

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

(21) **PI0620373-6 A2**

(22) Data de Depósito: 21/12/2006
(43) Data da Publicação: 08/11/2011
(RPI 2131)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 233/90
A61K 31/4164
A61P 1/04
C07D 233/88
C07D 405/12

(54) **Título:** COMPOSTO E SAIS FARMACEUTICAMENTE E FARMACOLOGICAMENTE ACEITÁVEIS DOS MESMOS, E ENANTIÔMEROS DO COMPOSTO E SAIS DOS MESMOS, USO DOS MESMOS, OPCIONALMENTE EM COMBINAÇÃO COM UM AGONISTA DO RECEPTOR DE GABA_B, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(30) **Prioridade Unionista:** 23/12/2005 SE 0502905-3

(73) **Titular(es):** AstraZeneca AB

(72) **Inventor(es):** Linda Gustafsson, Maria Saxin, Udo Bauer

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT SE2006001463 de 21/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/073299de 28/06/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTO E SAIS FARMACEUTICAMENTE E FARMACOLOGICAMENTE ACEITÁVEIS DOS MESMOS, E ENANTIÔMEROS DO COMPOSTO E SAIS DOS MESMOS, USO DOS MESMOS, OPCIONALMENTE EM COMBINAÇÃO COM UM AGONISTA DO RECEPTOR DE GABA_B, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção diz respeito a novos derivados de imidazol tendo um efeito modulador do receptor de GABA_B (GBR) alostérico positivo, métodos para a preparação dos ditos compostos e para seu uso, opcionalmente em combinação com um agonista de GABA_B, para a inibição de relaxamentos do esfíncter esofágico inferior transitórios, para o tratamento de doença do refluxo gastroesofágico, assim como para o tratamento de distúrbios gastrointestinais funcionais e síndrome do intestino irritável (IBS). Os compostos são representados pela fórmula geral (1) em que R¹, R², R³, e R⁴ são como definidos na descrição. Por exemplo, R¹ pode ser alquila ou arilalquila, R² pode ser alquila, R³ pode ser alcóxi e pode ser um substituinte contendo um grupo arila.

“COMPOSTO E SAIS FARMACEUTICAMENTE E FARMACOLOGICAMENTE ACEITÁVEIS DOS MESMOS, E ENANTIÔMEROS DO COMPOSTO E SAIS DOS MESMOS, USO DOS MESMOS, OPCIONALMENTE EM COMBINAÇÃO COM UM AGONISTA DO RECEPTOR DE GABA_B, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

Campo da invenção

A presente invenção diz respeito a novos compostos tendo um efeito modulador do receptor de GABA_B (GBR) alostérico positivo, métodos para a preparação dos ditos compostos e seu uso para a inibição de relaxamentos do esfíncter esofágico inferior transitórios, para o tratamento de doença do refluxo gastroesofágico, assim como para o tratamento de distúrbios gastrointestinais funcionais e síndrome do intestino irritável (IBS).

Fundamentos da invenção

O esfíncter esofágico inferior (LES) é propenso a relaxamento intermitente. Como uma consequência, fluido do estômago pode passar no esôfago visto que a barreira mecânica é temporariamente perdida nestas ocasiões, um evento em seguida referido como “refluxo”.

Doença do refluxo gastroesofágico (GERD) é a doença do trato gastrointestinal superior mais prevalente. Farmacoterapia corrente visa reduzir secreção do ácido gástrico, ou em neutralizar o ácido no esôfago. O mecanismo principal por trás do refluxo foi considerado depender de um esfíncter esofágico inferior hipotônico. Entretanto, pesquisa recente (por exemplo, Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, pp. 517-535) mostrou que a maioria dos episódios de refluxo ocorrem durante relaxamentos do esfíncter esofágico inferior transitórios (TLESR), isto é, relaxamentos não provocado por deglutições. Também foi mostrado que a secreção do ácido gástrico usualmente é normal em pacientes com GERD.

Conseqüentemente, existe uma necessidade para uma terapia que reduz a incidência de TLESR e deste modo impede o refluxo.

Agonistas do receptor de GABA_B mostraram inibir TLESR, que é divulgado na WO 98/11885 A1.

5 *Agonistas do receptor de GABA_B*

GABA (ácido 4-aminobutanóico) é um neurotransmissor endógeno nos sistemas nervosos central e periférico. Receptores para GABA foram tradicionalmente divididos em subtipos de receptor de GABA_A e GABA_B. Receptores de GABA_B pertencem à superfamília de receptores
10 ligados à proteína G (GPCRs).

O agonista do receptor de GABA_B mais estudado baclofeno ácido (4-amino-3-(p-clorofenil)butanóico; divulgado em CH 449046) é útil como um agente antiespasmódico. A EP 356128 A2 descreve o uso do agonista do receptor de GABA_B ácido (3-aminopropil)metilfosfínico para o
15 uso em terapia, em particular no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central.

EP 463969 A1 e FR 2722192 A1 divulgam derivados do ácido 4-aminobutanóico tendo substituintes heterocíclicos diferentes no carbono 3 da cadeia de butila. A EP 181833 A1 divulga ácidos 3-aminopropilfosfínicos
20 substituídos tendo afinidades altas com respeito a sítios de receptor de GABA_B. A EP 399949 A1 divulga derivados do ácido (3-aminopropil)metilfosfínico, que são descritos como agonistas do receptor de GABA_B potentes. Ainda outros ácidos (3-aminopropil)metilfosfínicos e ácidos (3-aminopropil)fosfínicos foram divulgados na WO 01/41743 A1 e
25 WO 01/42252 A1, respectivamente. Relações entre estrutura-atividade de vários análogos do ácido fosfínico com respeito a suas afinidades ao receptor de GABA_B são debatidas em J. Med. Chem. (1995), 38, 3297-3312. Análogos do ácido sulfínico e suas atividades do receptor de GABA_B são descritos em Bioorg. & Med. Chem. Lett. (1998), 8, 3059-3064. Para uma revisão mais

geral em GABA_B ligandos, ver Curr. Med. Chem.- Central Nervous System Agents (2001), 1, 27-42.

Modulação alostérica positiva de receptores de GABA_B

2,6-Di-terc-butil-4-(3-hidróxi-2,2-dimetilpropil)fenol

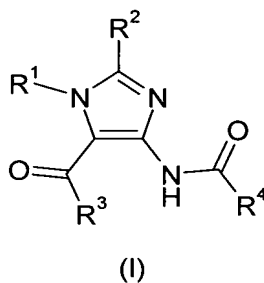
- 5 (CGP7930) e 3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)-2,2-dimetilpropanal (divulgado em US 5.304.685) foram descritos exercer modulação alostérica positiva de atividade do receptor de GABA_B nativa e recombinante (Society for Neuroscience, 30th Annual Meeting, New Orleans, La., Nov. 4-9, 2000: Positive Allosteric Modulation of Native and Recombinant GABA_B Receptor
- 10 Activity, S. Urwyler et al.; Molecular Pharmacol. (2001), 60, 963-971).

N,N-Diciclopentil-2-metilsulfanil-5-nitro-pirimidino-4,6-diamina foi descrito exercer modulação alostérica positiva do receptor de GABA_B (The Journal of Pharmacology e Experimental Therapeutics, 307 (2003), 322-330).

- 15 Para uma revisão recente na modulação alostérica de GPCRs, ver: Expert Opin. Ther. Patents (2001), 11, 1889-1904.

Resumo da invenção

A presente invenção diz respeito a um composto da fórmula geral (I)



- 20 em que

R¹ representa alquila C₁-C₁₀; alquenila C₂-C₁₀; alquinila C₂-C₁₀; ou cicloalquila C₃-C₁₀, todos opcionalmente substituídos por um ou mais de alcóxi C₁-C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀, tioalcóxi C₁-C₁₀, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, CONR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, CO₂R⁸, nitrila ou um ou

dois grupos arila ou heteroarila; ou

R^1 representa arila ou heteroarila, todos opcionalmente substituídos por um ou mais de alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , SO_3R^5 , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila, em que qualquer grupo arila ou heteroarila usado na definição de R^1 pode ser substituído ainda por um ou mais de halogênio(s), alquila C_1-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} ou tioalcóxi C_1-C_{10} , em que o dito alquila C_1-C_{10} pode ser substituído ainda por um ou dois grupos arila ou heteroarila;

R^2 representa C_1-C_6 alquila, arila ou heteroarila, opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila;

R^3 representa alcóxi C_1-C_{10} , opcionalmente substituído por um ou mais de tioalcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , ceto, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila; ou

R^3 representa alquila C_1-C_{10} ; alquenila C_2-C_{10} ; alquinila C_2-C_{10} ; ou cicloalquila C_3-C_{10} , todos opcionalmente substituídos por um ou mais de alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , ceto, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ceto, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila; ou

R^3 representa arila ou heteroarila, todos opcionalmente substituídos por um ou mais de alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila; ou

R^3 representa amino, opcionalmente mono- ou dissubstituído com alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} ou cicloalquila C_3-C_{10} ;

R^4 representa alquila C_1-C_{10} ; alquenila C_2-C_{10} ; alquinila C_2-C_{10} ; alcóxi C_1-C_{10} ; ou cicloalquila C_3-C_{10} , todos opcionalmente substituídos por um ou mais de alcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , COR^8 , nitrila, SO_2R^9 , $NR^6SO_2R^7$, $NR^6C=ONR^7$ ou um ou dois grupos arila ou heteroarila; ou

R^4 representa arila ou heteroarila, todos opcionalmente substituídos por um ou mais de alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $NR^6SO_2R^7$, CO_2R^8 , SO_3R^5 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila, em que o dito grupo arila ou heteroarila usado na definição de R^4 pode ser substituído ainda por um ou mais de halogênio(s), alquila C_1-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} ou tioalcóxi C_1-C_{10} , em que o dito alquila C_1-C_{10} pode ser substituído ainda por um ou dois grupos arila ou heteroarila;

R^5 cada e independentemente representa alquila C_1-C_{10} ;

R^6 cada e independentemente representa hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , arila ou heteroarila, em que o dito arila ou heteroarila opcionalmente pode ser substituído ainda por um ou mais de halogênio(s), alquila C_1-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} ou tioalcóxi C_1-C_{10} ;

R^7 cada e independentemente representa hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , arila ou heteroarila, em que o dito arila ou heteroarila opcionalmente pode ser substituído ainda por um ou mais de halogênio(s), alquila C_1-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} ou tioalcóxi C_1-C_{10} ;

R^8 cada e independentemente representa alquila C_1-C_{10} , opcionalmente substituído por arila ou heteroarila, em que o dito arila ou heteroarila opcionalmente pode ser substituído ainda por um ou mais de

halogênio(s), alquila C₁-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀ ou tioalcóxi C₁-C₁₀;

R⁹ representa alquila C₁-C₁₀, arila ou heteroarila, em que o dito arila ou heteroarila opcionalmente pode ser substituído ainda por um ou mais de halogênio(s), alquila C₁-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀ ou tioalcóxi C₁-C₁₀;

5 em que cada um de alquila, alquenila, alquinila e cicloalquila independentemente pode ter um ou mais átomos de carbono substituídos no lugar de O, N ou S; em que nenhum do O, N ou S está em uma posição adjacente a qualquer outro O, N ou S;

10 em que cada um de alquila, alquenila, alquinila, alcóxi e cicloalquila independentemente pode ter um ou mais átomos de carbono substituídos por flúor;

assim como sais farmaceuticamente e farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, e enantiômeros do composto da fórmula (I) e sais dos mesmos;

15 com as exceções de

4-(acetilamino)-1,2-dimetil-etil éster do ácido 1H-imidazol-5-carboxílico;

4-(benzoilamino)-1,2-dimetil-etil éster do ácido 1H-imidazol-5-carboxílico;

20 1,2-dimetil-4-[[(metilamino)carbonil]-amino]-etil éster do ácido 1H-imidazol-5-carboxílico;

N-(5-benzoil-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-2-bromo-acetamida;]

25 N-[5-benzoil-2-metil-1-(4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]-acetamida;

4-[(3-etóxi-1,3-dioxopropil)amino]-1-etil-2-metil- α -oxo-etil do éster do ácido 1H-Imidazol-5-acético;

4-[(cloroacetil)amino]-1-etil-2-metil- α -oxo-etil éster do ácido 1H-Imidazol-5-acético; e

1-etil-2-metil- α -oxo-4-[(fenilacetil)amino]-etil éster do ácido 1H-Imidazol-5-acético.

Em uma forma de realização da presente invenção, R^1 representa alquila C_1-C_4 , opcionalmente substituído por um arila ou dois grupos heteroarila.

Em uma outra forma de realização da presente invenção, R^1 representa alquila C_4 .

De acordo com ainda uma outra forma de realização da presente invenção, R^1 representa metila.

Em uma outra forma de realização da presente invenção, R^1 representa metila substituído por um arila. Ainda em uma outra forma de realização da presente invenção 6, o dito arila é fenila.

