - 5 - iloxi) metil) - 4 - (4 -fluorofenil) -, (3S - trans) -, também conhecido como paroxetina, GEOMATRIX, PAXIL CR);
10. Escitaloprama ((1S) - 1 - (3 - (dimetilamino) propil) - 1 - (4 - fluorofenil) - 1,3 - dihidro - 5 - isobenzofuran carbonitrilo, ou 5 - Isobenzofurano carbonitrilo,1 - (3 - (dimetilamina) propil) - 1 - (4 - fluorofenil) - 1,3 - dihidro -, (S) -, também conhecido como escitaloprama, xalato (USAN), citalopram, (S)(+)-citalopram, LU 26042, LU 26054, Lu26-054, ou CIPRALEX);
11. Litoxetina (4-[(2-Naftalenil)metoxi]piperidina, também conhecido como SL 810385);
12. (S)-Fluoxetina ((S) - N - metil - gama - (4 - (trifluorometil) fenoxi) benzenepropanamina);
13. Cericlamina ((+, -) - 3,4 - dicloro - beta - (dimetilamina) - beta - metilbenzenepropanol, também conhecido como JO1017(+, -), JO 1239(-), ou JO 1240(+));
14. Dapoxetina ((+) - (S) - N, N - dimetil - alfa - (2 - (1 - naftil - oxi) etil) benzilamina HCl, também conhecido como LY-210448 ou LY-243917);
15. Derivados da 6-Nitroquipazina;
16. Séries de 6-nitroquipazinas substituídas (Pharmaprojects N° 3391);
17. AAL 13 (2 - (4 - (3 - cloropropil) - 1 - piperazinil) quinolina);
18. Terapia de depressão (por Vita Invest, Espanha);
19. DUP 631 (C13 H23 N O2 S);
20. FI 4503 (por Ferrer, Espanha);
21. Séries de indolil ciclohexilaminas (Pharmaprojects N° 6443, American Home Products);
22. LY 280253 (N-Metil-N-[3-[4-(metiltio)fenoxi]-3-fenilpropil]amina);

23. LY 285974 (por Lilly);

24. Omiloxetina (Etanona2 - ((3R,4S) - 3 - ((1,3 - benzodioxol - 5 - iloxi) metil) - 4 - (4 - fluorofenil) - 1 - piperidinil) - 1 - (4 - fluorofenil) -, rel -, também conhecido como FI - 4500, FI - 4501, FI - 4503); e

25. WF 31 (8-Metil-2beta-propanoil-3beta-(4-(1-metiletil)-fenil)-8-azabicyclo[3.2.1]);

(B) Agonistas da serotonina e agonistas parciais

1. Dexfenfluramina; e

2. Fenfluramina;

(C) Inibidor de recaptção da serotonina com actividade agonística da serotonina

1. EMD-68843 (2 - benzofurancarboxamida, 5 - (4 - (4 - (5 - ciano - 1 H - indol - 3 - il) butil) - 1 - piperazinil)-, também conhecido como SB-659746-A);

2. OPC-14523 (2 (1 H) - quinolinona, 1 - (3 - (4 - (3 - clorofenil) - 1 - piperazinil) propil) - 3, 4 - dihidro- 5 - metoxi);

3. Vilazodona (5-{4-[4-(5-Cian-3-indolil)-butil]-1-piperazinil}-benzofuran-2-carboxamida, também conhecido como EMD 68843 ou SB 659746A);

4. Séries de tiazóis condensados (3 - (benzo (b) tiofen - 3 - il) - 5,6 - dihidroimidazo (2,1 - b)tiazolemonohidrobrometo dihidrato, Pharmaprojects N° 5274, Abbott); e

5. VN-2222 (VN-8522, por Vita Invest, Espanha).

Os exemplos preferidos de moduladores da serotonina incluem inibidores de recaptção da serotonina selectivos como Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Indeloxazina, Paroxetina cloridrato, Sertralina, Tianeptina, Centpropazina, Paroxetina, Escitaloprama, e Litoxetina.

Os seguintes são também agentes anti-obesidade úteis em terapias de combinação da presente invenção:

(A) Amilina e análogos da amilina

1. Pramlintida (I - Lisil - I - cisteinil - I - asparaginil

- I - treonil - I - alanil - I - treonil - I - cisteinil - I -alanil - I - treonil - I - glutaminil - I - arginil - I - leucil - I - alanil - I - asparaginil - I - fenilalanil - I - leucil- I - valil - I - histidil - I - seril - I - seril - I - asparaginil - I - asparaginil - I - fenilalanilglicil - I - prolil - I -isoleucil - I - leucil - I - prolil - I - prolil - I - treonil - I - asparaginil - I - valilglicil - I - seril - I - asparaginil- I - treonil - I - tirosinamida cíclica (2 - 7) - dissulfeto, também conhecido como acetato de pramlintida, AC 137, ACO 137, AC 0137, SYMLIN, Tripro-amilina, ou NORMILIN);

2. Agonistas da amilina;

3. ACO 253 (AC 253, GG 747, GR 1150747A, ou ANTAM);

(B) Factores neurotróficos ciliares (CNTF)

1. AXOKINA;

2. PEG-AXOKINA;

3. Péptido mímico de factor neurotrófico ciliar (CNTF mímico, também conhecido como MYELOS);

4. Factor neurotrófico ciliar (CNTF por Fidia, Itália);

(C) Péptido 1 análogo ao glucagon

1. AC-2993 (também conhecido como exendin-4, AC-2993 LAR, Medisord Exendin, AC-2993, Medisorb, ou extendin-4, Amilin);

2. Exendina 4 (His - Gli - Glu - Gli - Tr - Fe - Tr - Ser - Asp - Leu - Ser - Lis - Gln - Met - Glu - Glu - Glu -Ala - V - al - Arg - Leu - Fe - Ile - Glu - Trp - Leu - Lis - Asn - Gli - Gli - Pro - Ser - Ser - Gli - Ala - Pro - Pro- Pro - Ser - amida, também conhecido como AC 2993, AC 2993 LAR, Medisord Exendina, ou AC-2993, Medisorb);

3. GLP-1 (péptido 17-36 amida análogo ao glucagon);

4. Formulação oral transmucosal de péptido 1 análogo ao glucagon;

5. Exendina 3 (His - Ser - Asp - Gli - Tr - Fe - Tr - Ser - Asp - Leu - Ser - Lis - Gln - Met - Glu - Glu - Glu -Ala - V - al - Arg - Leu - Fe - Ile - Glu - Trp - Leu - Lis - Asn

- Gli - Gli - Pro - Ser - Ser - Gli - Ala - Pro - Pro- Pro
- Ser - amida);

(D) Leptina e miméticos da leptina

1. Leptina (2ª geração);
2. Agonistas da leptina;
3. Moduladores de expressão da leptina;
4. Moduladores das vias de sinalização da leptina;
5. Modulador da leptina;
6. Leptina (por IC Innovations, Reino Unido);
7. Receptor da leptina, Anticorpos monoclonais;
8. Leptina recombinante da forma nativa;
9. LY-355101;
10. Leptina, Amilina

(E) Agonista do receptor da melanocortina (MC4)

1. HP-228 (Glicinamida, N - acetil - L - norleucil - L - glutaminil - L - histidil - D - fenilalanil - L - arginil - D - triptofil -);
2. Agonista do receptor da melanocortina-4 (por Palatin, EUA);
3. Agonista da melanocortina 4 (por Pharmacopeia, Roche);
4. Agonistas do MC-4 (por Millennium, Chiron)
5. Agonista da melanocortina-4 (por Melacure Therapeutics, Suécia);
6. Moduladores dos receptores da melanocortina (Pharmaprojects N° 5224, Neurocrine Biosciences, EUA);
7. Pharmaprojects N° 5967, Trega/Novartis;

(F) Antagonistas de NPY

1. AXC 0216;
2. AXC 1829;
3. SA-0204 (antagonista do neuropéptido Y, estimulante da apoptose, modulador do metabolismo lipídico);
4. Alfa-trinositol (D - mio - Inositol, 1,2,6 - tris (dihidrogénio fosfato), também conhecido como PP-56);
5. H 40922 (H 409/22);
6. BMS-192548 (1,11 (4H,5H) - naftacenediona, 2 - acetil -

- 4a,12a - dihidro - 3,4a,10,12,12a - pentahidroxi- 8 - metoxi -, isómero TAN 1612);
7. Alanex (1,4 - bis{ (4 - amina - 6 - metoxifenilamina - 1,2 - dihidro - 1,3,5 - triazin - 2 - il) - 4 - fenoximetil}benzeno, derivados do neuropeptídeo Y);
8. PD-160170 (6 - (2 - isopropil - benzenosulfonil) - 5 - nitro - quinolina - 8 - ilamina);
9. 2,4- Derivados da diaminopiridina (6 - (5 - etil - 1,3,4 - tiadiazol - 2 - iltiometil) - 4 - morfolina - 2 - (3- (2 - propeniloxicarbonilamina) benzilamina) piridina, Pharmaprojects N° 5618, Banyu / Merck);
10. Análogos da arpromidina;
11. Antagonista do neuropeptídeo Y (Pharmaprojects N° 4990, Pfizer);
12. Benzimidazóis 4 Metil substituídos (antagonistas do NPY-1, antagonista do NPY-2);
13. LY-366337 (antagonista do neuropeptídeo Y);
14. S-2501, S-25579, S-25584, S-25585, S-19528, S-34354 (todos antagonista do neuropeptídeo Y1/5);
15. Antagonista do neuropeptídeo Y (subtipos 1 e 5) e antagonista do receptor de galanina (Pharmaprojects N° 4897, Bristol-Myers Squibb);
16. Derivados da benzilamina (1-arilpiperazinil-1-alquiloxifenil-4-alquilcicloalcanos);
17. J-104870 (Antagonista do neuropeptídeo Y1, supressor do apetite);
18. LY-357897 (Antagonista do neuropeptídeo Y1);
19. Antagonista do neuropeptídeo Y1 (Pfizer / Neurogen);
20. SR-120107A (antagonista do neuropeptídeo Y1);
21. BIBO-3304 ((R) -N- ((4 - (aminacarbonilaminometil) - fenil) metil) -N2- (difenilacetil) - argininamidatrilfluoroacetato);
22. BIBP 3226 ((R) - N - (4 - ((aminaiminometil) amina) - 1 - (((4 - hidroxifenil) metil) amina) carbonil)butil) - alfa - fenilbenzenoacetamida, ou benzenoacetamida, N -

((1R) - 4 - ((aminaiminometil) amina) -1 - (((4 - hidroxifenil) metil) amina) carbonil) butil) - alfa - fenil -);

23. SR 120819A (benzenopropanamida, N - (1 - ((4 - (((4 - ((dimetilamina) metil) ciclohexil) metil) amina)iminometil) fenil) metil) - 2 - oxo - 2 - (1 - pirrolidinail) etil) - alfa - ((2 - naftalenilsulfonil) amina) -, (alfaR - (N (R* (cis))), alfaR*)) -);

24. NGD-95-1 (CP-422935, NGD 951);

25. Compostos com núcleos de benzazepina (antagonista do neuropéptido Y1);

26. Antagonista do neuropéptido Y1 (por Yamanouchi Pharmaceutical);

27. GI-264879A (antagonista do neuropéptido Y1);

28. GW-1229 ([2',4],[2,4']homodímero de Ile-Glu-Pro-Dpr-Tir-Arg-Leu-Arg-Tir-CONH₂, em que Dpr é ácido diaminopropiônico, também conhecido como 1229U91, MN-24, GR-231118);

29. BIIE-0246 (Ciclopentaneacetamida, N-[(1 S)-4-[(aminaiminometil) amina]-1-[[[2-(3,5-dioxo-1,2-difenil-1,2,4-triazolidin-4-il)etil]amino]carbonil]butil]-1-[2-[4-(6,11-dihidro-6-oxo-5H-dibenz[b,e]azepin-11-il)-1-piperazinil]-2-oxoetil]-);

30. Antagonista do neuropéptido Y2 (por Neurogen, EUA);

31. Derivados da amida (antagonista do neuropéptido Y5);

32. Agonista e antagonista do neuropéptido Y - subtipos 1 e 5 (Schering-Plough)

33. N-(sulfonamida)alquil-(3a,4,5,9b-tetrahidro-1H-benzo[e]indol-2-il)amina (RWJPRI);

34. Antagonista do neuropéptido Y5 (por Novartis);

35. Antagonista do neuropéptido Y5 (por Pfizer / Neurogen);

36. Antagonistas do neuropéptido Y5 baseados em pirrolo[3,2-d]pirimidina;

37. CGP-71683 (Pharmaprojects N° 5651, CGP-71683A);

38. Agonista / antagonista do neuropéptido Y5

(Pharmaprojects N° 5664, Bayer);

(G) Antagonistas do receptor de histamina H3

1. GT-2331 (3 - ((1 R,2R) - 2 - (5,5 - dimetil - 1 - hexinil) ciclopropil) - 1 H - imidazol, também conhecido como PERCEPTIN);
2. Ciproxifan (Ciclopropil - (4 - (3 - 1 H - imidazol - 4 - il) propiloxi) fenil) metanona, também conhecido como BP 2359 ou Composto 359);
3. Composto 421 (derivado do imidazoilpropanol, INSERM (França) / Bioprojet);
4. FUB 181 (3 - (4 - clorofenil) propil - 3 - (1 H - imidazol - 4 - il) propil éter);
5. GR 175737 (3 - ((4 - clorofenil) metil) - 5 - (2 - (1 H - imidazol - 4 - il) etil) - 1,2 - oxadiazol);
6. GT 2227 (4 - (6 - ciclohexil - 3 (Z) - hexenil) imidazol maleato);
7. GT 2394 ((1 R, 2R) - (trans - 2 - Imidazol - 4 - ilciclopropil) - (ciclohexilmetoxi) carboxamida);
8. GT-2016 (piperidina, 1-(5-ciclohexil-1-oxopentil)-4-(1 H-imidazol-4-I)-);
9. Imoproxifan (1 - (4 - (3 - (1 H - imidazol - 4 - il) propoxi) fenil) etan - 1 - ona oxima);
10. Impentamina (pela Universidade Livre de Berlim);
11. Antagonista H3 dos Laboratórios Abbott para a Distúrbio de Hiperactividade e Deficit de Atenção (ADHD);
12. Antagonista H3 da Gliatech (USA) para distúrbios alimentares;
13. Séries de carbamatos novos como derivados de 3-(1H-imidazol-4-il)propanol com uma cadeia N-alquilo;
14. Séries de análogos com um ligando neutro que leva a 4-(1 H-imidazol-4-ilmetil)benzeno;
15. Ureia, N - 4 - (1H - imidazol - 4 - ilmetil) fenilmetil - N' - (3, 5 - diclorofenil) -, monohidrocloreto;
16. Sch-50971 (1 H-imidazol, 4-[(3R,4R)-4-metil-3-pirrolidinail]-);

17. Tioperamida (N - ciclohexil - 4 - (1H - imidazol - 4 - il) - 1 - piperidinacarbotioamida, também conhecido como MR 12842);
 18. UCL-1283 (pela Universidade College de Londres);
 19. UCL-1390 (4 - (3 - (1 H - imidazol - 4 - il) propoxi) benzonitrilo);
 20. UCL-1409 ((fenoxialquil)imidazóis);
 21. UCL-1972 (pela Universidade College de Londres);
 22. Verongamina (benzenopropanamida, 3-bromo-.alfa.-(hidroxiimino)-N - [2-(1 H-imidazol-4-il)etil]-4-metoxi-, (E)-);
 23. VUF-9153 (ácido carbamimidotiólico, [(4-clorofenil)metil]-, 3-(1 H-imidazol-4-il)propil éster, também conhecido como Clobenpropit);
- (H) Inibidores da lipase pancreática
1. Orlistat (L - Leucina, N - formil -, 1 - ((3 - hexil - 4 - oxo - 2 - oxetanil) metil) dodecil éster, (2S - (2alfa(R*),3beta)) -, ou N - formil - L - leucina (2S - (2alfa (R*),3beta)) - 1 - ((3 - hexil - 4 - oxo - 2 - oxetanil) metil)dodecil éster, também conhecido como Orlipastat, RO 180647, Tetrahidrolipstatina (TL), XENICAL, ou ZENICAL);
 2. ATL 962 (também conhecido como AZM 119 ou Alizyma);
 3. GelTex (terapêuticos anti-obesidade);
 4. AZM-131 (por Yakurigaku Chuo Kenkyusho/ Instituto de Investigação Alimentar);
 5. RED 103004 (Grupo XiMed (Reino Unido)/ BioClin);
- (I) Análogos da hormona estimulante do melanócito alfa
1. Melanotana II (acetil - norleucil - aspartil - histidil - D - fenilalanil - arginil - triptofil - lisinamida C -4,2 - N - 6,7 - lactama, também conhecido como MT II);
 2. MBU-23, MBU-23, MBU-24, MBU-27, MBU-28 e MBU-29 (todos descritos em WO 009827113);
 3. Toxina de fusão MSH (também conhecido como DAB389MSH, antimelanoma, quimera)

4. SHU-9119 (L-Lisinamida, N-acetil-L-norleucil-L-.alfa.-aspartil-L-histidil-3-(2-naftalenil)-D-alanil-L-arginil-L-triptofil-, (2.fwdarw.7)-lactama, também conhecido como MBX 36)

5. SHU-9005 (um derivado substituído de alfa-MSH)

6. ZYC-200 (alfa-MSH, Schepens/ ZYCOS com um sistema de cassete de expressão BIOTOPE)

(J) Inibidor de recaptação de serotonina misto com actividade antagonista adrenérgica alfa ou serotonina

1. Nefazodona (2 - (3 - (4 - (3 - clorofenil) - 1 - piperazinil) propil) - 5 - etil - 2,4 - dihidro - 4 - (2 - fenoxietil) - 3H - 1,2,4 - triazol - 3 - ona, também conhecido como MJ 13754, MS 13754, BMY 13754, BMY 137541, SERZONE, DUTONIN, RESERIL, NEFADAR, NIFEREL, MENFAZONA, RULIVAN, DEPREFAX, ou SERZONIL);

2. YM 992 ((S) - 2 - (((7 - fluoro - 2,3 - dihidro - 1 H - inden - 4 - il) oxi) metil) morfolina cloridrato, ou (S) - 2 - (((7 - fluoro - 2,3 - dihidro - 1H - inden - 4 - il) oxi) metil) morfolina cloridrato, também conhecido como YM 35992);

3. A 80426 ((R) - N - metil - N - ((1,2,3,4 - tetrahydro - 5 - metoxi - 1 - naftalenil) metil) - 6 - benzofuranetanamina);

4. Antagonista de 5-HT1A (por Vita-Invest, Espanha);

5. Metabolito da nefazodona (por Sepracor, EUA);

6. Antagonistas dos inibidores de recaptação da serotonina/serotonina 1A (Wyet-Ayerst)

(K) Supressores de apetite que actuam através de mecanismos adrenérgicos

1. benzfetamina;

2. fenmetrazina;

3. fentermina;

4. dietilpropiona;

5. mazindol;

6. sibutramina;

7. fenilpropanolamina;

8. efedrina.