Em uma forma de realização da presente invenção, R^1 representa arila, opcionalmente substituído por um ou mais de alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , SO_3R^7 , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila. Ainda em uma forma de realização da presente invenção, R^1 representa fenila não substituído.

Em uma outra forma de realização da presente invenção, R^2 representa alquila C_1-C_4 .

De acordo com uma forma de realização da presente invenção, R^3 representa alcóxi C_1-C_4 , opcionalmente substituído por um ou mais de tioalcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , ceto, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila.

De acordo com uma outra forma de realização da presente invenção, R^3 representa alquila C_1-C_{10} , opcionalmente substituído por um ou mais de tioalcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , ceto, halogênio(s), hidróxi,

mercapto, ácido carboxílico, CONR^6R^7 , NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila.

De acordo com ainda uma outra forma de realização da presente invenção, R^4 representa alquila $\text{C}_1\text{-C}_7$, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_7$, alquinila $\text{C}_2\text{-C}_7$ ou cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_7$, opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, tioalcóxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, CONR^6R^7 , NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila, amida, sulfonamida, uréia ou um ou dois grupos arila ou heteroarila, em que qualquer grupo arila ou heteroarila usado na definição de R^4 pode ser substituído ainda por um ou mais de halogênio(s), alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ou tioalcóxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, em que o dito alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ pode ser substituído ainda por um ou dois grupos arila ou heteroarila. Em uma outra forma de realização da presente invenção, R^4 representa alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, opcionalmente substituído por um ou dois grupos arila ou heteroarila. Ainda em uma outra forma de realização da presente invenção, R^4 representa alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, substituído por um ou dois grupos arila ou heteroarila.

De acordo com uma forma de realização da presente invenção, R^4 representa arila ou heteroarila, opcionalmente substituído por um ou mais de alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, alquinila $\text{C}_2\text{-C}_{10}$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, tioalcóxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, CONR^6R^7 , NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila. De acordo com uma outra forma de realização da presente invenção, R^4 representa fenila, opcionalmente substituído por um ou mais de alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro ou ácido carboxílico. De acordo com ainda uma outra forma de realização da presente invenção, R^4 representa fenila substituído por um ou mais halogênio(s). De acordo com uma forma de realização adicional da presente invenção, o dito heteroarila é selecionado do grupo que consiste de 2,3-diidro-1,4-benzodioxin, piridina, tiofeno, furano, pirazol e tiazol.

Em uma forma de realização da presente invenção, R⁵ representa alquila C₁₋₆.

Em uma outra forma de realização da presente invenção, R¹ representa alquila C_{1-C10}; opcionalmente substituído por um arila;

R² representa alquila C_{1-C6};

R³ representa alcóxi C_{1-C10};

R⁴ representa alquila C_{1-C10}; opcionalmente substituído por um arila; ou

R⁴ representa arila ou heteroarila, todos opcionalmente substituídos por um ou mais halogênio(s).

Ainda em uma outra forma de realização da presente invenção, R¹ representa alquila C_{1-C4}; opcionalmente substituído por um arila;

R² representa alquila C_{1-C6};

R³ representa alcóxi C_{1-C4};

R⁴ representa alquila C_{1-C6}; opcionalmente substituído por um arila; e

R⁴ representa arila ou heteroarila, todos opcionalmente substituídos por um ou mais halogênio(s).

Em uma outra forma de realização a presente invenção diz respeito a um composto selecionado de:

1-benzil-2-etil-4-[(4-clorobenzoil)amino]-1H-imidazol-5-carboxilato de etila;

1-benzil-4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-etil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila;

4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-etil-1-isobutil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila;

1-benzil-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-2-

etil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila;

4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-2-etil-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de metila;

5 4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-1-isobutil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila;

4-[(4-clorobenzoil)amino]-1-isobutil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila;

1-isobutil-4-[(2-fenilbutanoil)amino]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila;

10 1-benzil-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-2-isopropil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila;

4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-1-isobutil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila;

15 4-[(4-clorobenzoil)amino]-1-isobutil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila; e

1-isobutil-4-[(2-fenilbutanoil)amino]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila.

Os compostos da fórmula (I) acima são úteis como moduladores do receptor de GABA_B alostéricos positivos assim como agonistas.

20

O peso molecular dos compostos da fórmula (I) acima está geralmente dentro da faixa de 300 g/mol a 700 g/mol.

Deve ser entendido que a presente invenção também diz respeito a qualquer e todas as formas tautoméricas dos compostos da fórmula (I).

25

Os termos gerais usados na definição da fórmula (I) têm os seguintes significados:

Alquila C₁-C₁₀ é um grupo alquila reto ou ramificado, tendo de 1 a 10 átomos de carbono, para o exemplo metila, etila, n-propila, isopropila,

n-butila, isobutila, butila secundário, butila terciário, pentila, isopentila, hexila ou heptila. Os grupos alquila podem conter um ou mais heteroátomos selecionados de O, N e S, isto é, um ou mais dos átomos de carbono podem ser substituídos no lugar de tal um heteroátomo. Exemplos de tais grupos são metil-etiléter, metil-etilamina e metil-tiometila. O grupo alquila pode formar parte de um anel. Um ou mais dos átomos de hidrogênio do grupo alquila podem ser substituídos no lugar de um átomo de flúor.

Alquila C_1-C_7 é um grupo alquila reto ou ramificado, tendo de 1 a 7 átomos de carbono, para o exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, butila secundário, butila terciário, pentila, isopentila, hexila ou heptila. Os grupos alquila podem conter um ou mais heteroátomos selecionados de O, N e S, isto é, um ou mais dos átomos de carbono podem ser substituídos no lugar de tal um heteroátomo. Exemplos de tais grupos são metil-etiléter, metil-etilamina e metil-tiometila. O grupo alquila pode formar parte de um anel. Um ou mais dos átomos de hidrogênio do grupo alquila podem ser substituídos no lugar de um átomo de flúor.

Alquila C_1-C_6 é um grupo alquila reto ou ramificado, tendo de 1 a 6 átomos de carbono, para o exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, butila secundário, butila terciário, pentila, isopentila ou hexila. Os grupos alquila podem conter um ou mais heteroátomos selecionados de O, N e S, isto é, um ou mais dos átomos de carbono podem ser substituídos no lugar de tal um heteroátomo. Exemplos de tais grupos são metil-etiléter, metil-etilamina e metil-tiometila. O grupo alquila pode formar parte de um anel. Um ou mais dos átomos de hidrogênio do grupo alquila podem ser substituídos no lugar de um átomo de flúor.

Alquila C_1-C_4 é um grupo alquila reto ou ramificado, tendo de 1 a 4 átomos de carbono, para o exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, butila secundário ou butila terciário. Os grupos alquila podem conter um ou mais heteroátomos selecionados de O, N e S, isto é, um

ou mais dos átomos de carbono podem ser substituídos no lugar de tal um heteroátomo. Exemplos de tais grupos são metil-etiléter, metil-etilamina e metil-tiometila. O grupo alquila pode formar parte de um anel. Um ou mais dos átomos de hidrogênio do grupo alquila podem ser substituídos no lugar de um átomo de flúor.

Alquenila C_2-C_{10} é um grupo alquenila reto ou ramificado, tendo 2 a 10 átomos de carbono, para o exemplo vinila, isopropenila e 1-butenila. Os grupos alquenila podem conter um ou mais heteroátomos selecionados de O, N e S, isto é, um ou mais dos átomos de carbono podem ser substituídos no lugar de tal um heteroátomo. Um ou mais dos átomos de hidrogênio do grupo alquenila pode ser substituído no lugar de um átomo de flúor.

Alquinila C_2-C_{10} é um grupo alquinila reto ou ramificado, tendo 2 a 10 átomos de carbono, para o exemplo etinila, 2-propinila e but-2-inila. Os grupos alquinila podem conter um ou mais heteroátomos selecionados de O, N e S, isto é, um ou mais dos átomos de carbono podem ser substituídos no lugar de tal um heteroátomo. Um ou mais dos átomos de hidrogênio do grupo alquinila pode ser substituído no lugar de um átomo de flúor.

Cicloalquila C_3-C_{10} é um alquila cíclico, tendo 3 a 10 átomos de carbono tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila. O cicloalquila também pode ser insaturado. Os grupos cicloalquila podem ter um ou mais heteroátomos selecionados de O, N e S, isto é, um ou mais dos átomos de carbono podem ser substituídos no lugar de tal um heteroátomo. Um ou mais dos átomos de hidrogênio do grupo cicloalquila pode ser substituído no lugar de um átomo de flúor.

Alcóxi C_1-C_{10} é um grupo alcóxi tendo 1 a 10 átomos de carbono, para o exemplo metóxi, etóxi, n-propóxi, n-butóxi, isopropóxi, isobutóxi, butóxi secundário, butóxi terciário, pentóxi, hexóxi ou um grupo

heptóxi. O alcóxi pode ser cíclico, parcialmente insaturado ou insaturado, tal como em propenóxi ou ciclopentóxi. O alcóxi pode ser aromático, tal como em benzilóxi ou fenóxi.

5 Alcóxi C_1-C_4 é um grupo alcóxi tendo 1 a 4 átomos de carbono, para o exemplo metóxi, etóxi, n-propóxi, n-butóxi, isopropóxi, isobutóxi, butóxi secundário ou butóxi terciário.

10 Tioalcóxi C_1-C_{10} é um grupo tioalcóxi tendo 1 a 10 átomos de carbono, para o exemplo tiometóxi, tioetóxi, n-tiopropóxi, n-tiobutóxi, tioisopropóxi, tioisobutóxi, tiobutóxi secundário, tiobutóxi terciário, tiopentóxi, tioexóxi ou grupo tioeptóxi. O tioalcóxi pode ser insaturado, tal como em tiopropenóxi ou aromático, tal como em tiobenzilóxi ou tiofenóxi.

15 O termo “ceto” é definido aqui como um átomo de oxigênio bivalente ligado duplo a um átomo de carbono. Átomos de carbono estão presentes adjacentes ao átomo de carbono ao qual o oxigênio bivalente é ligado.

 O termo “arila” é aqui definido como um anel aromático tendo de 6 a 14 átomos de carbono incluindo tanto anéis únicos quanto compostos policíclicos, tais como fenila, benzila ou naftila. Anéis policíclicos são saturados, parcialmente insaturados ou saturados.

20 O termo “heteroarila” é aqui definido como um anel aromático tendo 3 a 14 átomos de carbono, incluindo tanto anéis únicos quanto compostos policíclicos em que um ou vários dos átomos do anel é oxigênio, nitrogênio ou enxofre, tal como furanila, tiofenila ou imidazopiridina. Anéis policíclicos são saturados, parcialmente insaturados ou saturados.

25 Halogênio(s) como usado(s) aqui é(são) selecionado(s) de cloro, flúor, bromo ou iodo.

 Quando os compostos da fórmula (I) têm pelo menos um átomo de carbono assimétrico, eles podem existir em várias formas estereoquímicas. A presente invenção inclui a mistura de isômeros assim

como os estereoisômeros individuais. A presente invenção ainda inclui isômeros geométricos, isômeros rotativos, enantiômeros, racematos e diastereômeros.

5 Onde aplicável, os compostos da fórmula (I) podem ser usados em forma neutra, por exemplo, como um ácido carboxílico, ou na forma de um sal, preferivelmente um sal farmacologicamente aceitável tal como sal de sódio, potássio, amônio, cálcio ou magnésio do composto em questão.

Os compostos da fórmula (I) são úteis como moduladores de GBR (receptor de $GABA_B$) alostéricos positivos. Um modulador alostérico
10 positivo do receptor de $GABA_B$ é definido como um composto que faz o receptor de $GABA_B$ mais sensível a GABA e agonistas do receptor de $GABA_B$ ligando-se à proteína do receptor de $GABA_B$ em um sítio diferente daquele usado pelo ligando endógeno. O modulador de GBR alostérico
15 positivo age sinergisticamente com um agonista e aumenta a potência e/ou eficácia intrínseca do agonista do receptor de $GABA_B$. Também foi mostrado que moduladores alostéricos positivos agindo no receptor de $GABA_B$ podem produzir um efeito agonístico. Portanto, compostos da fórmula (I) podem ser eficazes como agonistas totais ou parciais.

Um outro aspecto da invenção é um composto da fórmula (I)
20 para o uso em terapia.

Como uma consequência do receptor de $GABA_B$ tornando-se mais sensível a agonistas do receptor de $GABA_B$ na administração de um modulador alostérico positivo, uma inibição aumentada de relaxamentos do esfíncter esofágico inferior transitórios (TLESR) para um agonista $GABA_B$ é
25 observada. Conseqüentemente, a presente invenção é direcionada ao uso de um modulador do receptor de $GABA_B$ alostérico positivo de acordo com a fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de $GABA_B$, para a preparação de um medicamento para a inibição de relaxamentos do esfíncter esofágico inferior transitórios (TLESRs).