(L) Inibidores de recaptação mistos de serotonina e dopamina

1. BL-1834 (1 - propanamina, 3 - dibenz (b, e) oxepin - 11 (6H) - ilideno - N, N - dimetil);

2. NS-2389 ou NS-2347 (GW-650250A, GW 650250);

3. (R)-Sibutramina;

4. NS-2359 (por NeuroSearch, Dinamarca);

5. RTI-112 ou RTI-113 ou RTI-177 éster metílico do ácido (8 - Azabicyclo (3.2.1) octano - 2 -carboxílico, 3 - (4 - cloro - 3 -metilfenil) - 8 - metil -, , cloridrato, (1R,2S,3S,5S));

6. BSF-74681 (Abbott);

7. Trimetoxibenzoato de hiperforina (IDN-5491);

(M) Inibidores mistos de recaptação de serotonina e antagonista da dopamina

1. SLV-310 (Solvay, Bélgica);

2. EMD 86006 (3-(2-(3-(4-fluorofenil)benzilamina)etoxi)benzonitrilo);

3. SLV 301 (por Solvay);

(N) Inibidores de recaptação da norepinefrina e serotonina (NSRI)

1. Milnacipran (Ciclopropanecarboxamida, 2 - (aminametil) - N, N - dietil - 1 - fenil -, cis - (+/-) -, ou (6)-cis-2-(Aminametil)-N-dietil-1-fenil ciclopropano carboxamida cloridrato, também conhecido como F-2207, F-2641, TN-912, DALCIPRAN, IXEL, MIDACIPRAN, MIDALCIPRAN, MILNACIPRAN SR, TOLEDOMIN);

2. Tramadol, Purdue (ciclohexanol, 2 - ((dimetilamina) metil) - 1 - (3 - metoxifenil) -, cis - (+/-), também conhecido como TRAMADOL, Tramadol, CR, ou Toray);

3. Milnacipran (sistema de entrega do fármaco, libertação sustentada);

4. Duloxetine ((S) - N - metil - gama - (1 - naftaleniloxi)

- 2 - tiofenepropanamina, ou (+)-(S)-N-Metilgama-(1-naftiloxi)-2-tiofene-propilamina cloridrato, também conhecido como LY248686, oxalato de duloxetina, LY - 223332, LY - 223743, LY - 223994, LY - 227750, LY - 227942, LY - 228993, LY - 248686, LY - 264452, LY - 264453, LY - 267826" "

5. Naltrexona + tramadol (morfinan - 6 - ona, 17 - (ciclopropilmetil) - 4,5 - epoxi - 3,14 - dihidroxi -, (5alfa) -, misturado com ciclohexanol, 2 - ((dimetilamina) metil) - 1 - (3 - metoxifenil) -, cis - (+/-) -, também conhecido como PTI-601, tramadol + naltrexona, Pain T)

6. (S) sibutramina ((S) - 1 - (4 - clorofenil) - N, N - dimetil - alfa - (2 - metilpropil) ciclobutanometanamina);

7. Tramadol, Labopharm (ciclohexanol, 2 - ((dimetilamino) metil) - 1 - (3 - metoxifenil) -, cis - (+/-) -, também conhecido como tramadol, Contramid);

8. F 98214TA (por FAES, Espanha);

9. S 33005 ((-)-1-(1-Dimetilaminametil-5-metoxibenzociclobutan-1-il)ciclopentanol);

10. Análogos da tacrina, SIDR;

(O) Inibidores de recaptação da serotonina, norepinefrina e dopamina

1. Sibutramina (ciclobutanometanamina, 1 - (4 - clorofenil) - N, N - dimetil - alfa - (2 - metilpropil) -, ou 1 - (4 - clorofenil) - N, N - dimetil - alfa - (2 - metilpropil) ciclobutanometanamina cloridrato monohidrato, também conhecido como Sibutramina cloridrato monohidrato, BTS - 54354, BTS - 54505, BTS - 54524, KES - 524, MERIDIA, REDUCTIL, RADUCTIL, REDUCTASE, PLENTY, ECTIVA);

2. Venlafaxina (ciclohexanol, 1-[2-(dimetilamina)-1-(4-metoxifenil) etil], também conhecido como WY 45030, WY 45651, WY 45655, DOBUPAL, EFECTIN, EFEXOR, EFFEXOR, ELAFAX, VANDRAL, TREVILOR);

3. Venlafaxina XR (ciclohexanol, 1 - (2 - (dimetilamina) - 1 - (4 - metoxifenil) etil) -, cloridrato, também conhecido

como EFFEXOR XR, I EFFEXOR ER, EFFEXOR XL, EFFEXOR LP, DOBUPAL RETARD, VANDRAL RETARD, EFFEXOR-EXEL 75, EFEXOR XR, EFEXOR DEPOT, ELAFAX XR);

4. Venlafaxina (sistema de entrega do fármaco, libertação controlada oral OROS, também conhecido como venlafaxina, OROS, ou EFEXOR XR)

5. (+)-Desmetilsibutramina (também conhecido como DDMS, Didesmetilsibutramina - Sepracor);

6. BTS-74398 (1-[1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil]-2-(3-dimetilaminopropiltio)etanona, Abbott Pharmaprojects N° 6247);

7. Desmetilvenlafaxina (por Sepracor);

(P) Agentes supressores do apetite que actuam através de mecanismos de dopamina

1. Apomorfina;

(Q) Inibidores de recaptção selectivos da norepinefrina (noradrenalina)

1. Reboxetina ((2S) - rel - 2 - ((R) - (2 - etoxifenoxi) fenilmetil) morfolina, ou morfolina, 2-[(2-etoxifenoxi)fenilmetil]-, (R,S)-, metanosulfonato, também conhecido como mesilato de reboxetina (USAN), FCE 20124, FCE 21684, PNU 155950E, EDRONAX, PROLIFT, VESTRA, IRENON, NOREBOX);

2. Tomoxetina ((gama.R) - N - metil - gama - (2 - metilfenoxi) benzenopropanamina, ou (-)-N-Metil-3-fenil-3-(o-toliloxi)-propilamina cloridrato, também conhecido como LY 139603, LY 135252, LY 139602);

3. Hidroxinortriptilina ((E) - 10 - 11 - dihidro - 5 - (3 - (metilamina) propilideno) - 5H - dibenzo - (a, d) ciclohepteno - 10 - ol);

4. LY 368975 ((R)-N-Metil-3-[2-(metilsulfanil)fenoxi]-3-fenil-propilamina hidrocloróide);

(R) Inibidores de recaptção combinados de norepinefrina e dopamina

1. Bupropiona (1 - (3 - clorofenil) - 2 - ((1,1 -

dimetiletil) amina) - 1 - propanona, também conhecido como bupropion cloridrato (USAN), bupropina, amfebutamona, BW 323U, WELLBUTRIN, QUOMEM, ou ZYBAN);

2. GW 320659 ((2S - (2alfa,3alfa,5alfa)) - 2 - (3,5 - difluorofenil) - 3,5 - dimetil - 2 - morfolinol cloridrato, também conhecido como 1555, 1555U88, BW 1555U88);

3. Hidroxi bupropiona (também conhecido como bupropiona, R-, ou R-bupropiona);

4. (-) Didesmetilsibutramina (também conhecido como (S) - didesmetilsibutramina, desmetilsibutramina, (-) - DDMS ou MERIDIA (urogenital));

(S) Inibidor misto de recaptação de norepinefrina e outros antagonistas de neurotransmissores

1. Zotepina (2 - ((8 - clorodibenzo (b, f)tiepin - 10 - il) oxi) - N, N - dimetiletilamina, também conhecido como LODOPIN, NIPOLEPT, ZOLEPTIL, ZOPITE, SETOUS, MAJORPIN);

2. MCI 225 (4 - (2 - fluorofenil) - 2 - metil - 6 - (piperazina - 1 - il) - 3a,7a - dihidrotieno (2,3 - d) pirimidina, ou 4-(2-Fluorofenil)-6-metil-2-piperazinotieno [2,3-d]pirimidina cloridrato hidrato);