Um outro aspecto da invenção é o uso de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, para a fabricação de um medicamento para a prevenção de refluxo.

5 Ainda um outro aspecto da invenção é o uso de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de doença do refluxo gastroesofágico (GERD).

10 Administração eficaz de regurgitação em crianças seria um importante modo de prevenção, assim como curar doença pulmonar devido à aspiração de conteúdos gástricos regurgitados, e para a administração do déficit no crescimento, inter alia devido à perda excessiva de nutriente ingerido. Assim, um outro aspecto da invenção é o uso de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de doença
15 pulmonar.

Um outro aspecto da invenção é o uso de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, para a fabricação de um medicamento para a administração de déficit no crescimento.

20 Um outro aspecto da invenção é o uso de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de asma, tal como asma relacionada ao refluxo.

25 Um outro aspecto da invenção é o uso de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção e de laringite ou laringite crônica.

Um outro aspecto da presente invenção é um método para a inibição de relaxamentos do esfíncter esofágico inferior transitórios

(TLESRs), por meio do qual uma quantidade farmacologicamente e farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é administrada ao paciente em necessidade de tal inibição.

5 Um outro aspecto da invenção é um método para a prevenção de refluxo, por meio do qual uma quantidade farmacologicamente e farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é administrada a um paciente em necessidade de tal prevenção.

10 Ainda um outro aspecto da invenção é um método para o tratamento de doença do refluxo gastroesofágico (GERD), por meio do qual uma quantidade farmacologicamente e farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é administrada a um paciente em necessidade de tal
15 tratamento.

Um outro aspecto da presente invenção é um método para o tratamento ou prevenção de regurgitação, por meio do qual uma quantidade farmacologicamente e farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B,
20 é administrada a um paciente em necessidade de tal tratamento.

Ainda um outro aspecto da invenção é um método para o tratamento ou prevenção de regurgitação em crianças, por meio do qual uma quantidade farmacologicamente e farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor
25 de GABA_B, é administrada a um paciente em necessidade de tal tratamento.

Ainda um outro aspecto da invenção é um método para o tratamento, prevenção ou inibição de doença pulmonar, por meio do qual uma quantidade farmacologicamente e farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor

de GABA_B, é administrada a um paciente em necessidade de tal tratamento. A doença pulmonar a ser tratada pode inter alia ser devido à aspiração de conteúdos gástricos regurgitados.

5 Ainda um outro aspecto da invenção é um método para a administração de déficit no crescimento, por meio do qual uma quantidade farmacologicamente e farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é administrada a um paciente em necessidade de tal tratamento.

10 Um outro aspecto da invenção é um método para o tratamento ou prevenção de asma, tal como asma relacionada ao refluxo, por meio do qual uma quantidade farmacologicamente e farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é administrada a um paciente em necessidade de tal tratamento.

15 Um outro aspecto da invenção é um método para o tratamento ou prevenção de laringite ou laringite crônica, por meio do qual uma quantidade farmacologicamente e farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é administrada a um paciente em necessidade de tal tratamento.

20 Uma outra forma de realização é o uso de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio gastrointestinal funcional (FGD). Um outro aspecto da invenção é um método para o tratamento de um distúrbio gastrointestinal funcional, por
25 meio do qual uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é administrada a um paciente sofrendo da dita condição.

Uma outra forma de realização é o uso de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de

GABA_B, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de dispepsia funcional. Um outro aspecto da invenção é um método para o tratamento de dispepsia funcional, por meio do qual uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é administrada a um paciente sofrendo da dita condição.

Dispepsia funcional refere-se a dor ou desconforto centralizado no abdômen superior. Desconforto pode ser caracterizado por ou combinado com estufamento abdominal superior, saciedade precoce, inchaço ou náusea. Etiologicamente, pacientes com dispepsia funcional podem ser divididos em dois grupos:

1- Aqueles com uma anormalidade patofisiológica identificável ou microbiológica de relevância clínica incerta (por exemplo, gastrite por *Helicobacter pylori*, duodenite histológica, cálculos biliares, hipersensibilidade visceral, dismotilidade gastroduodenal)

2- Pacientes com nenhuma explanação identificável para os sintomas.

Dispepsia funcional pode ser diagnosticada de acordo com o seguinte:

Pelo menos 12 semanas, que não necessitam ser consecutivas dentro dos 12 meses precedentes de

1- Dispepsia persistente ou recorrente (dor ou desconforto centralizado no abdômen superior) e

2- Nenhuma evidência de doença orgânica (incluindo na endoscopia superior) que é provável explicar os sintomas e

3- Nenhuma evidência que a dispepsia é exclusivamente aliviada por defecação ou associada com o início de uma mudança na freqüência das fezes ou forma.

Dispepsia funcional pode ser dividida em subconjuntos com base em padrões dos sintomas distintos, tais como dispepsia semelhante à

úlceras, dispepsia semelhante à desmotilidade e dispepsia indefinida (não específica).

5 Geralmente a terapia existente de dispepsia funcional é basicamente empírica e direcionada com respeito a alívio de sintomas proeminentes. As terapias mais comumente usadas ainda incluem antidepressivos.

10 Um outro aspecto da invenção é o uso de um composto de acordo com a fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de síndrome do intestino irritável (IBS), tal como IBS predominante em constipação, IBS predominante em diarreia ou IBS predominante em movimento intestinal alternado.

15 Um outro aspecto da invenção é um método para o tratamento ou prevenção de síndrome do intestino irritável (IBS), por meio do qual uma quantidade farmacologicamente e farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é administrada a um paciente em necessidade de tal tratamento.

20 IBS é aqui definido como um distúrbio funcional crônico com sintomas específicos que incluem dor abdominal contínua ou recorrente e desconforto acompanhado por função do intestino alterada, frequentemente com inchaço abdominal e distensão abdominal. Ele é geralmente dividido em 3 subgrupos de acordo com o padrão intestinal predominante:

- 1- predominante em diarreia
- 2- predominante em constipação
- 25 3- movimentos intestinais alternados.

Dor ou desconforto abdominal é a indicação de IBS e está presente nos três subgrupos. Sintomas de IBS foram categorizados de acordo com os critérios de Roma e subsequentemente modificados para os critérios de Roma II. Esta conformidade em descrever os sintomas de IBS tem ajudado

a obter consenso em designar e avaliar estudos clínicos de IBS.

Os critérios de diagnóstico de Roma II são:

1- Presença de dor ou desconforto abdominal por pelo menos 12 semanas (não necessariamente de modo consecutivo) fora do ano precedente

2- Dois ou mais dos seguintes sintomas:

a) Alívio com defecação

b) Início associado com mudança na frequência das fezes

c) Início associado com mudança na consistência das fezes

Um outro aspecto da invenção é o uso de um composto de acordo com a fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção distúrbios de CNS, tais como ansiedade.

Um outro aspecto da invenção é um método para o tratamento ou prevenção de distúrbios de CNS, tais como ansiedade, por meio do qual uma quantidade farmacologicamente e farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é administrada a um paciente em necessidade de tal tratamento.

Um outro aspecto da invenção é o uso de um composto de acordo com a fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de depressão.

Um outro aspecto da invenção é um método para o tratamento ou prevenção de depressão, por meio do qual uma quantidade farmacologicamente e farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é administrada a um paciente em necessidade de tal tratamento.

Um outro aspecto da invenção é o uso de um composto de

acordo com a fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de dependência, tal como dependência de álcool ou nicotina.

Um outro aspecto da invenção é um método para o tratamento ou prevenção de dependência, tal como dependência de álcool, por meio do qual uma quantidade farmacologicamente e farmacologicamente eficaz de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é administrada a um paciente em necessidade de tal tratamento.

Para o propósito desta invenção, o termo “agonista” deve ser entendido como incluindo agonistas completos assim como agonistas parciais, por meio do qual um “agonista parcial” deve ser entendido como um composto capaz de parcialmente, mas não completamente, ativar os receptores de GABA_B.

A expressão “TLESR”, relaxamentos do esfíncter esofágico inferior transitórios, é aqui definido de acordo com Mittal, R.K., Holloway, R.H., Penagini, R., Blackshaw, L.A., Dent, J., 1995; Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 109, pp. 601-610.

A expressão “refluxo” é definido como fluido do estômago sendo capaz de passar no esôfago, visto que a barreira mecânica é temporariamente perdida nestas ocasiões.

A expressão “GERD”, doença do refluxo gastroesofágico, é definido de acordo com van Heerwarden, M.A., Smout A.J.P.M., 2000; Diagnosis of reflux disease. *Baillière’s Clin. Gastroenterol.* 14, pp. 759-774.

Distúrbios gastrointestinais funcionais, tais como dispepsia funcional, podem ser definidos de acordo com Thompson WG, Longstrech GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Mueller-Lissner SA. C. Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain. In: Drossman DA, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Corazziari E, eds. *Rome II: Functional*

Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment. 2 ed. McLean, VA: Degnon Associates, Inc.; 2000:351-432 and Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG and Whitehead WE. Rome II: A multinational consensus document on Functional Gastrointestinal Disorders. Gut 45(Suppl,2), II1-II81,9-1-1999.

Síndrome do intestino irritável (IBS) pode ser definido de acordo com Thompson WG, Longstret GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Mueller-Lissner SA. C. Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain. In: Drossman DA, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Corazziari E, eds. Rome II: Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment. 2 ed. McLean, VA: Degnon Associates, Inc.; 2000:351-432 and Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG and Whitehead WE. Rome II: A multinational consensus document on Functional Gastrointestinal Disorders. Gut 45(Suppl,2), II1-II81,9-1-1999.

Uma “combinação” de acordo com a invenção pode estar presente como uma “combinação de fixação” ou como um “kit de combinação de partes”.

Uma “combinação de fixação” é definida como uma combinação em que (i) um composto da fórmula (I); e (ii) um agonista do receptor de GABA_B estão presentes em uma unidade. Um exemplo de uma “combinação de fixação” é uma composição farmacêutica em que (i) um composto da fórmula (I) e (ii) um agonista do receptor de GABA_B estão presentes em mistura. Um outro exemplo de uma “combinação de fixação” é uma composição farmacêutica em que (i) um composto da fórmula (I) e (ii) um agonista do receptor de GABA_B; estão presentes em uma unidade sem estar em mistura.

Um “kit de combinação de partes” é definido como uma combinação em que (i) um composto da fórmula (I) e (ii) um agonista do

receptor de GABA_B estão presentes em mais do que uma unidade. Um exemplo de um “kit de combinação de partes” é uma combinação em que (i) um composto da fórmula (I) e (ii) um agonista do receptor de GABA_B estão presentes separadamente. Os componentes do “kit de combinação de partes”
5 podem ser administrados simultânea, seqüencial ou separadamente, isto é, separadamente ou juntos.

O termo “modulador alostérico positivo” é definido como um composto que faz um receptor mais sensível a agonistas do receptor ligando-se à proteína do receptor em um sítio diferente daquele usado pelo ligando
10 endógeno.

O termo “terapia” e o termo “tratamento” também incluem “profilaxia” e/ou prevenção a menos que estabelecido de outro modo. Os termos “terapêutico” e “terapeuticamente” devem ser interpretados conseqüentemente.

Formulações farmacêuticas

O composto da fórmula (I) pode ser formulado sozinho ou em combinação com um agonista do receptor de GABA_B.

Para o uso clínico, o composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, está de acordo com
20 a presente invenção adequadamente formulado em formulações farmacêuticas para a administração oral. Também retal, parenteral ou qualquer outra via de administração pode ser considerada ao homem habilitado na técnica das formulações. Assim, o composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, é formulado com um
25 carreador ou adjuvante farmacêutico e farmacologicamente aceitável. O carreador pode estar na forma de um diluente sólido, semi-sólido ou líquido.

Na preparação de formulações farmacêuticas orais de acordo com a invenção, o composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, a ser formulado é misturado com

ingredientes sólidos, em pó tais como lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amido, amilopectina, derivados de celulose, gelatina, ou um outro ingrediente adequado, assim como com agentes desintegrantes e agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearil fumarato de sódio e ceras de polietileno glicol. A mistura é depois processada em grânulos ou comprimida em tabletes.

Cápsulas de gelatina moles podem ser preparadas com cápsulas contendo uma mistura de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, com óleo vegetal, gordura, ou outro veículo adequado para cápsulas de gelatina moles. Cápsulas de gelatina duras podem conter um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, em combinação com ingredientes sólidos em pó tais como lactose, sacarose, sorbitol, manitol, amido de batata, amido de milho, amilopectina, derivados de celulose ou gelatina.

Unidades de dosagem para a administração retal podem ser preparadas (i) na forma de supositórios que contêm a(s) substância(s) ativa(s) misturada(s) com uma base de gordura neutra; (ii) na forma de uma cápsula retal de gelatina que contém um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, em uma mistura com um óleo vegetal, óleo de parafina, ou outro veículo adequado para cápsulas retais de gelatina; (iii) na forma de um micro enema pronto para o uso; ou (iv) na forma de uma formulação de micro enema seca para ser reconstituída em um solvente adequado exatamente antes da administração.

Preparações líquidas para a administração oral podem ser preparadas na forma de xaropes ou suspensões, por exemplo, soluções ou suspensões, contendo um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, e o restante da formulação que consiste de açúcar ou álcoois de açúcar, e uma mistura de

etanol, água, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol. Se desejado, tais preparações líquidas podem conter agentes de coloração, agentes flavorizantes, sacarina e carboximetil celulose ou outros agentes espessantes. Preparações líquidas para a administração oral também podem ser preparadas na forma de um pó seco a ser reconstituída com um solvente adequado antes do uso.

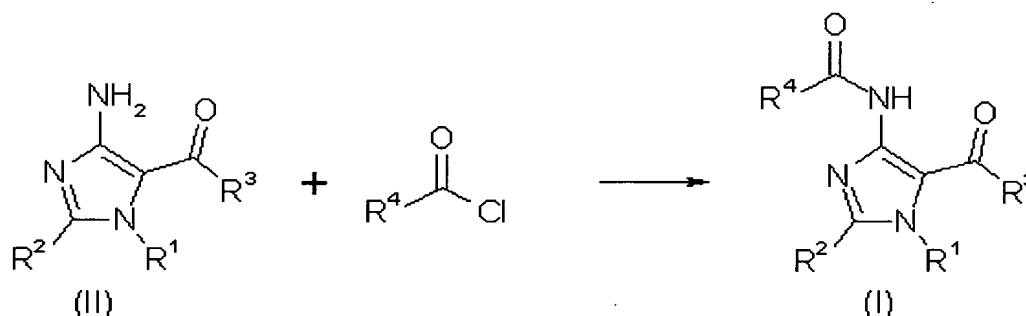
Soluções para a administração parenteral podem ser preparadas como uma solução de um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, em um solvente farmacologicamente aceitável. Estas soluções também podem conter ingredientes estabilizantes e/ou ingredientes de armazenamento e são dispersas em doses unitárias na forma de ampolas ou frascos. Soluções para a administração parenteral também podem ser preparadas como uma preparação seca a ser reconstituída com um solvente adequado extemporaneamente antes do uso.

Em um aspecto da presente invenção, um composto da fórmula (I), opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, pode ser administrado uma vez ou duas vezes diariamente, dependendo da severidade da condição do paciente. Uma dose diária típica dos compostos da fórmula (I) é de 0,1 a 100 mg por kg de peso corporal do paciente a ser tratado, mas isto dependerá de vários fatores tais como a via de administração, a idade e peso do paciente assim como da severidade da condição do paciente.

Métodos de preparação

Os compostos de acordo com a fórmula (I) da presente invenção, em que R¹, R², R³ e R⁴ são definidos como acima, podem ser preparados pelo seguinte método geral (Esquema 1; literatura relacionada: Tetrahedron (1982), 38:1435-1441, divulgando 4-(acetilamino)-1-metil-2-(metiltio)-etil éster do ácido 1H-imidazol-5-carboxílico, também conhecido

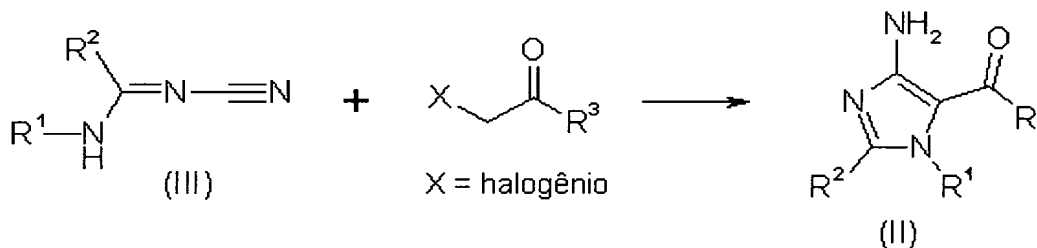
como 4-(acetilamino)-1,2-dimetil-etil éster do ácido 1H-imidazol-5-carboxílico, e 4-(acetilamino)- 2-(metiltio)-1-fenil-etil éster do ácido 1H-imidazol-5-carboxílico, também conhecido como 4-(benzoilamino)-1,2-dimetil-etil éster do ácido 1H-imidazol-5-carboxílico),



Esquema 1

5 onde aminoimidazóis (II) são eficientemente acilados em (I),
 usando cloretos de acila (tipicamente 1,0 a 2,0 equivalentes) em solventes
 orgânicos tais como THF ou semelhantes. A reação é realizada na presença de
 bases tais como trietilamina e temperaturas de 25 a 50° C ou na presença de
 diisopropiletilamina sustentado em polímero (PS-DIPEA; 1,5 a 3
 10 equivalentes) na temperatura ambiente a 50° C com agitação durante 4 a 18
 horas. Filtração da mistura de reação durante a resina de troca de ânion
 nucleofílica Isolute-NH₂, eluição com THF e evaporação a vácuo produz os
 produtos desejados como óleos ou sólidos amorfos.

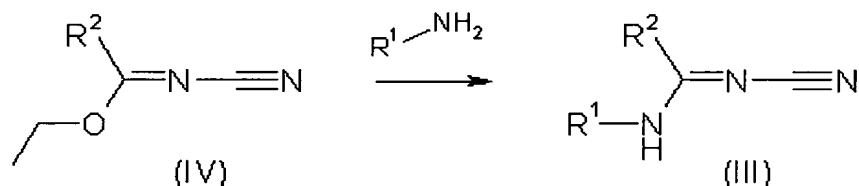
15 Os aminoimidazóis (II) são preparados de intermediários (III)
 aquecendo-se o reagente sob condições básicas com um composto de alfa
 halo carbonila (Esquema 2; literatura: Tetrahedron Lett. (1966), 1885-1889
 and Monatshefte für Chemie (1976), 107:1413-1421)



Esquema 2

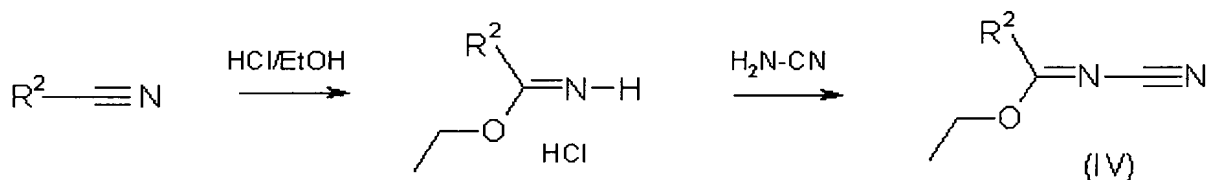
Intermediário (III) é preparado aquecendo-se N-

cianoproanimidoato (IV) com aminas alifáticas em etanol durante 2 horas de acordo com Esquema 3.



Esquema 3

Intermediário (IV) é preparado tratando-se cloridreto de alquilimidoato com cianoamida na presença de um tampão de fosfato. O alquilimidoato pode ser preparado usando condições padrão como enfatizadas no Esquema 4. (Lit. European Journal of Organic Chemistry 2005, 2, 452-456; Journal of Organic Chemistry 1953, 18, 653-656 e ibid 1989, 54, 1256-1264; Síntese 1971, 5, 263; European Journal of Medicinal Chemistry 1981, 16, 175-179).



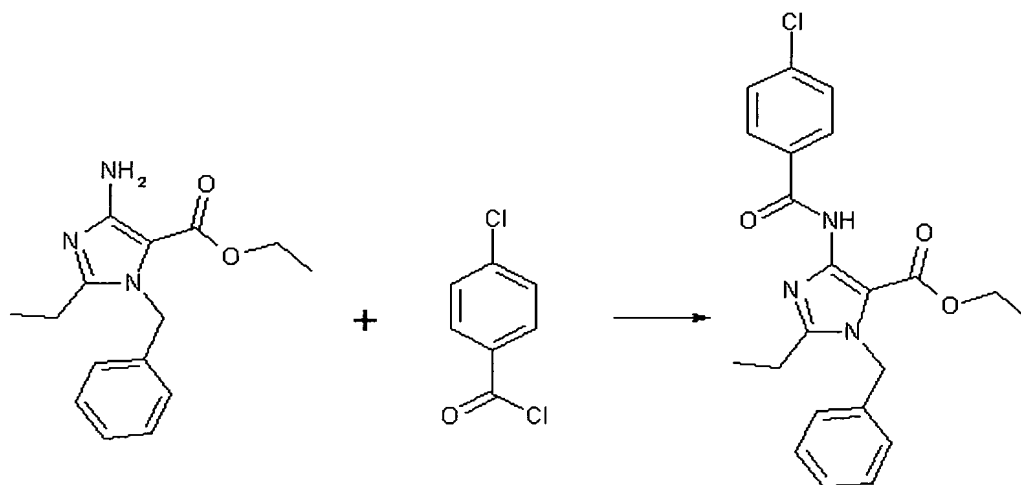
Esquema 4

10

EXEMPLOS

Exemplo 1:

Síntese de 1-benzil-2-etil-4-[(4-clorobenzoil)amino]-1H-imidazol-5-carboxilato de etila



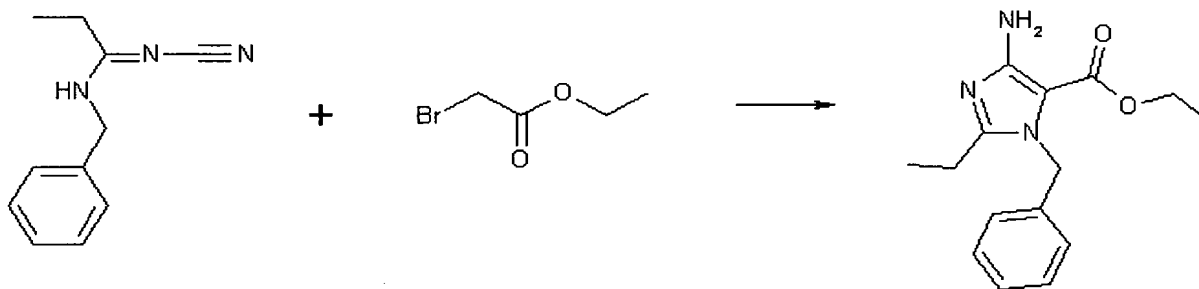
Esquema 5

4-amino-1-benzil-2-etil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila (0,73 mmol) foi dissolvido em DCM e trietilamina (1,46 mmol) foi adicionado. Cloreto de 4-clorobenzoíla (1,46 mmol) foi adicionado às gotas. A reação foi interrompida depois de 0,5 hora pela adição de água e filtração através de um separador de fase. O solvente foi removido e o material bruto resultante foi ainda purificado por cromatografia de desempenho alto usando MeCN:NH₄OAc-tampão gradiente 5:95 a 95:5 % como um eluente para fornecer o produto desejado em 38 % de rendimento.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,98 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,32 - 7,19 (m, 3H) 6,94 (d, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 2,14 q, 2H), 1,27 (t, 3H), 1,14 (t, 3H). MS m/z 412,15 (M+H)⁺

Exemplo 2:

Síntese de 4-amino-1-benzil-2-etil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila (usado como intermediário)



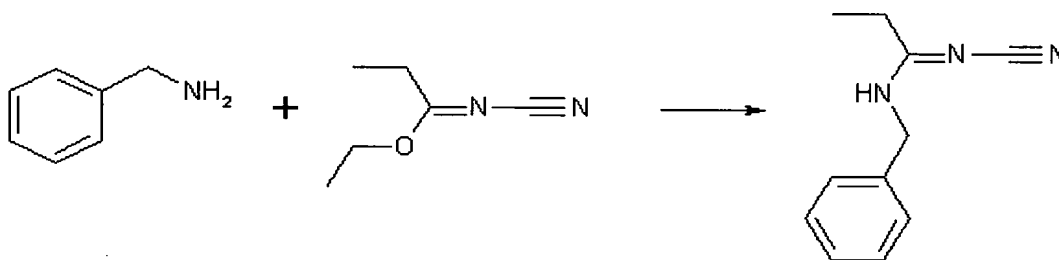
Esquema 6

O N-benzil-N'-cianopropanimidamida (1,44 mmol) e carbonato de potássio (1,73 mmol) foram dissolvidos em DMF seco (2,5 mL) e bromoacetato de etila (1,73 mmol) foi adicionado às gotas na temperatura ambiente. A reação foi aquecida até 90° C durante 8 a 12 horas. Depois, a mistura de reação foi esfriada até -5 a 10° C e butóxido de potássio terc. (2,89 mmol) foi adicionado em porções. A reação foi extinta depois de 10 minutos pela adição de água (5 mL) a -5° C. EtOAc (7 mL) foi adicionado à mistura de reação e a camada aquosa foi separada e extraída várias vezes com EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, e secas em

NaSO₄. O solvente foi removido depois de filtração para fornecer 96 mg do material bruto. MS m/z 274,19 (M+H)⁺

Exemplo 3:

5 Síntese de (1E)-N-benzil-N'-cianopropanimidamida (usado como intermediário)



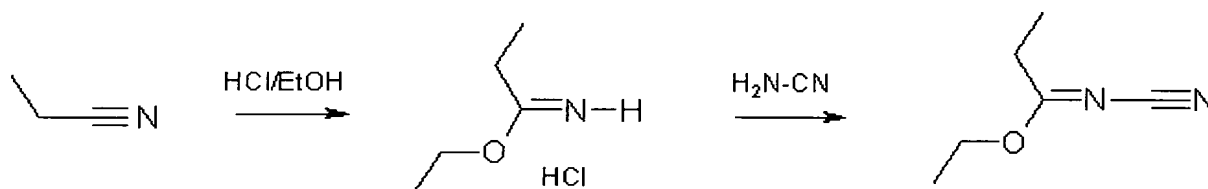
Esquema 7

(1E)-N-cianopropanimidoato de etila (4,36 mmol) foi dissolvido em EtOH (5 mL) e benzil amina (4,36 mmol) foi adicionado às gotas. A mistura de reação foi submetida ao refluxo durante 2 horas. Depois, a mistura foi esfriada até a temperatura ambiente, e o solvente foi evaporado. O material bruto foi dissolvido em EtOAc (5 mL) e filtrado através de um plugue de sílica usando EtOAc como eluente. O filtrado foi concentrado por evaporação para fornecer o produto como um sólido (rendimento 68,2 %).