3. A 75200 ((R*, R*) - (+, -) - 3 - fenil - 1 - ((6,7,8,9 - tetrahidronafto (1,2 - d) - 1,3 - dioxol - 6 - il) metil) pirrolidina);

(T) Combinação de inibidores de recaptação de serotonina e antagonistas de receptor sigma

1. E-5296 (por Esteve, Espanha);

2. E-6276 (por Esteve, Espanha);

3. E-5842 (piridina, 4 - (4 - fluorofenil) - 1,2,3,6 - tetrahidro - 1 - (4 - (1 H - 1,2,4 - triazol - 1 - il) butil) -, 2 -hidroxi - 1,2,3 - propanotricarboxilato (1:1));

4. E 5826 (sal citrato de E-5842);

(U) Outros moduladores de neurotransmissores com actividade inibidora de recaptação da serotonina ou norepinefrina

1. Pirlindol (1 H - pirazina (3,2,1 - jk) carbazol,

2,3,3a,4,5,6 - hexahidro - 8 - metil -, também conhecido como CAS-125, Pirazidol, pirazidol, LIFRIL, IMPLEMENTOR);

2. NS-2330 (por NeuroSearch, Dinamarca);

3. VAN-H36 (por Vita-Invest, Espanha);

4. UR 1827 (2-(1-Benzilpiperidin-4-il)-1-[4-(5-metilpirimidin-4-ilamina)fenil]-1-etanona);

(V) C-75 (inibidor da síntese de ácidos gordos)

(W) S 15261 (L - 4 - (2 - (2 - (9 - Fluorenil) acetamida) etil) ácido benzóico 2 - (2 - metoxi - 2 - (3 - (trifluorometil)fenil) etilamina) etil éster)

(X) S 100B (factor neurotrófico)

(Y) Estimulantes da função da proteína de desacoplamento

(Z) Agonistas de colecistoquinina

(AA) Andrógenos

1. desidroepiandrosterona;

2. derivados da desidroepiandrosterona (como etiocolandiona);

(BB) Testosterona

(CC) Esteróides anabólicos (por exemplo, oxandrolona)

(DD) Hormonas esteróides

(EE) Inibidores da amilase

(FF) Agonistas/miméticos da enterostatina

(GG) Antagonistas da orexina/hipocretina

(HH) Antagonistas da urocortina

(II) Agonistas da bombesina

(JJ) Moduladores da proteína quinase A

(KK) Miméticos do factor libertador de corticotropina

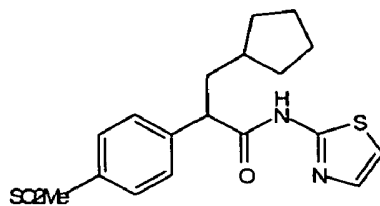
(LL) Miméticos transcritos regulados pela cocaína e pela anfetamina

(MM) Miméticos péptidos relacionados com gene da calcitonina

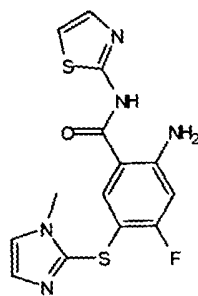
(NN) Nizatidina (Axiid)

Outros agentes úteis para a terapia de combinação da presente invenção incluem moduladores da glucoquinase

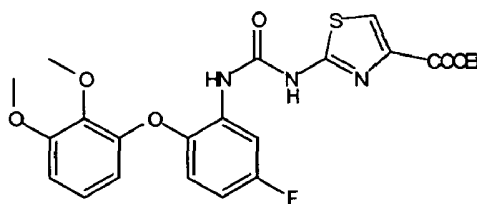
incluem:



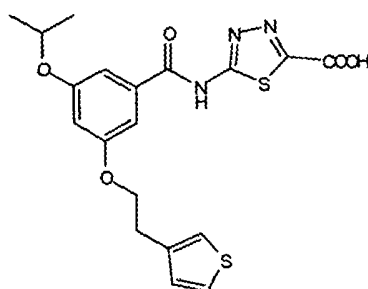
Ro-28-1675



Activador da glucoquinase da Banyu/Merck



Novo Nordisk IV



Activador da glucoquinase da Astra
Zeneca

Os agentes anti-diabéticos incluem moduladores RXR tais como:

(1) ácido bexaroteno (4 - (1 - (3,5,5,8,8 - pentametil - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil) etenil) benzóico,

conhecido como TARGRETIN, TARGRETYN, TARGREXIN; também conhecido como LGD 1069, LG 100069, LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455);

(2) ácido 9-cis-retinóico;

(3) AGN-4326 (também conhecido como ALRT -4204, AGN -4204, ALRT -326, ALRT-324, ou LGD 1324);

(4) LGD 1324 (ALRT 324);

(5) LG 100754;

(6) LY-510929;

(7) LGD 1268 ácido (6 - (1,1,4,4,6 - pentametil - 1,2,3,4 - tetrahidro - naft - 7 - ilcicloprop - 1 -il) nicotínico, conhecido como ALRT 268 ou LG 100268); e

(8) LG 100264.

Os agentes anti-diabéticos também incluem sintetizadores da insulina tiazolidinediona e não-tiazolidinediona, que diminuem a resistência periférica à insulina através do aumento dos efeitos da insulina nos órgãos e tecidos alvo.

Os seguintes agentes são conhecidos por ligar e activar o receptor nuclear gama activado por proliferador de peroxissoma (PPAR γ) que aumenta a transcrição de genes específicos que respondem à insulina. Exemplos dos agonistas do PPAR-gama são as tiazolidinedionas como:

(1) rosiglitazona (2,4 - tiazolidinadiona, 5 - ((4 - (2 - (metil - 2 - piridinilamina) etoxi) fenil) metil) -, (Z) - 2- butenodioato (1:1) ou 5 - ((4 - (2 - (metil - 2 - piridinilamina) etoxi) fenil) metil) - 2,4 - tiazolidinadiona, conhecida como AVANDIA; também conhecido como BRL 49653, BRL 49653C, BRL 49653c, SB 210232, ou maleato de rosiglitazona);

(2) pioglitazona (2,4 - tiazolidinadiona, 5 - ((4 - (2 - (5 - etil - 2 - piridinil) etoxi) fenil) metil) -, monoclóridrato, (+ -) - ou 5 - ((4 - (2 - (5 - etil - 2 - piridil) etoxi) fenil) metil) - 2,4 - tiazolidinadiona,

conhecido como ACTOS, ZACTOS, ou GLUSTIN; também conhecido como AD 4833, U72107, U72107A, U72107E, pioglitazona cloridrato (USAN));

(3) troglitazona (5 - ((4 - ((3,4 - dihidro - 6 - hidroxil - 2,5,7,8 - tetrametil - 2H - 1 - benzopirano - 2 - il) metoxi) fenil) metil) - 2,4 - tiazolidinadiona, conhecido como NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN, ou PRELAY; também conhecido como Cl 991, CS 045, GR 92132, GR 92132X);

(4) isaglitazona ((+)-5-[[6-[(2-fluorofenil)metoxi]-2-naftalenil]metil]-2,4-tiazolidinadiona ou 5 - ((6 - ((2 - fluorofenil) metoxi) - 2 - naftalenil) metil - 2,4 - tiazolidinadiona ou 5 - (6 - (2 - fluorobenziloxi) naftalen- 2 - ilmetil) tiazolidina - 2,4 - diona, também conhecido como MCC-555 ou neoglitazona); e

(5) 5-BTZD.

Adicionalmente, as não-tiazolidinadionas que actuam como agentes sensibilizadores da insulina incluem, mas não se limitam a:

(1) JT-501 (JTT 501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096, ou PNU 182716: isoxazolidina - 3, 5 - diona, 4 - ((4 - (2 - fenil - 5 - metil) - 1,3 - oxazolil) etilfenil - 4) metil -);

(2) KRP-297 (5 - (2, 4 - dioxotiazolidina - 5 - ilmetil) - 2 - metoxi - N - (4 - (trifluorometil) benzil) benzamida ou 5 - ((2,4 - dioxo - 5 - tiazolidinil) metil) - 2 - metoxi - N - ((4 - (trifluorometil) fenil)metil) benzamida); e

(3) Farglitazar (L - tirosina, N - (2 - benzoilfenil) - o - (2 - (5 - metil - 2 - fenil - 4 - oxazolil) etil) - ou N - (2- benzoilfenil) - O - (2 - (5 - metil - 2 - fenil - 4 - oxazolil) etil) - L - tirosina, ou GW2570 ou GI-262570).

Outros agentes anti-diabéticos também foram reconhecidos como possuindo actividade moduladora do PPAR tais como actividade agonista PPAR gama, SPPAR gama, e/ou PPAR delta/gama. Os exemplos listam-se a seguir:

(1) AD 5075;

(2) R 119702 ((+ -)- 5 - (4 - (5 - Metoxi - 1 H -

- benzimidazol - 2 - ilmetoxi) benzil) tiazolina - 2, 4 - diona cloridrato, ou Cl 1037 ou CS 011);
- (3) CLX-0940 agonista do receptor alfa activado por proliferador de peroxissoma / agonista do receptor gama activado por proliferador de peroxissoma);
- (4) LR-90 ácido (2,5,5 - tris (4 - clorofenil) - 1,3 - dioxana - 2 - carboxílico, agonista do PPARdelta/y);
- (5) Tularik (agonista do PPARγ);
- (6) CLX-0921 (agonista do PPARγ);
- (7) CGP-52608 (agonista do PPAR);
- (8) GW-409890 (agonista do PPAR);
- (9) GW-7845 (agonista do PPAR);
- (10) L-764406 (agonista do PPAR);
- (11) LG-101280 (agonista do PPAR);
- (12) LM-4156 (agonista do PPAR);
- (13) Risarestat (CT-112);
- (14) YM 440 (agonista do PPAR);
- (15) AR-H049020 (agonista do PPAR);
- (16) GW 0072 ácido (4 - (4 - ((2S,5S) - 5 - (2 - (bis (fenilmetil) amina) - 2 - oxoetil) - 2 - heptil - 4 - oxo - 3 - tiazolidinila) butil) benzóico);
- (17) GW 409544 (GW-544 ou GW-409544);
- (18) NN 2344 (DRF 2593);
- (19) NN 622 (DRF 2725);
- (20) AR-H039242 (AZ-242);
- (21) GW 9820 (fibrato);
- (22) GW 1929 (N - (2 - benzoilfenil) - O - (2 - (metil - 2 - piridinilamina) etil) - L - tirosina, conhecido como GW 2331, agonista do PPAR alfa/γ);
- (23) SB 219994 ácido ((S) - 4 - (2 - (2 - benzoxazolilmetilamina) etoxi) - alfa - (2,2,2 - trifluoroetoxi) benzenopropanóico ou ácido 3 - (4 - (2 - (N - (2 - benzoxazolil) - N - metilamina) etoxi) fenil) - 2 (S) - (2, 2, 2 -trifluoroetoxi) propiónico ou ácido benzenopropanóico, 4 - (2 - (2 - benzoxazolilmetilamina)

etoxi) - alfa - (2,2,2 -trifluoroetoxi) -, (alfaS) -, agonista do PPAR α / γ);

(24) L-796449 (agonista do PPAR α / γ);

(25) Fenofibrato (éster 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-, 1-metiletilico do ácido propanóico , conhecido como TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL, agonista do LIPIDIL MICRO PPAR α);

(26) GW-9578 (agonista do PPAR α);

(27) GW-2433 (agonista do PPAR α / γ);

(28) GW-0207 (agonista do PPAR γ);

(29) LG-100641 (agonista do PPAR γ);

(30) LY-300512 (agonista do PPAR γ);

(31) NID525-209 (NID-525);

(32) VDO-52 (VDO-52);

(33) LG 100754 (agonista do receptor activado por proliferador de peroxissoma);

(34) LY-510929 (agonista do receptor activado por proliferador de peroxissoma);

(35) bexaroteno ácido (4 - (1 - (3,5,5,8,8 - pentametil - 5,6,7,8 - tetrahidro - 2 - naftalenil) etenil) benzóico, conhecido como TARGRETIN, TARGRETYN, TARGREXIN; também conhecido como LGD 1069, LG 100069, LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455); e

(36) GW-1536 (agonista do PPAR α / γ).

Outros agentes sensibilizadores da insulina incluem, mas não se limitam a:

(1) INS-1 (D-quiro inositol ou D - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - hexahidroxíciclohexano);

(2) Inibidores da proteína tirosina fosfatase 1 B (PTP-1 B);

(3) Inibidores de glicogénio sintase quinase -3 (GSK3);

(4) Agonistas de beta 3 adrenoceptor como ZD 2079 cloreto ((R) - N - (2 - (4 - (carboximetil) fenoxi) etil) - N - (2 -hidroxi - 2 - fenetil) de amónio, também conhecido como ICI D 2079) ou AZ 40140;

- (5) Inibidores de glicogénio fosforilase;
- (6) Inibidores de frutose-1,6-bisfosfatase;
- (7) Picolinato de cromo, sulfato de vanadil (oxisulfato de vanádio);
- (8) KP 102 (composto organo- vanádio);
- (9) Polinicotinato de cromo;
- (10) Agonista do canal de potássio NN 414;
- (11) YM 268 (5, 5' - metileno - bis (1, 4 - fenileno) bismetilenobis (tiazolidina - 2, 4 - diona);
- (12) TS 971;
- (13) T 174 ((+ -) - 5 - (2, 4 - dioxotiazolidina - 5 - ilmetil) - 2 - (2 - naftilmetil) benzoxazol);
- (14) SDZ PGU 693 ((+) - trans - 2 (S - ((4 - clorofenoxi) metil) - 7alfa - (3, 4 - diclorofenil) tetrahidropirrol (2,1 - b) oxazol - 5 (6H) - ona);
- (15) S 15261 éster 2 - ((2 - metoxi - 2 - (3 - (trifluorometil) fenil) etil) amina) etilílico do ácido ((-) - 4 - (2 - ((9H - fluoreno - 9 - ilacetil) amina) etil) benzóico);
- (16) AZM 134 (Alizyme);
- (17) ARIAD;
- (18) R 102380;
- (19) PNU 140975 ácido (1 - (hidrazinoiminometil) hidrazina) acético;
- (20) PNU 106817 ácido (2 - (hidrazinoiminometil) hidrazina) acético;
- (21) NC 2100 (5 - ((7 - (fenilmetoxi) - 3 - quinolinil) metil) - 2,4 - tiazolidinadiona;
- (22) MXC 3255;
- (23) MBX 102;
- (24) ALT 4037;
- (25) AM 454;
- (26) JTP 20993 diéster dimetilílico do ácido (2 - (4 - (2 - (5 - metil - 2 - fenil - 4 - oxazolil) etoxi) benzil) - malónico);

- (27) Dexlipotam ácido (5 (R) - (1, 2 - ditiolan - 3 - il) pentanóico, também conhecido como ácido alfa lipóico (R)- ou ácido tióctico (R)-);
- (28) BM 170744 ácido (2, 2 - Dicloro - 12 - (p - clorofenil) dodecanóico);
- (29) BM 152054 (5 - (4 - (2 - (5 - metil - 2 - (2 - tienil) oxazol - 4 - il) etoxi) benzotieno - 7 - ilmetil) tiazolidin- 2, 4 - diona);
- (30) BM 131258 (5 - (4 - (2 - (5 - metil - 2 - feniloxazol - 4 - il) etoxi) benzotieno - 7 - ilmetil) tiazolidina -2, 4 - diona);
- (31) CRE 16336 (EML 16336);
- (32) HQL 975 ácido (3 - (4 - (2 - (5 - metil - 2 - feniloxazol - 4 - il) etoxi) fenil) - 2 (S) - (propilamina) propiónico);
- (33) DRF 2189 (5 - ((4 - (2 - (1 - Indolil) etoxi) fenil) metil) tiazolidina - 2, 4-diona);
- (34) DRF 554158;
- (35) DRF-NPCC;
- (36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900, ou CLX 0901;
- (37) Inibidores de quinase IkappaB (IKK B);
- (38) Estimulantes p38 MAPK de inibidores da proteína quinase activada pelo mitogénio (MAPK);
- (39) Triosfosfato de fosfatidil-inositida;
- (40) Inibidores do receptor de reciclagem da insulina;
- (41) Moduladores dos transportadores 4 de glucose;
- (42) Antagonistas de TNF- α ;
- (43) Antagonistas de antigénio-1 (PC-1) de diferenciação de células plasmáticas;
- (44) Inibidores de proteína ligando de lípidos adipócitos (ALBP / aP2);
- (45) Fosfoglicanos;
- (46) Galparan;
- (47) Receptron;
- (48) Factor de maturação das células ilhotas;

- (49) Factor potenciador da insulina (IPF ou factor-1 potenciador da insulina);
- (50) somatomedina C acoplado a proteína de ligação (também conhecido como IGF-BP3, IGF-BP3, Somatoquina);
- (51) Diab II (conhecido como V-411) ou Glucanin, produzido por Biotech Holdings Ltd. ou Volque Pharmaceutical;
- (52) Inibidores de glucose-6 fosfatase;
- (53) Proteína de transporte de glucose ácido gordo;
- (54) Antagonistas de receptor de glucocorticóide; e
- (55) Moduladores de glutamina:frutose-6-fosfato amidotransferase (GFAT).

Os agentes anti-diabéticos podem, ainda, incluir biguanidas, que diminuem a produção de glucose no fígado e aumentam a absorção de glucose. Exemplos de biguanidas incluem metformina como:

- (1) 1, 1 - dimetilbiguanida (por exemplo, Metformin - DepoMed, Metformin - Biovail Corporation, or METFORMIN GR (polímero de retenção da metformina gástrica)); e
- (2) metformina cloridrato (N,N-dimetilimidodicarbonimidico diamida monocloridrato, também conhecido como LA 6023, BMS 207150, GLUCOPHAGE, ou GLUCOPHAGE XR.