¹HNMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ 7,36 - 7,21 (m, 5H), 4,81 (s, 2H), 2,57 (q, 2H), 1,26 (s, 3H). MS m/z 188,13 (M+H)⁺

15 Exemplo 4:

Síntese de (1E)-N-cianopropanimidoato de etila (usado como intermediário)



Esquema 8

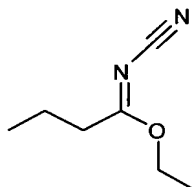
A uma mistura de etilcianeto (108,9 mmol) e EtOH (130,7 mmol) esfriada em um banho de gelo foi adicionado gás de HCl durante 1

min a 0° C. A mistura de reação foi agitada durante 15 a 20 horas enquanto a temperatura da mistura foi mantida a 4° C. O solvente foi evaporado para fornecer cloridreto de propanimidoato de etila como um sólido branco (66,7 %). Subseqüentemente, cloridreto de propanimidoato de etila (50 mmol) e cianoamida (43 mmol) foram dissolvidos em água destilada e esfriado em um banho de gelo, seguido pela adição de um tampão de fosfato (em porções; um sólido duro é formado imediatamente). Depois de agitar durante 20 min na temperatura ambiente a camada orgânica foi separada para fornecer, depois da secagem com NaSO₄, o produto desejado. Rendimento: 75,5 %. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 4,43 (q, 2H), 2,68 (q, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,24 (s, 3H).

Os compostos seguintes foram sintetizados em uma maneira/método análogos aos exemplos descritos acima:

Exemplo 5:

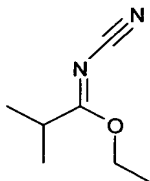
(1E)-N-cianobutanimidoato de etila (usado como intermediário)



Rendimento: 93,4 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,25 (q, 2H), 2,63 (t, 2H), 1,71 (dt, 2H), 1,31 (t, 3H), 0,96 (t, 3H).

Exemplo 6:

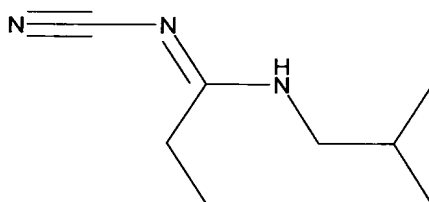
(1E)-N-ciano-2-metilpropanimidoato de etila (usado como intermediário)



Rendimento: 78,9 %. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,23 (q, 2H), 3,19 (m, 1H), 1,29 (t, 3H), 1,19 (d, 6H).

Exemplo 7:

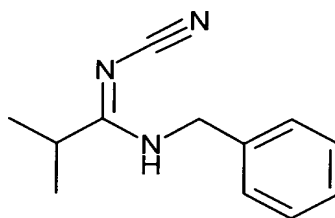
(1E)-N'-Ciano-N-isobutilpropanimidamida (usado como intermediário)



Rendimento: 79 %. ^1H RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 3,06 (d, 2H), 2,54 (q, 2H), 1,91 - 1,79 (m, 1H), 1,27 (t, 3H), 0,90 (d, 6H).

Exemplo 8:

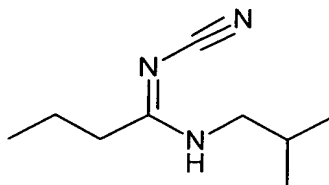
(1E)-N-Benzil-N'-ciano-2-metilpropanimidamida (usado como intermediário)



Rendimento: 89,6 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (bs, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,17 (m, 3H), 4,36 (d, 2H), 3,03 - 2,91 (m, 1H), 1,21 (d, 6H).

Exemplo 9:

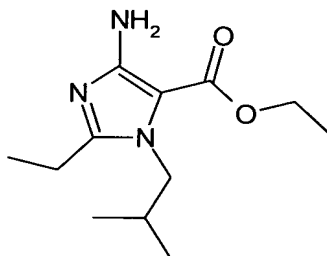
(1E)-N'-Ciano-N-isobutilbutanimidamida (usado como intermediário)



Rendimento: 79,3 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,18 (bs, 1H), 3,08 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,67 (m, 2H), 0,97 (t, 3H), 0,88 (d, 6H).

Exemplo 10:

4-amino-2-etil-1-isobutil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila
(usado como intermediário)

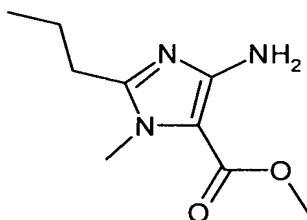


MS m/z 240,20 (M+H)⁺

5

Exemplo 11:

4-amino-1-metil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de metila
(usado como intermediário)

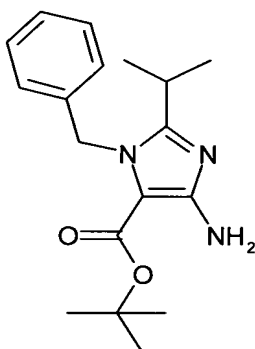


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,77 (bs, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,50 (t, 2H), 1,66 (dt, 2H), 0,93 (t, 3H).

10

Exemplo 12:

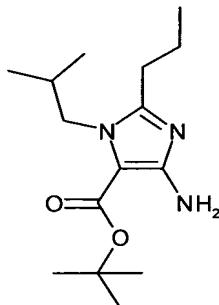
4-amino-1-benzil-2-isopropil-1H-imidazol-5-carboxilato de
terc-butila (usado como intermediário)



MS m/z 316,3 (M+H)⁺

Exemplo 13:

4-amino-1-isobutil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de
terc-butila (usado como intermediário)

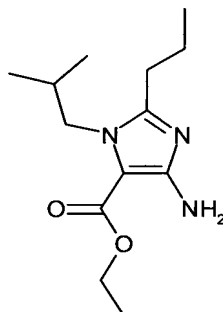


MS m/z 282,2 (M+H)⁺

5

Exemplo 14:

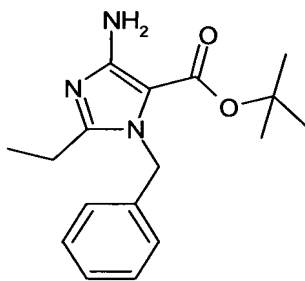
4-amino-1-isobutil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila
(usado como intermediário)



MS m/z 254,1 (M+H)⁺

Exemplo 15:

4-amino-1-benzil-2-etil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-
butila (usado como intermediário)

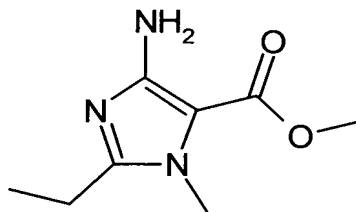


MS m/z 302,24 (M+H)⁺

10

Exemplo 16:

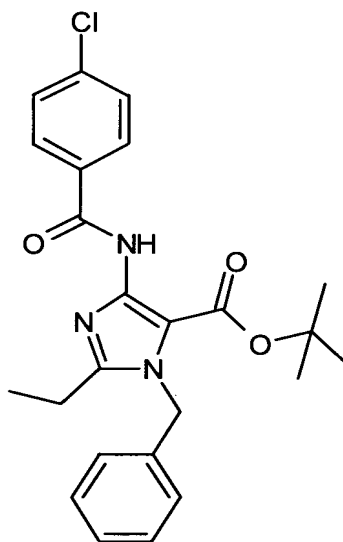
4-amino-2-etil-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de metila
(usado como intermediário)



Rendimento: 26,4 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,80 (s(amplo), 1H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,60 (q, 2H), 1,27 (t, 3H). MS m/z 184,20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Exemplo 17:

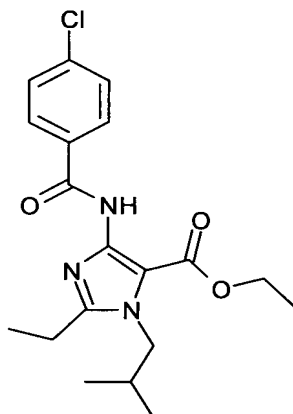
1-benzil-4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-etil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila



Rendimento: 30,1 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,10 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,33 - 7,20 (m, 4H), 6,92 (d, 2H), 5,44 (s, 2H), 2,74 (q, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,26 (t, 3H). MS m/z 440,19 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Exemplo 18:

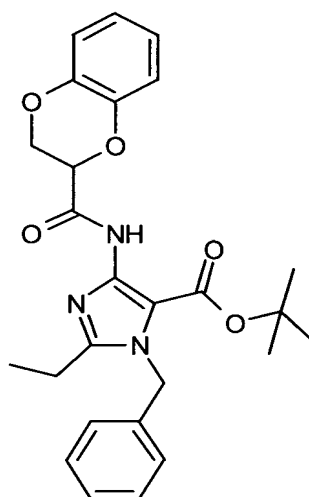
4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-etil-1-isobutil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila



Rendimento: 6,7 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,25 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 4,10 - 4,00 (m, 4H) 2,68 (q, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 1,21 (t, 3H), 0,97 (t, 3H), 0,8 (d, 6H). MS m/z 378,00 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Exemplo 19:

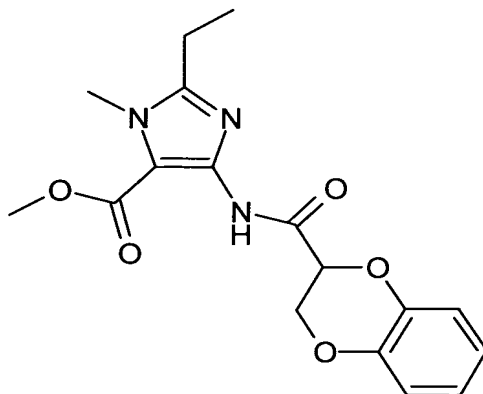
1-benzil-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-2-etil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila



Rendimento: 38,2 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,71 (s, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 3H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,94 - 6,83 (m, 5H), 5,43 (s, 2H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,70 - 4,62 (m, 1H), 4,29 - 20 (m, 1H), 2,68 (q, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,21(t, 3H). MS m/z 464,25 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Exemplo 20:

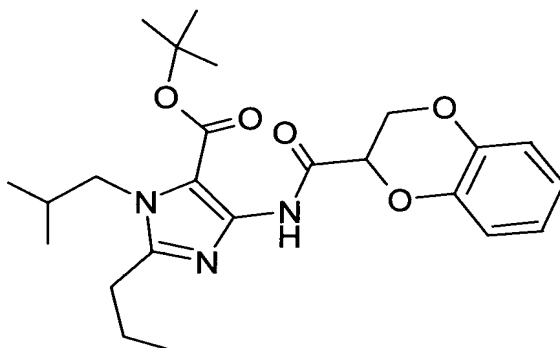
4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-2-etil-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de metila



5 Rendimento: 34,2 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,81 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 4,32 - 4,76 (m, 1H), 4,62 - 4,58 (m, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,75 (q, 2H), 1,29 (t, 3H). MS m/z 346,23 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Exemplo 21:

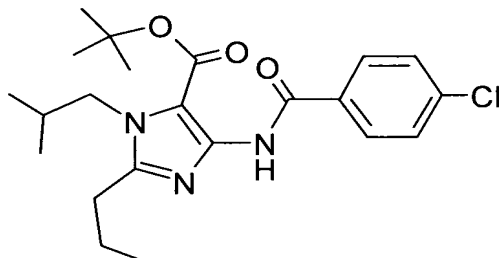
10 4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-1-isobutil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila



Rendimento: 13,0 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,95 (bs, 1H), 7,04 - 6,96 (m), 6,93 - 6,82 (m), 4,82 - 4,72 (m), 4,64 (dd, 1H), 4,30 - 4,16 (m), 3,96 (d, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,08 - 1,91 (m), 1,85 - 1,71 (m), 1,57 (s, 8H), 0,98 (t, 3H), 0,86 (d, 6H). MS m/z 444,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 22:

4-[(4-clorobenzoil)amino]-1-isobutil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila

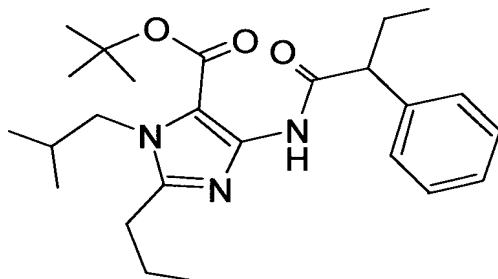


Rendimento: 21,0 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,19 (bs, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 4,01 (d, 2H), 2,76 (t, 3H), 2,59 (bs), 2,10 - 1,97 (m), 1,91 - 1,78 (m), 1,53 (s, 9H), 1,02 (t, 3H), 0,9 (d, 6H).

MS m/z 420,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 23:

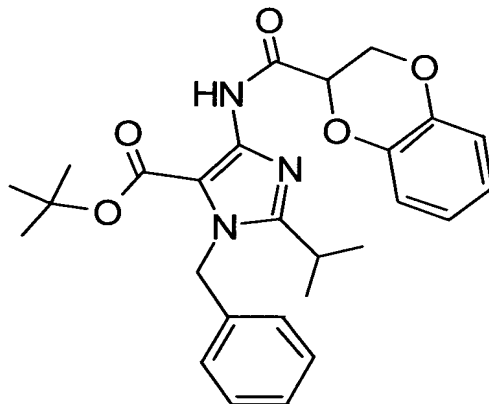
1-isobutil-4-[(2-fenilbutanoil)amino]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila



Rendimento: 28,0 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,14 (bs, 1H), 7,42 - 7,34 (m), 7,32 - 7,17 (m), 3,90 (d, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,28 - 2,14 (m), 2,01 - 1,71 (m), 1,49 (s, 9H), 0,97 (t, 3H), 0,9 (t, 3H), 0,86 - 0,80 (m). MS m/z 428,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 24:

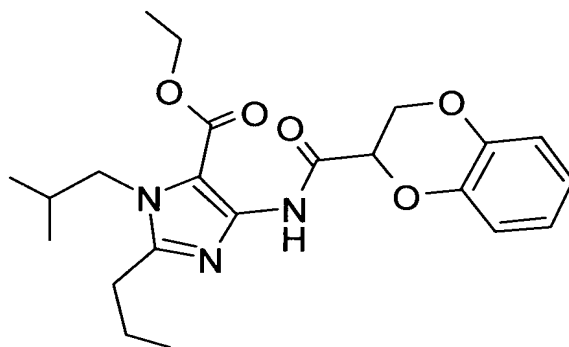
1-benzil-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-2-isopropil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila



Rendimento: 7,0 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,98 (bs, 1H), 7,31 - 7,17 (m, 3H), 7,05 - 6,98 (m, 1H), 6,93 - 6,81 (m, 4H), 5,47 (bs, 2H), 4,79 (bs, 1H), 4,65 (dd, 1H), 4,32 - 4,18 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,58 (s, 4H), 1,37 (s, 7H), 1,29 - 1,21 (m, 4H). MS m/z 478,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 25:

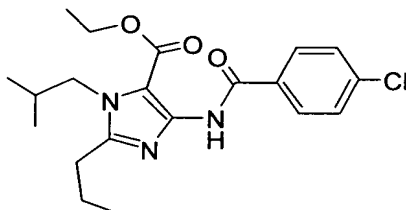
4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-1-isobutil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila



Rendimento: 8,0 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,93 (bs, 1H), 7,04 - 6,97 (m), 6,94 - 6,79 (m), 4,80 (d, 1H), 4,62 (dd, 1H), 4,43 - 4,28 (m, 2H), 4,27 - 4,19 (m), 4,0 (d, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,09 - 1,94 (m), 1,86 - 1,67 (m), 1,37 (t, 3H), 0,99 (t, 3H), 0,87 (d, 6H). MS m/z 416,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 26:

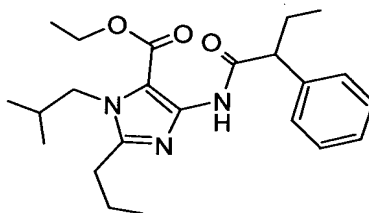
4-[(4-clorobenzoil)amino]-1-isobutil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila



Rendimento: 7,4 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,12 (bs, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 4,34 (q, 2H), 4,01 (d, 1H), 2,75 (t, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,12 - 1,98 (m), 1,91 - 1,78 (m), 1,34 (t, 3H), 1,01 (t, 3H), 0,9 (d, 5H). MS m/z 392,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 27:

1-isobutil-4-[(2-fenilbutanoil)amino]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila



Rendimento: 8,4 %. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (bs, 1H), 7,40 - 7,18 (m), 4,25 - 4,08 (m), 3,91 (d, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,31 - 2,17 (m), 2,02 - 1,68 (m), 1,22 (t, 3H), 0,96 (t, 3H), 0,92 - 0,78 (m). MS m/z 400,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

A análise de LC-MS foi realizada usando um sistema MUX-LTC ESP+ de sonda Micromass 8, a pureza sendo determinada por detecção UV de comprimento de onda único (254 nm). A cromatografia foi realizada em uma coluna XterraTM MS C₈ 3,5 μm , 4,6 x 30 mm, 8 em paralelo. O fluxo de 15 ml/min foi dividido nas 8 colunas para fornecer uma taxa de fluxo de 1,9 ml/min. O gradiente de cromatografia de 10 minutos foi como segue:

Fase Móvel A: 95 % de ACN + 5 % de NH_4OAc 0,010 M

Fase Móvel B: 5 % de ACN + 95 % de NH_4OAc 0,010 M

10 min 0,0 min 0 % de A

8,0 min 100 % de A

9,0 min 100 % de A

5 9,1 min 0 % de A

A análise de RMN foi realizada a 400 MHz.

Avaliação biológica

Efeitos do modulador do receptor de GABA_B alostérico positivo em um ensaio funcional in vitro.

10 O efeito de GABA e baclofeno na liberação de cálcio intracelular em células CHO que expressam o heterodímero do receptor de $\text{GABA}_{B(1A,2)}$ foi estudado na presença ou ausência do modulador alostérico positivo. O modulador alostérico positivo de acordo com a invenção aumentou tanto a potência quanto a eficácia de GABA.

15 A potência dos compostos isto é, a capacidade dos compostos para reduzir a EC_{50} de GABA foi revelada pela concentração necessária para reduzir EC_{50} de GABA em 50 %. Estas potências foram similares à potência relatada para CGP7930 (pode ser adquirida da Tocris, Northpoint, Fourth Way, Avonmouth, Bristol, BS11 8TA, UK) de Urwyler et al. CGP7930
20 aumenta a potência de GABA de EC_{50} de cerca de 170 a 180 nM a EC_{50} de cerca de 35 a 50 nM.

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Materiais

25 Meio de cultura celular Nut mix F-12 (Ham), meio de soro reduzido OPTI-MEM I, Soro bovino fetal (FBS), solução de penicilina/estreptomicina (PEST), geneticina, HEPES ácido (4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanossulfônico (tampão), solução 1 M), Solução Salina Balanceada de Hank (HBSS) e zeocina foram da Life technologies (Paisley, Scotland); Polietilenoimina, probenidol, baclofeno e ácido γ -aminobutírico

(GABA) foram da Sigma (St Louis, USA); Fluo-3 AM foi da Molecular Probes (Oregon, USA). Ácido 4-amino-n-[2,3-³H]butírico ([³H]GABA) foi da Amersham Pharmacia Biotech (Uppsala, Sweden).

Geração de linhagens de célula que expressam o receptor de

5 GABA_B

GABA_BR1a e GABA_BR2 foram clonados a partir de cDNA cerebral humano e subclonados em pCI-Neo (Promega) e pALTER-1 (Promega), respectivamente. Um vetor de expressão de proteína de fusão de GABA_BR1a-G_{αq15} foi construído usando o plasmídeo de cDNA de pCI-Neo-
10 GABA_BR1a e pLEC1-G_{αq15} (Molecular Devices, CA). De modo a tornar a toxina da coqueluche G_{αq15} insensível, Cys356 foi mutado para Gly usando metodologia de PCR padrão com os iniciadores 5'-GGATCCATGGCATGCTGCCTGAGCGA-3' (dianteiro) e 5'-GCGGCCGCTCAGAAGAGGCCGCGTCCTT-3' (reverso). O cDNA de G_{αq15mut} foi
15 ligado nos sítios BamHI e NotI de pcDNA3,0 (Invitrogen). A sequência de codificação R1a de GABA_B foi amplificada por PCR a partir de pCI-Neo-GABA_BR1a usando os iniciadores, 5'-GGATCCCCGGGGAGCCGGGCCC-3' (dianteiro) e 5'-GGATCCCTTATAAAGCAAATGCACTCGA-3' (reverso) e subclonada no sítio BamHI de pcDNA3,0-G_{αq15mut}.

20 De modo a otimizar a sequência de consenso Kozak de GABA_BR2, a mutagênese in situ foi realizada usando o kit Altered Sites Mutagenesis de acordo com a instrução do fabricante (Promega) com o seguinte iniciador, 5'-GAATTCGCACCATGGCTTCCC-3'. O GABA_BR2 otimizado depois foi restrito de pALTER-1 com Xho I + Kpn I e subclonado
25 no vetor de expressão mamífero pcDNA3,1(-)/Zeo (Invitrogen) para produzir a construção final, pcDNA3,1(-)/Zeo-GABA_BR2.

Para a geração de linhagens de célula estáveis, células CHO-K1 foram cultivadas em meio Nut mix F-12 (Ham) suplementado com 10 % de FBS, 100 U/ml de Penicilina e 100 µg/ml de Estreptomicina a 37° C em

uma incubadora de CO₂ umedecida. As células foram separadas com 1 mM de EDTA em PBS e 1 milhão de células foram semeadas em placas de petri de 100 mm. Depois de 24 horas o meio de cultura foi substituído com OptiMEM e incubado durante 1 hora em uma incubadora de CO₂.

5 Para a geração de uma linhagem de célula que expressa o heterodímero GABA_BR1a/GABA_BR2, DNA plasmídico de GABA_BR1a (4 µg) DNA plasmídico de GABA_BR2 (4 µg) e lipofectamina (24 µl) foram misturados em 5 ml de OptiMEM e incubados durante 45 minutos na temperatura ambiente. As células foram expostas ao meio de transfecção
10 durante 5 horas, que depois foi substituído com meio de cultura. As células foram cultivadas durante um adicional de 10 dias antes que agentes de seleção (300 µg/ml de higromicina e 400 µg/ml de geneticina) fossem adicionados. Vinte e quatro dias depois da transfecção, triagem de célula única em placas de 96 reservatórios por citometria de fluxo foi realizada usando um FACS
15 Vantage SE (Becton Dickinson, Palo Alto, CA). Depois da expansão, a resposta funcional do receptor de GABA_B foi testada usando o ensaio FLIPR descrito abaixo. O clone com a resposta funcional mais alta foi coletado, expandido e depois subclonado por triagem de célula única. A linhagem de célula clonal com a resposta de pico mais alta no FLIPR foi usada no presente
20 estudo.

 Para a geração de uma linhagem de célula estável que expressa a proteína de fusão de GABA_BR1a-G_{αq15} e GABA_BR2, DNA plasmídico de GABA_BR1a-G_{αq15mut} (8 µg) DNA plasmídico de GABA_BR2 (8 µg) e lipofectamina (24 µl) foram misturados em 5 ml de OptiMEM e incubados
25 durante 45 minutos na temperatura ambiente. As células foram expostas ao meio de transfecção durante 5 horas, que depois foi substituído com meio de cultura. Depois de quarenta e oito horas, as células foram separadas e semeadas em placas de 6 reservatórios (2000 células/reservatório) e cultivadas em meio de cultura suplementado com geneticina (400 µg/ml) e

zeocina (250 µg/ml). Depois de 4 dias, células de colônias únicas foram coletadas e transferidas para uma placa de 24 reservatórios. Depois de 10 dias, os clones celulares foram semeados em frascos T-25 e cultivados durante um adicional de 16 dias antes que eles fossem testados quanto à resposta funcional mediada por receptor de GABA_B. Os clones que mostraram a resposta de pico mais alta foram coletados e subclonados semeando-se as células em placas de 6 reservatórios (1000 células/reservatório) e repetindo-se as etapas descritas acima. A linhagem de célula clonal que forneceu a resposta de pico mais alta no FLIPR foi usada no presente estudo.