Adicionalmente, os agentes anti-diabéticos incluem inibidores de alfa-glucosidase, que inibem a alfa-glucosidase. A alfa-glucosidase converte a frutose em glucose, retardando, desta forma, a digestão de carboidratos. Os carboidratos não digeridos são, subsequentemente, fragmentados no intestino, reduzindo o pico de glucose pós-prandial. Exemplos de inibidores de alfa-glucosidase incluem, mas não se limitam a:

- (1) acarbose (D - glucose, O - 4,6 - dideoxi - 4 - (((1 S - (1alfa,4alfa,5beta,6alfa)) - 4,5,6 - trihidroxi - 3 - (hidroximetil) - 2- ciclohexeno - 1 - il) amina) - alfa - D - glucopiranosil - (1 - 4) - O - alfa - D - glucopiranosil - (1 - 4) -, também conhecido como AG - 5421, Bay -g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY, PRECOSE, GLUCOR, PRANDASE, GLUMIDA, ou

ASCAROSE);

(2) Miglitol (3,4,5 - piperidinetriol, 1 - (2 - hidroxietil) - 2 - (hidroximetil) -, (2R (2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta))- ou (2R,3R,4R,5S) - 1 - (2 - hidroxietil) - 2 - (hidroximetil - 3,4,5 - piperidinetriol, também conhecido como BAY 1099, BAY M 1099, BAY-m-1099, BAYGLITOL, DIASTABOL, GLYSET, MIGLIBAY, MITOLBAY, PLUMAROL);

(3) CKD-711 (0 - 4 - deoxi - 4 - ((2,3 - epoxi - 3 - hidroximetil - 4,5,6 - trihidroxíciclohexano - 1 - il) amina) -alfa - b - glucopiranosil - (1 - 4) - alfa - D - glucopiranosil - (1 - 4) - D - glucopiranoose);

(4) éster etílico do ácido emiglitato (4 - (2 - ((2R,3R,4R,5S) - 3,4,5 - trihidroxi - 2 - (hidroximetil) - 1 - piperidinil) etoxi) benzóico , também conhecido como BAY o 1248 ou MKC 542);

(5) MOR 14 (3,4,5 - piperidinetriol, 2 - (hidroximetil) - 1 - metil -, (2R - (2alfa,3beta,4alfa,5beta)) -, também conhecido como N-metildeoxinojirimicina ou N-metilmoranolina); e

(6) Voglibose (3,4 - dideoxi - 4 - ((2 - hidroximetil) etil) amina) - 2 - C - (hidroximetil) - D - epi- inositol ou D - epi - Inositol,3,4 - dideoxi - 4 - ((2 - hidroximetil) etil) amina) - 2 - C - (hidroximetil)-, também conhecido como A 71100, AO 128, BASEN, GLUSTAT, VOGLISTAT.

Os agentes anti-diabéticos também incluem insulinas, tais como as insulinas de acção imediata e regular, de acção intermédia, e as de acção longa, insulina não-injectável ou inalada, insulina selectiva de tecidos, glucofosfoquinina (D-quiroinositol), análogos da insulina como moléculas de insulina com pequenas diferenças na sequência natural de aminoácidos e miméticos de moléculas pequenas de insulina (miméticos de insulina), e moduladores de endossoma. Exemplos incluem, mas não se limitam a:

(1) Biota;

- (2) LP 100;
- (3) (SP - 5 - 21) - oxobis (1 - pirrolidinacarboditioato - S, S') vanadio,
- (4) asparto de insulina (insulina humana (28B - L - ácido aspártico) ou B28-Asp-insulina, também conhecido como insulina X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX, ou NOVOLOG);
- (5) insulina detemir (29B - (N6 - (1 - oxotetradecil) - L - lisina humana) - (1A - 21A), (1 B - 29B) - Insulina ou NN 304);
- (6) insulina lispro ("28B - L - lisina - 29B - L - insulina humana prolina, ou Lis(B28), Pro(B29) análogo da insulina humana, também conhecido como lis-pro insulina, LY 275585, HUMALOG, HUMALOG MIX 75/25, ou HUMALOG MIX 50/50);
- (7) insulina glargina (humana (A21 - glicina, B31 - arginina, B32 - arginina) insulina HOE 901, também conhecido como LANTUS, OPTISULIN);
- (8) suspensão de Insulina com Zinco, estendida (Ultralente), também conhecido como HUMULIN U ou ULTRALENTE;
- (9) suspensão de Insulina com Zinco (Lente), uma suspensão de insulina 70% cristalina e 30% amorfa, também conhecido como LENTE ILETIN II, HUMULIN L, ou NOVOLIN L;
- (10) HUMULIN 50/50 (injecção de isofano insulina 50% e insulina 50%);
- (11) HUMULIN 70/30 (injecção de isofano insulina NPH 70% e insulina 30%), também conhecido como NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill, NOVOLIN 70/30 Prefilled;
- (12) suspensão de isofano insulina, como NPH ILETIN II, NOVOLIN N, NOVOLIN N PenFill, NOVOLIN N Prefilled, HUMULIN N;
- (13) injecção de insulina regular, como ILETIN II Regular, NOVOLINR, VELOSULINBR, NOVOLINRPenFill, NOVOLIN R Prefilled, HUMULIN R, ou Regular U-500 (Concentrado);
- (14) ARIAD;
- (15) LY 197535;

(16) L-783281; e

(17) TE-17411.

Os agentes anti-diabéticos podem também incluir moduladores de secreção de insulina, tais como:

(1) péptido-lanálogo ao glucagon (GLP-1) e seus miméticos;

(2) péptido glucose-insulinoatrópico (GIP) e seus miméticos;

(3) exendina e seus miméticos;

(4) inibidores da dipeptil protease (DPP or DPPIV) tais como

(4a) DPP-728 ou LAF 237 (2 - pirrolidinacarbonitrilo, 1 - (((2 - ((5 - ciano - 2 - piridinil) amina) etil) amina)acetil), conhecido como NVP - DPP - 728, DPP - 728A, LAF - 237);

(4b) Sitagliptina, também conhecido como Januvia;

(4c) P 3298 ou P32/98 (di - (3N - ((2S, 3S) - 2 - amina - 3 - metil -pentanoil) - 1, 3 - tiazolidina) fumarato);

(4d) TSL 225 (ácido triptofil - 1,2,3,4 - tetrahidroisoquinolina - 3 -carboxílico);

(4e) Valina pirrolidida (valpir);

(4f) 1-aminoalquilisoquinolinona-4-carboxilatos e análogos derivados;

(4g) SDZ 272-070 (1 - (L - Valil) pirrolidina);

(4h) TMC-2A, TMC-2B, ou TMC-2C;

(4i) Dipéptido nitrilos (2-cianopirrolodidas);

(4j) inibidores de CD26; e

(4k) SDZ 274-444;

(5) antagonistas do glucagon como AY-279955; e

(6) agonistas da amilina que incluem, mas não se limitam a, pramlintida (AC-137, Simlin, tripro-amilina ou acetato de pramlintida).

Agentes anti-diabéticos bem conhecidos incluem insulina, sulfonilureias, biguanidas, meglitinidas, AGI's (Inibidores da Alfa-Glucosidase; por exemplo, Glyset), agonistas de PPAR alfa, e agonistas PPAR gama, e agonistas dual PPAR alfa/gama.

Exemplos de agentes redutores lipídicos incluem sequestrantes do ácido biliar, derivados do ácido fíbrico, ácido nicotínico, e inibidores da HMGCoA reductase. Exemplos específicos incluem estatinas tais como LIPITOR®, ZOCOR®, PRAVACHOL®, LESCOL®, e MEVACOR®, e pitavastatina (nisvastatina) (Nissan, Kowa Kogyo, Sankyo, Novartis) e formas de libertação estendidas das mesmas, tais como ADX-159 (lovastatina de libertação estendida), bem como Colestid, Locholest, Questran, Atromid, Lopid, e Tricor.

Exemplos de agentes redutores da tensão arterial incluem agentes anti-hipertensivos, tais como inibidores da enzima conversora da angiotensina (ACE) (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin, Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec, e Zestril), bloqueadores adrenérgicos (como Cardura, Dibenziline, Hilorel, Hytrin, Minipress, e Minizide) bloqueadores alfa/beta-adrenérgicos (como Coreg, Normodyne, e Trandate), bloqueadores do canal de cálcio (como Adalat, Calan, Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DynaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plendil, Procardia, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vascor, e Verelan), diuréticos, antagonistas do receptor angiotensina II (como Atacand, Avapro, Cozaar, e Diovan), bloqueadores beta-adrenérgicos (como Betapace, Blocadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol, Lopressor, Sectral, Tenormin, Toprol-XL, e Zebeta), vasodilatores (como Deponit, Dilatrate, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Isordil Titradoze, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur, Nitrolingual Spray, Nitrostat, e Sorbitrate), e combinações dos mesmos (como Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzide, Uniretic, Vaseretic, Zestoretic).

Adicionalmente, um segundo modulador do ERR- α , tal como descrito anteriormente nas Secções B) e E), pode também ser utilizado como um terceiro agente anti-diabético, desde que seja diferente do primeiro modulador do ERR- α .

F) Exemplo Biológico

Ensaio TR-FRET

As experiências de Transferência Energia de Ressonância de Fluorescência Resolvida no Tempo (TR-FRET) foram realizadas para examinar a resposta funcional dos ligandos do ERR1 (também conhecido como ERR- α ou ERR-1). O ensaio TR-FRET descrito aqui baseava-se na conformação do ERR1 para se ligar a um péptido co-ativador: quando um composto teste se liga a ERR1 e altera a sua conformação, pode interromper a ligação do péptido co-ativador. Os componentes deste ensaio secundário homogéneo incluíam: o ERR1 LBD marcado com 6His, um polipéptido co-ativador hSRC2 marcado com GST e um par fluorescente dador/aceitador do CIS bio internacional htrf/bioassayss (Bedford, MA) usando ambos um marcador Criptato de Európio (Eu) α -GST e um fluoróforo α 6His-XL665 (aloficocianina).

Para as medições do TR-FRET, a reacção foi tamponada em 25 mM de Tris pH 8, 2,5 mM de Hepes, 20 mM de KCl, 1 mM de DTT, e 0,05 mg/mL de BSA (-lípidos). As concentrações finais dos reagentes foram 6nM de ERR1 LBD, 6nM de péptido GST-SRC-2, 30nM de criptato de Eu, e 7,5 nM de XL665. Foi permitido que as reacções atingissem o equilíbrio a 25 °C durante 4-18 horas antes da recolha dos dados no Analyst do LJL Biosystems (Molecular Devices Sunnyvale, CA). Como um método de resolução no tempo, as amostras foram excitadas a 340 nm e a emissão foi recolhida durante 1ms a 615 e 665 nm com atrasos de 400 e 75 μ s, respectivamente. As curvas de dose-resposta foram ajustadas usando uma equação hiperbólica e os dados reportados correspondem à média de 3 experiências independentes.

Os compostos listados no Quadro II, a seguir, foram testados no ensaio referido anteriormente, e são todos moduladores activos do ERR1.

Quadro II. Dados TR-FRET

COMPOSTO #	TR-FRET EC50 (μ M)
1	0,02
2	0,039
3	0,042
4	0,32
5	0,36
6	0,32
7	0,059
8	0,032
9	0,033
10	0,059
11	0,024
12	0,044
13	0,086
14	0,23

Embora a especificação antecedente ensine os princípios da presente invenção, com exemplos fornecidos para efeitos de ilustração, será compreendido que a prática da invenção abrange todas as variações, adaptações e/ou modificações usuais que surjam no âmbito das seguintes reivindicações e dos seus equivalentes.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- EP 1398029 A [0009]
- US 20060014812 A1 [0126]
- WO 009827113 A [0132]

Literatura não relacionada com patentes referida na descrição

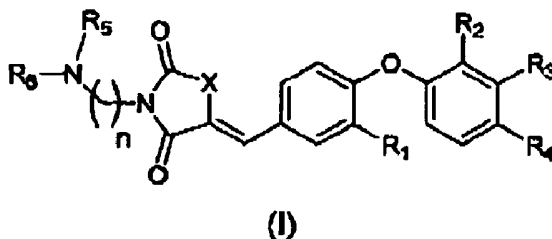
- **OLEFSKY, J. M.** *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276 (40), 36863-36864 [0002]
- **LAUDET, V. ; H. GRONMEYER.** *The Nuclear Receptor Factbooks.* Academic Press, 2002 [0002]
- **GIGUERE, V.** *Endocrine Rev.*, 1999, vol. 20 (5), 689-725 [0002]
- **ROCHETTE-EGLY, C. et al.** *Cell*, 1997, vol. 90, 97-107 [0002]
- **ROCHETTE-EGLY, C. et al.** *Mol. Endocrinol.*, 1992, vol. 6, 2197-2209 [0002]
- **WURTZ, J.M. et al.** *Nat. Struct. Biol.*, 1996, vol. 3, 87-94 [0002]
- **ARANDA, A. ; A. PASCUAL.** *Physiol. Rev.*, 2001, vol. 81 (3), 1269-1304 [0002]

- MCKENNA, L.J. et al. *Endocrine Rev.*, 1999, vol. 20, 321-344 [0003]
- JONES, P.L. ; Y.B. SHI. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2003, vol. 274, 237-268 [0003]
- XU, H.E. et al. *Nature*, 2002, vol. 415 (6873), 813-817 [0003]
- GIGUERE, V. et al. *Nature*, 1988, vol. 331, 91-94 [0005]
- HONG, H. et al. *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, 22618-22626 [0005]
- GIGUERE, V. *Trends in Endocrinol. Metab.*, 2002, vol. 13, 220-225 [0005]
- VANACKER, J.M. et al. *EMBO J.*, 1999, vol. 18, 4270-4279 [0005]
- KRAUS, R.J. et al. *J. Biol. Chem.*, 2002, vol. 272, 24286-24834 [0005]
- ZHANG, Z. ; C.T. TENG. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 275, 20387-20846 [0005]
- ARIAZI, E.A. et al. *Cancer Res.*, 2002, vol. 62, 6510-6518 [0006]
- TURNER, R.T. et al. *Endocrine Rev.*, 1994, vol. 15 (3), 275-300 [0007]
- PACIFICI, R. J. *Bone Miner. Res.*, 1996, vol. 11 (8), 1043-1051 [0007]
- KORACH, K. S. *Science*, 1994, vol. 266, 1524-1527 [0007]
- WINDAHL, S.H. et al. *J. Clin. Invest.*, 1999, vol. 104 (7), 895-901 [0007]
- BONNELYE, E. et al. *Mol. Endocrin.*, 1997, vol. 11, 905-916 [0007]
- BONNELYE, E. et al. *J. Cell Biol.*, 2001, vol. 153, 971-984 [0007]

- KAMEI, Y. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, vol. 100 (21), 12378-12383 [0008]
- SLADEK, R. et al. *Mol. Cell. Biol.*, 1997, vol. 17, 5400-5409 [0008]
- VEGA, R.B. ; D.P. KELLY. *J. Biol. Chem.*, 1997, vol. 272, 31693-31699 [0008]
- BONNELYE, E. et al. *Endocrinology*, 2002, vol. 143, 3658-3670 [0008]
- LUO, J. et al. *Mol. Cell. Biol.*, 2003, vol. 23 (22), 7947-7956 [0008]
- SUMI, D. ; L.J. IGNARRO. *Proc Natl. Acad. Sci.*, 2003, vol. 100, 14451-14456 [0008]
- GRUNDY, S.M. et al. *Circulation*, 2004, vol. 109 (3), 433-438 [0008]
- *International J. Pharm.*, 1986, vol. 33, 201-217 [0068]
- *J. Pharm.Sci.*, January 1997, vol. 66 (1), 1 [0068]
- *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. vol. 1-3 [0124]
- *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*. vol. 1-2 [0124]
- *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*. Marcel Dekker, Inc, vol. 1-2 [0124]

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto da Fórmula (I)



em que

X é S;

n é 1-4

R₁ é halo, alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituído, alcoxi C₁₋₄ opcionalmente substituído, ou hidroxilo;

R₂ é seleccionado a partir de alquilo C₁₋₃ substituído com halo, ciano, halo, -C(O)NH₂, e -C(O)O-alquilo C₁₋₄, ou, em alternativa, R₂ está ligado a R₃ para formar um arilo condensado com um anel de fenilo ao qual R₂ e R₃ se encontram ligados;

R₃ é H, ou, em alternativa, R₃ está ligado a R₂ para formar um anel de arilo condensado com um anel de fenilo ao qual R₃ e R₂ se encontram ligados;

R₄ é halo, ciano, alquilo C₁₋₃ substituído com halo, -C≡CH, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)NH₂, ou -S(O₂)-alquilo C₁₋₄; e

R₅ e R₆ são independentemente H ou alquilo C₁₋₄ opcionalmente substituído, ou, em alternativa, R₅ e R₆ estão ligados entre si com o átomo de N ao qual se encontram ligados para formar um heteroarilo que contém N de 5-9 membros opcionalmente substituído ou um heterociclilo que contém N de 5-7 membros opcionalmente substituído;

ou um isómero óptico, enantiómero, diastereómero, isómero cis-trans, racemato, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. O composto da reivindicação 1 em que R_1 é alcoxi C_{1-4} não substituído.

3. O composto da reivindicação 2 em que R_1 é $-O-CH_3$.

4. O composto da reivindicação 1 em que R_2 é CF_3 .

5. O composto da reivindicação 1 ou reivindicação 4 em que R_3 é H.

6. O composto da reivindicação 1 em que R_2 está ligado a R_3 para formar um fenilo condensado com o anel de fenilo ao qual R_2 e R_3 se encontram ligados.