Medição de liberação dependente de receptor de GABA_B de cálcio intracelular no FLIPR

A medição da liberação dependente de receptor de GABA_B de cálcio intracelular no leitor de placa de formação de imagem por fluorescência (FLIPR) foi realizada como descrito por Coward et al. Anal. Biochem. (1999) 270, 242-248, com algumas modificações. Células CHO transfectadas foram cultivadas em Nut Mix F-12 (HAM) com Glutamax-I e suplementadas com 10 %, 100 U/ml de penicilina e 100 µg/ml de estreptomicina, 250 µg/ml de zeocina e 400 µg/ml de geneticina. Vinte e quatro horas antes do experimento as células (35.000 células/reservatório) foram semeadas em placas revestidas com poli-D-lisina de 96 reservatórios de parede preta (Becton Dickinson, Bedford, UK) em meio de cultura sem agentes de seleção. O meio de cultura celular foi aspirado e 100 µl de solução de carga Fluo-3 (4 µM de Fluo-3, 2,5 mM de probenecid e 20 mM de Hepes em Nut Mix F-12 (Ham)) foi adicionada. Depois da incubação durante 1 hora a 37° C em uma incubadora de CO₂ a 5 %, a solução de corante foi aspirada e as células foram lavadas 2 vezes com 150 µl de solução de lavagem (2,5 mM de probenecid e 20 mM de Hepes em HBSS) seguido pela adição de 150 µl de solução de lavagem. As células depois foram avaliadas em um leitor de placa de formação de imagem por fluorescência (Molecular Devices Corp., CA,

USA). Compostos de teste foram diluídos a concentrações de 50 μ M em HBSS contendo 20 mM de Hepes e 5 % de DMSO e adicionados em um volume de 50 μ l. A fluorescência foi experimentada a cada segundo durante 60 s (10 s antes e 50 s depois da adição do composto de teste) antes que
 5 GABA (50 μ l 7,6 nM a 150 μ M) fosse adicionado e a amostragem continuou de seis em seis segundos durante 120 segundos adicionais.

GTP γ S

Ensaio de ligação de [^{35} S]-GTP γ S foram realizados a 30° C durante 45 min em tampão de membrana (100 mM de NaCl, 5 mM, 1 mM de
 10 EDTA, 50 mM de HEPES, pH 7,4) contendo 0,025 μ g/ μ l de proteína de membrana (preparada a partir das linhagens de célula descritas acima) com 0,01 % de albumina sérica bovina (livre de ácido graxo), 10 μ M de GDP, 100 μ M de DTT e 0,53 nM de [^{35} S]-GTP γ S (Amersham-Pharmacia Biotech) em um volume final de 200 μ l. A ligação não específica foi determinada na
 15 presença de 20 μ M de GTP γ S. A reação foi iniciada pela adição de GABA na concentração entre 1 mM e 0,1 nM na presença ou ausência da concentração necessária de PAM. A reação foi terminada pela adição de tampão de lavagem gelado (50 mM de Tris-HCl, 5 mM de MgCl₂, 50 mM de NaCl, pH 7,4) seguido por filtração rápida sob vácuo através de filtros de fibra de vidro
 20 Printed Filtermat A (Wallac) (0,05 % de PEI tratado) usando um Micro 96 Harvester (Skatron Instruments). Os filtros foram secos durante 30 min a 50° C, depois uma almofada cintilante de parafina foi fundida nos filtros e a radioatividade limite foi determinada usando um contador de cintilação 1450 Microbeta Trilux (Wallac).

Cálculos

25 Curvas de resposta de dose de GABA na presença e ausência de compostos de teste foram construídas usando a equação logística de 4 parâmetros, $y = y_{\max} + ((y_{\min} - y_{\max}) / (1 + (x/C)^D))$, onde C = EC₅₀ e D = fator de inclinação.

A potência de PAM em ensaios GTP γ S foi determinada plotando-se a EC₅₀ log para GABA contra a concentração log do modulador alostérico positivo na presença do qual a medição foi realizada.

Geralmente, a potência dos compostos da fórmula (I) varia de EC₅₀s entre 20 μ M e 0,001 μ M. Exemplos de valores de EC₅₀ individuais:

Composto	EC ₅₀ (μ M)
4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-1-isobutil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila (exemplo 21)	3,68
4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-1-isobutil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila (exemplo 25)	5,54

Efeito dos compostos em modelo de IBS (distensão colorretal)

Distensão colorretal (CRD)

Para CRD, um balão de polietileno de 3 cm com um cateter de conexão (preparado para uso interno) é inserido no cólon distal, 2 cm da base do balão ao ânus, durante anestesia de isoflurano leve (Forene[®], Abbott Scandinavia AB, Sweden). O cateter é fixado à base da cauda com fita. Ao mesmo tempo, um cateter intravenoso (Neoflon[®], Becton Dickinson AB, Sweden) é inserido em uma veia da cauda para administração de compostos. Posteriormente, os ratos são colocados em gaiolas Bollman e deixados recuperar da sedação durante pelo menos 15 min antes de iniciar os experimentos.

Durante o procedimento de CRD, os balões são conectados a transdutores de pressão (P-602, CFM-k33, 100 mmHg; Bronkhorst Hi-Tec, Veenendal, Holanda). Um barostato customizado (AstraZeneca, Mölndal, Suécia) é usado para controlar a inflação de ar e pressão intrabalão. Um software de computador customizado (PharmLab on-line 4.0.1) funcionando em um PC padrão é usado para controlar o barostato e para realizar a coleta e armazenamento de dados. O paradigma da distensão gerado pelo barostato é obtido gerando-se padrões de pulso em um canal de saída análogo. O uso de paradigmas de CRD consistiu de distensões fásicas repetidas, 12 vezes em 80 mmHg, com uma duração de pulso de 30 s em intervalos de 5 min.

Respostas para CRD são avaliadas por registro e quantificação de mudanças físicas na pressão intrabalão durante os pulsos de distensão. Oscilações de pressão durante a inflação isobárica do balão intracolônico refletem contrações do músculo abdominal associadas ao procedimento de distensão e, portanto, são consideradas uma avaliação válida da resposta visceromotora (VMR) associada à presença de dor de origem visceral.

Coleta e análise de dados

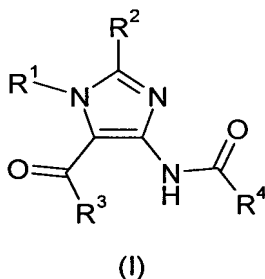
Os sinais de pressão de balão são experimentados a 50 Hz e depois submetidos à filtragem digital. Um filtro passa-alta a 1 Hz é usado para separar as mudanças de pressão induzidas por contração da pressão de variação lenta gerada pelo barostato. Uma resistência no fluxo de ar entre o gerador de pressão e o transdutor de pressão aumentam mais as variações de pressão induzidas por contrações abdominais do animal. Além disso, um filtro de rejeição de faixa a 49 a 51 Hz é usado para remover a interferência de frequência de linha. Um software de computador customizado (PharmLab offline 4.0.1) é usado para quantificar as mudanças físicas dos sinais de pressão de balão. O valor retificado médio (ARV) dos sinais de pressão de balão é calculado para o período de 30 s antes do pulso (atividade de base) e durante a duração do pulso (como uma medida do VMR para distensão). Quando da realização da análise dos pulsos, o primeiro e último segundo de cada pulso são excluídos visto que eles refletem sinais de artefato produzidos pelo barostato durante a inflação e deflação do balão e não originam-se do animal.

Resultados

O efeito dos moduladores alostéricos positivos é examinado no VMR para CRD isobárico em ratos. Um paradigma que consiste de 12 distensões a 80 mmHg é usado. Os compostos são administrados em uma dose de 1 a 50 $\mu\text{mol/kg}$ e respostas de VMR para CRD comparado ao controle de veículo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto e sais farmaceuticamente e farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, e enantiômeros do composto e sais dos mesmos, caracterizado pelo fato de que é da fórmula geral (I)



5 em que

R^1 representa alquila C_1-C_{10} ; alquenila C_2-C_{10} ; alquinila C_2-C_{10} ; ou cicloalquila C_3-C_{10} , cada opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou
10 dois grupos arila ou heteroarila; ou

R^1 representa arila ou heteroarila, cada opcionalmente substituído por um ou mais de alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , SO_3R^5 , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 ,
15 nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila;

R^2 representa C_1-C_6 alquila, arila ou heteroarila, opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou
20 heteroarila;

R^3 representa alcóxi C_1-C_{10} , opcionalmente substituído por um ou mais de tioalcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , ceto, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila; ou

R^3 representa alquila C_1-C_{10} ; alquenila C_2-C_{10} ; alquinila C_2-C_{10} ; ou cicloalquila C_3-C_{10} , cada opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , ceto, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ceto, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 ,
 5 nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila; ou

R^3 representa arila ou heteroarila, cada opcionalmente substituído por um ou mais de alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou
 10 um ou dois grupos arila ou heteroarila; ou

R^3 representa amino, opcionalmente mono- ou dissustituído com alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} ou cicloalquila C_3-C_{10} ;

R^4 representa alquila C_1-C_{10} ; alquenila C_2-C_{10} ; alquinila C_2-C_{10} ; alcóxi C_1-C_{10} ; ou cicloalquila C_3-C_{10} , cada opcionalmente substituído por
 15 um ou mais de alcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , COR^8 , nitrila, SO_2R^9 , $NR^6SO_2R^7$, $NR^6C=ONR^7$ ou um ou dois grupos arila ou heteroarila; ou

R^4 representa arila ou heteroarila, todos opcionalmente substituídos por um ou mais de alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $NR^6SO_2R^7$, CO_2R^8 , SO_3R^5 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila;

R^5 cada e independentemente representa alquila C_1-C_{10} ;

R^6 cada e independentemente representa hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , arila ou heteroarila, em que o dito arila ou heteroarila opcionalmente pode ser substituído ainda por um ou mais de halogênio(s), alquila C_1-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} ou tioalcóxi C_1-C_{10} ;

R^7 cada e independentemente representa hidrogênio, alquila

C₁-C₁₀, arila ou heteroarila, em que o dito arila ou heteroarila opcionalmente pode ser substituído ainda por um ou mais de halogênio(s), alquila C₁-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀ ou tioalcóxi C₁-C₁₀;

5 R⁸ cada e independentemente representa alquila C₁-C₁₀, opcionalmente substituído por arila ou heteroarila, em que o dito arila ou heteroarila opcionalmente pode ser substituído ainda por um ou mais de halogênio(s), alquila C₁-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀ ou tioalcóxi C₁-C₁₀;

10 R⁹ representa alquila C₁-C₁₀, arila ou heteroarila, em que o dito arila ou heteroarila opcionalmente pode ser substituído ainda por um ou mais de halogênio(s), alquila C₁-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀ ou tioalcóxi C₁-C₁₀;

em que cada um de alquila, alquenila, alquinila e cicloalquila independentemente pode ter um ou mais átomos de carbono substituídos no lugar de O, N ou S; em que nenhum do O, N ou S está em uma posição adjacente a qualquer outro O, N ou S;

15 em que cada um de alquila, alquenila, alquinila, alcóxi e cicloalquila independentemente pode ter um ou mais átomos de carbono substituídos por flúor;

com as exceções de

20 4-(acetilamino)-1,2-dimetil-etil éster do ácido 1H-imidazol-5-carboxílico;

4-(benzoilamino)-1,2-dimetil-etil éster do ácido 1H-imidazol-5-carboxílico;

1,2-dimetil-4-[[(metilamino)carbonil]-amino]-etil éster do ácido 1H-imidazol-5-carboxílico;

25 N-(5-benzoil-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)-2-bromo-acetamida;

N-[5-benzoil-2-metil-1-(4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]-acetamida;

4-[(3-etóxi-1,3-dioxopropil)amino]-1-etil-2-metil- α -oxo-etil

éster do ácido 1H-Imidazol-5-acético;

4-[(cloroacetil)amino]-1-etil-2-metil- α -oxo-etil éster do ácido 1H-Imidazol-5-acético; e

1-etil-2-metil- α -oxo-4-[(fenilacetil)amino]-etil éster do ácido 1H-Imidazol-5-acético.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 representa alquila C_1-C_4 , opcionalmente substituído por um arila ou dois grupos heteroarila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^1 representa alquila C_4 .

4. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^1 representa metila.

5. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^1 representa metila substituído por um arila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o dito arila é fenila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 representa arila, opcionalmente substituído por um ou mais de alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , SO_3R^7 , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R^1 representa fenila não substituído.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^2 representa alquila C_1-C_4 .