7. O composto da reivindicação 1 ou reivindicação 4 em que R_4 é ciano.

8. O composto da reivindicação 1 em que

R_1 é $-O-CH_3$;

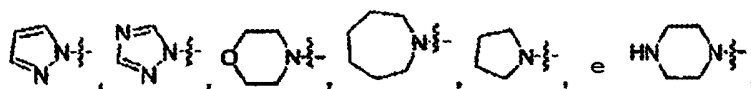
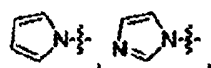
R_2 é CF_3 ;

R_3 é H;

R_4 é CN: e

X é S;

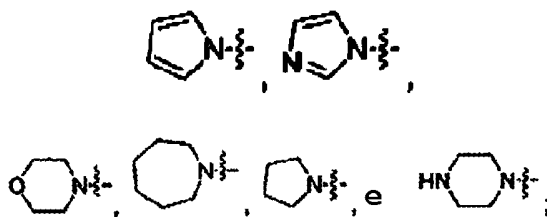
R_5 e R_6 são independentemente alquilo C_{1-4} , ou, em alternativa, R_5 e R_6 estão ligados entre si com o átomo de N ao qual estão ligados para formar um membro opcionalmente substituído seleccionado a partir de



ou um isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato, isómero *cis-trans* ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo.

9. O composto da reivindicação 8 em que R_5 e R_6 são $-CH_3$, ou, em alternativa, R_5 e R_6 estão ligados entre si com o átomo de N ao qual se encontram ligados para formar um membro opcionalmente substituído seleccionado a partir de



10. O composto da reivindicação 1 seleccionado a partir de
 4-{2-Metoxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;
 4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;
 4-{4-[2,4Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;
 4-(2-Metoxi-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil}-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo;
 4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;
 4-{2-Fluoro-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;
 4-{4-[3-(2-Dietilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[3-(2-Imidazol-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-piperidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

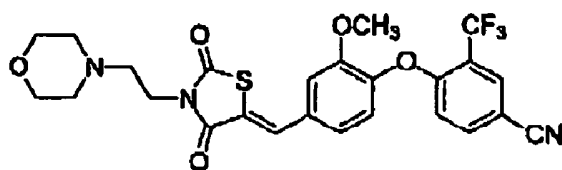
4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[3-(2-Azepan-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

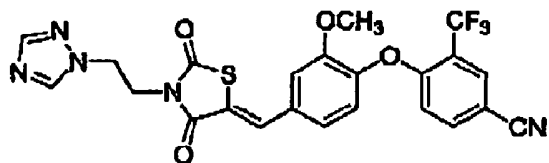
4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo; e

4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo.

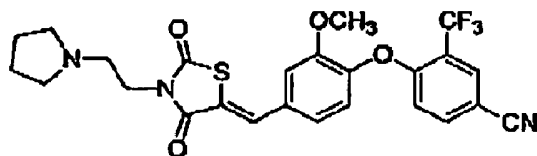
11. O composto da reivindicação 1 que é



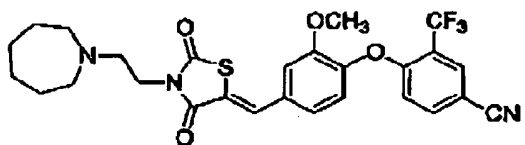
12. O composto da reivindicação 1 que é



13. O composto da reivindicação 1 que é



14. O composto da reivindicação 1 que é



15. Uma composição farmacêutica que compreende, pelo menos, um composto da reivindicação 1 e, pelo menos, um veículo farmacêuticamente aceitável.

16. Uma composição farmacêutica da reivindicação 15, que compreende, ainda, pelo menos, um agente, fármaco, medicamento, anticorpo e/ou inibidor adicional, para o tratamento, melhoria ou prevenção de uma doença mediada pelo ERR- α .

17. A composição farmacêutica da reivindicação 15 que compreende, pelo menos, um composto seleccionado a partir de

4-{2-Metoxi-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[3-(2-Dimetilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-6-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo; e

4-(2-Metoxi-4-{3-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-2,4-

dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil}-fenoxi)-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[3-(2-Dimetilaminona-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{2-Fluoro-4-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-fenoxi}3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[3-(2-Dietilamino-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[3-(2-Imidazol-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-piperidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[2,4-Dioxo-3(2-pirazol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

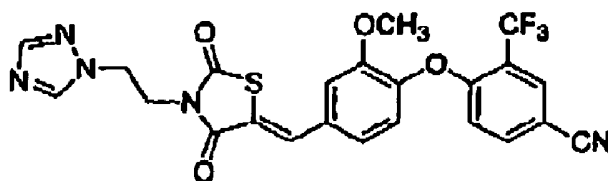
4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-[1,2,4]triazol-1-il-etil)-tiazolidin-6-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[3-(2-Azepan-1-il-etil)-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo;

4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrol-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-metoxi-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo; e

4-{4-[2,4-Dioxo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-tiazolidin-5-ilidenometil]-2-fluoro-fenoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo.

18. A composição farmacêutica da reivindicação 17 que compreende, pelo menos,



19. Um composto de acordo com o definido na reivindicação 1 para uso num método de tratamento de um sujeito que padeça de ou a quem tenha sido diagnosticado uma doença, disfunção, ou condição patológica mediada pela actividade do ERR- α .

20. O composto para uso de acordo com o reivindicado na reivindicação 19, em que a doença, disfunção ou condição patológica médica é seleccionada a partir do grupo que consiste em doenças ósseas, formação óssea, formação da cartilagem, perda cartilagínea, degeneração cartilagínea, lesão da cartilagem, espondilite anquilosante, lesão crónica da coluna, gota, osteoporose, metástase óssea osteolítica, mieloma múltiplo, condrossarcoma, condrodisplasia, osteogénese imperfeita, osteomalacia, doença de Paget, polimialgia reumática, pseudogota, artrite, artrite reumatóide, artrite infecciosa, osteoartrite, artrite psoriática, artrite reactiva, artrite infantil, síndrome de Reiter, e lesão por esforço repetitivo.

21. O composto para uso de acordo com o reivindicado na reivindicação 19, em que a doença, disfunção ou condição patológica é seleccionada do grupo que consiste em doença periodontal, doença inflamatória das vias respiratórias crónica, bronquite crónica, e doença pulmonar obstrutiva crónica.

22. O composto para uso de acordo com o reivindicado na reivindicação 19, em que a doença, disfunção ou condição

patológica é cancro da mama.

23. O composto para uso de acordo com o reivindicado na reivindicação 19, em que a doença, disfunção ou condição patológica é seleccionada do grupo que consiste em síndrome metabólica, obesidade, disfunções da homeostase energética, diabetes, disfunções lipídicas, disfunções cardiovasculares, arteriosclerose, hiperglicemia, níveis elevados de glucose no sangue, e resistência à insulina.

24. O composto para uso de acordo com o reivindicado na reivindicação 19, em que o dito tratamento compreende a administração ao sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de (a) pelo menos, um composto da reivindicação 1; e (b) pelo menos, um agente adicional seleccionado a partir de um agonista inverso do ERR- α , um segundo antagonista do ERR- α , um modulador da glucoquinase, um agente anti-diabético, um agente anti-obesidade, um agente redutor de lípidos, um agente anti-trombótico, um inibidor directo da trombina, e um agente redutor da tensão arterial, podendo a dita administração ser feita em qualquer ordem.

25. O composto para uso de acordo com o reivindicado na reivindicação 24, em que o agente adicional em (b) é um segundo agonista inverso do ERR- α diferente do composto em (a).

26. O composto para uso de acordo com o reivindicado na reivindicação 24, em que o agente adicional em (b) é um agente anti-obesidade seleccionado a partir de antagonistas de CB1, inibidores da recaptação da monoamina, e inibidores da lipase.

27. O composto para uso de acordo com o reivindicado na reivindicação 24 em que o agente adicional em (b) é

seleccionado a partir de rimonabanto, sibutramina, e orlisat.

28. O composto de acordo com o definido na reivindicação 1 para uso num método de prevenção ou inibição da progressão de uma condição patológica mediada pelo ERR- α num sujeito que o necessite.

29. O composto de acordo com o definido na reivindicação 1 para uso num método de prevenção ou inibição do despoletar de uma condição patológica pré-diabética num sujeito que o necessite.

30. O composto para uso de acordo com o reivindicado nas reivindicações 19, 28 ou 29 em que dito tratamento, prevenção ou inibição compreende a administração ao dito sujeito de uma quantidade terapeuticamente eficaz de, pelo menos, um composto de acordo com a reivindicação 1.

31. O composto para uso de acordo com o reivindicado na reivindicação 30 em que a quantidade terapeuticamente eficaz do composto da reivindicação 1 encontra-se compreendida entre aproximadamente 0,1 mg/dose e aproximadamente 5 g/dose.

32. O composto para uso de acordo com o reivindicado na reivindicação 30 em que a quantidade terapeuticamente eficaz do composto da reivindicação 1 encontra-se compreendida entre aproximadamente 0,5 mg/dose e aproximadamente 1000 mg/dose.

33. O composto para uso de acordo com o reivindicado na reivindicação 30 em que a quantidade terapeuticamente eficaz do composto da reivindicação 1 encontra-se compreendida entre aproximadamente 1 mg/dose e

aproximadamente 100 mg/dose.

34. Um processo de fabrico da composição farmacêutica que compreende a mistura de quaisquer dos compostos de acordo com a reivindicação 1 e um veículo farmaceuticamente aceitável.