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R^3 representa alcóxi C_1-C_4 , opcionalmente substituído por um ou mais de tioalcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila

C_3-C_{10} , ceto, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R^3 representa alquila C_1-C_{10} ,
5 opcionalmente substituído por um ou mais de tioalcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , ceto, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R^4 representa alquila C_1-C_7 ,
10 alquenila C_2-C_7 , alquinila C_2-C_7 ou cicloalquila C_3-C_7 , opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila, amida, sulfonamida, uréia ou um ou dois grupos arila ou heteroarila, em que qualquer grupo arila ou heteroarila usado na definição de
15 R^4 pode ser substituído ainda por um ou mais de halogênio(s), alquila C_1-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} ou tioalcóxi C_1-C_{10} , em que o dito alquila C_1-C_{10} pode ser substituído ainda por um ou dois grupos arila ou heteroarila.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R^4 representa alquila C_1-C_4 , opcionalmente substituído por
20 um ou dois grupos arila ou heteroarila.

14. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R^4 representa alquila C_1-C_4 , substituído por um ou dois grupos arila ou heteroarila.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que R^4 representa arila ou heteroarila,
25 opcionalmente substituído por um ou mais de alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila.

16. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que R^4 representa fenila, opcionalmente substituído por um ou mais de alquila C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro ou ácido carboxílico.

5 17. Composto de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que R^4 representa fenila substituído por um ou mais halogênio(s).

18. Composto de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o dito heteroarila é selecionado do grupo que consiste de 2,3-diidro-1,4-benzodioxin, piridina, tiofeno, furano, pirazol e tiazol.

10 19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, caracterizado pelo fato de que R^5 representa alquila C_{1-6} .

20. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

15 R^1 representa alquila C_1-C_{10} ; opcionalmente substituído por um arila;

R^2 representa alquila C_1-C_6 ;

R^3 representa alcóxi C_1-C_{10} ;

R^4 representa alquila C_1-C_{10} ; opcionalmente substituído por um arila; ou

20 R^4 representa arila ou heteroarila, todos opcionalmente substituídos por um ou mais halogênio(s).

21. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

25 R^1 representa alquila C_1-C_4 ; opcionalmente substituído por um arila;

R^2 representa alquila C_1-C_6 ;

R^3 representa alcóxi C_1-C_4 ;

R^4 representa alquila C_1-C_6 ; opcionalmente substituído por um arila; e

R⁴ representa arila ou heteroarila, cada opcionalmente substituído por um ou mais halogênio(s).

22. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de:

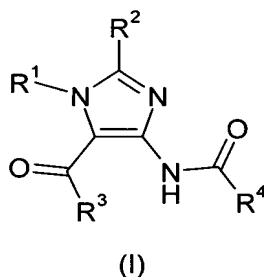
- 5 1-benzil-2-etil-4-[(4-clorobenzoil)amino]-1H-imidazol-5-carboxilato de etila;
- 1-benzil-4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-etil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila;
- 4-[(4-clorobenzoil)amino]-2-etil-1-isobutil-1H-imidazol-5-
- 10 carboxilato de etila;
- 1-benzil-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-2-etil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila;
- 4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-2-etil-1-
- metil-1H-imidazol-5-carboxilato de metila;
- 15 4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-1-isobutil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila;
- 4-[(4-clorobenzoil)amino]-1-isobutil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila;
- 1-isobutil-4-[(2-fenilbutanoil)amino]-2-propil-1H-imidazol-5-
- 20 carboxilato de terc-butila;
- 1-benzil-4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-2-isopropil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila;
- 4-[(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-2-ilcarbonil)amino]-1-isobutil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila;
- 25 4-[(4-clorobenzoil)amino]-1-isobutil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila; e
- 1-isobutil-4-[(2-fenilbutanoil)amino]-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila.

23. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que

compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 22 e um carreador ou diluente farmacologicamente aceitável.

24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 22, caracterizado pelo fato de que é para o uso em terapia.

25. Uso de um composto e sais farmacologicamente e farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, e enantiômeros do composto e sais dos mesmos, opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, o composto sendo da fórmula geral (I), caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de doença do refluxo gastroesofágico (GERD), o composto da fórmula geral (I) sendo:



em que

R¹ representa alquila C₁-C₁₀; alquenila C₂-C₁₀; alquinila C₂-C₁₀; ou cicloalquila C₃-C₁₀, todos opcionalmente substituídos por um ou mais de alcóxi C₁-C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀, tioalcóxi C₁-C₁₀, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, CONR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, CO₂R⁸, nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila; ou

R¹ representa arila ou heteroarila, todos opcionalmente substituídos por um ou mais de alquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀, tioalcóxi C₁-C₁₀, SO₃R⁵, halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, CONR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, CO₂R⁸, nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila;

R^2 representa C_1-C_6 alquila, arila ou heteroarila, opcionalmente substituído por um ou mais de alcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila;

R^3 representa alcóxi C_1-C_{10} , opcionalmente substituído por um ou mais de tioalcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , ceto, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila; ou

R^3 representa alquila C_1-C_{10} ; alquenila C_2-C_{10} ; alquinila C_2-C_{10} ; ou cicloalquila C_3-C_{10} , todos opcionalmente substituídos por um ou mais de alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , ceto, halogênio(s), hidróxi, mercapto, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila; ou

R^3 representa arila ou heteroarila, todos opcionalmente substituídos por um ou mais de alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila; ou

R^3 representa amino, opcionalmente mono- ou dissustituído com alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} ou cicloalquila C_3-C_{10} ;

R^4 representa alquila C_1-C_{10} ; alquenila C_2-C_{10} ; alquinila C_2-C_{10} ; alcóxi C_1-C_{10} ; ou cicloalquila C_3-C_{10} , todos opcionalmente substituídos por um ou mais de alcóxi C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , tioalcóxi C_1-C_{10} , halogênio(s), hidróxi, mercapto, ceto, ácido carboxílico, $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , CO_2R^8 , COR^8 , nitrila, SO_2R^9 , $NR^6SO_2R^7$, $NR^6C=ONR^7$ ou um ou dois grupos arila ou heteroarila; ou

R^4 representa arila ou heteroarila, todos opcionalmente substituídos por um ou mais de alquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-

C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀, tioalcóxi C₁-C₁₀, halogênio(s), hidróxi, mercapto, nitro, ácido carboxílico, CONR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, NR⁶SO₂R⁷, CO₂R⁸, SO₃R⁵, nitrila ou um ou dois grupos arila ou heteroarila;

R⁵ cada e independentemente representa alquila C₁-C₁₀;

5 R⁶ cada e independentemente representa hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, arila ou heteroarila, em que o dito arila ou heteroarila opcionalmente pode ser substituído ainda por um ou mais de halogênio(s), alquila C₁-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀ ou tioalcóxi C₁-C₁₀;

10 R⁷ cada e independentemente representa hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, arila ou heteroarila, em que o dito arila ou heteroarila opcionalmente pode ser substituído ainda por um ou mais de halogênio(s), alquila C₁-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀ ou tioalcóxi C₁-C₁₀;

15 R⁸ cada e independentemente representa alquila C₁-C₁₀, opcionalmente substituído por arila ou heteroarila, em que o dito arila ou heteroarila opcionalmente pode ser substituído ainda por um ou mais de halogênio(s), alquila C₁-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀ ou tioalcóxi C₁-C₁₀;

R⁹ representa alquila C₁-C₁₀, arila ou heteroarila, em que o dito arila ou heteroarila opcionalmente pode ser substituído ainda por um ou mais de halogênio(s), alquila C₁-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀ ou tioalcóxi C₁-C₁₀;

20 em que cada um de alquila, alquenila, alquinila e cicloalquila independentemente pode ter um ou mais átomos de carbono substituídos no lugar de O, N ou S; em que nenhum do O, N ou S está em uma posição adjacente a qualquer outro O, N ou S; e

25 em que cada um de alquila, alquenila, alquinila, alcóxi e cicloalquila independentemente pode ter um ou mais átomos de carbono substituídos por flúor.

26. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 22, opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um

medicamento para a prevenção de refluxo.

27. Uso de um composto opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 22 ou 25, caracterizado pelo fato de ser para a
5 fabricação de um medicamento para a inibição de relaxamentos do esfíncter esofágico inferior transitórios (TLESRs).

28. Uso de um composto opcionalmente em combinação com um agonista do receptor de GABA_B, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 22 ou 25, caracterizado pelo fato de ser para a
10 fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio gastrointestinal funcional.

29. Uso de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que o dito distúrbio gastrointestinal funcional é dispepsia funcional.

30. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 22 ou 23, opcionalmente em combinação com um
15 agonista do receptor de GABA_B, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de síndrome do intestino irritável (IBS).

31. Uso de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo
20 fato de que o dito IBS é IBS predominante em constipação.

32. Uso de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que o dito IBS é IBS predominante em diarreia.

33. Uso de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo
25 fato de que o dito IBS é IBS predominante em movimento intestinal alternado.

34. Composto, caracterizado pelo fato de ser 4-amino-1-benzil-2-etil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila, que é útil como intermediário na síntese de moduladores ou agonistas alostéricos positivos do receptor de GABA_B.

35. Composto, caracterizado pelo fato de ser (1E)-N-benzil-N'-cianopropanimidamida, que é útil como intermediário na síntese de moduladores ou agonistas alostéricos positivos do receptor de GABA_B.

5 36. Composto, caracterizado pelo fato de ser (1E)-N-ciano-2-metilpropanimidoato de etila, que é útil como intermediário na síntese de moduladores ou agonistas alostéricos positivos do receptor de GABA_B.

37. Composto, caracterizado pelo fato de ser (1E)-N-Benzil-N'-ciano-2-metilpropanimidamida, que é útil como intermediário na síntese de moduladores ou agonistas alostéricos positivos do receptor de GABA_B.

10 38. Composto, caracterizado pelo fato de ser (1E)-N'-Ciano-N-isobutilbutanimidamida, que é útil como intermediário na síntese de moduladores ou agonistas alostéricos positivos do receptor de GABA_B.

15 39. Composto, caracterizado pelo fato de ser 4-amino-2-etil-1-isobutil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila, que é útil como intermediário na síntese de moduladores ou agonistas alostéricos positivos do receptor de GABA_B.

20 40. Composto, caracterizado pelo fato de ser 4-amino-1-metil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de metila, que é útil como intermediário na síntese de moduladores ou agonistas alostéricos positivos do receptor de GABA_B.

41. Composto, caracterizado pelo fato de ser 4-amino-1-benzil-2-isopropil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila, que é útil como intermediário na síntese de moduladores ou agonistas alostéricos positivos do receptor de GABA_B.

25 42. Composto, caracterizado pelo fato de ser 4-amino-1-isobutil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila, que é útil como intermediário na síntese de moduladores ou agonistas alostéricos positivos do receptor de GABA_B.

43. Composto, caracterizado pelo fato de ser 4-amino-1-

isobutil-2-propil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila, que é útil como intermediário na síntese de moduladores ou agonistas alostéricos positivos do receptor de GABA_B.

5 44. Composto, caracterizado pelo fato de ser 4-amino-1-benzil-2-etil-1H-imidazol-5-carboxilato de terc-butila, que é útil como intermediário na síntese de moduladores ou agonistas alostéricos positivos do receptor de GABA_B.

10 45. Composto, caracterizado pelo fato de ser 4-amino-2-etil-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de metila, que é útil como intermediário na síntese de moduladores ou agonistas alostéricos positivos do receptor de GABA_B.

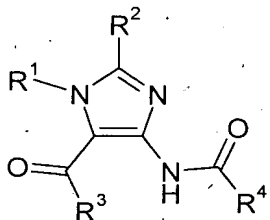
15 46. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 34 a 45, caracterizado pelo fato de ser no processo para a fabricação de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 22, ou na reivindicação 25.

RESUMO

“COMPOSTO E SAIS FARMACEUTICAMENTE E FARMACOLOGICAMENTE ACEITÁVEIS DOS MESMOS, E ENANTIÔMEROS DO COMPOSTO E SAIS DOS MESMOS, USO DOS MESMOS, OPCIONALMENTE EM COMBINAÇÃO COM UM AGONISTA DO RECEPTOR DE GABA_B, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

A presente invenção diz respeito a novos derivados de imidazol tendo um efeito modulador do receptor de GABA_B (GBR) alostérico positivo, métodos para a preparação dos ditos compostos e para seu uso, opcionalmente em combinação com um agonista de GABA_B, para a inibição de relaxamentos do esfíncter esofágico inferior transitórios, para o tratamento de doença do refluxo gastroesofágico, assim como para o tratamento de distúrbios gastrointestinais funcionais e síndrome do intestino irritável (IBS).

Os compostos são representados pela fórmula geral (I)



(I)

em que R¹, R², R³, e R⁴ são como definidos na descrição. Por exemplo, R¹ pode ser alquila ou arilalquila, R² pode ser alquila, R³ pode ser alcóxi e R⁴ pode ser um substituinte contendo um grupo arila.